

Journal für Kardio

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für

#1

NOAK
in Österreich
und weltweit⁴



WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

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



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

Eliquis[®]
Apixaban



Bristol Myers Squibb™





**Jetzt in der Fachinformation:
AUGUSTUS-Daten für Ihre Patienten
mit nvVHF und ACS und/oder PCI !**

Wählen Sie beides: **Wirksamkeit** und **Sicherheit** mit **ELIQUIS®**

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten
mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

VKA = Vitamin-K-Antagonist **ACS** = Akutes Koronarsyndrom **PCI** = Perkutane Koronarintervention

Eliquis® (Apixaban):

* Warfarin.

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

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

Literaturangaben: 1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–9; Fachkurzinformation im Heftinneren 432AT2005305-01; 08/2020. PP-ELI-AUT-0595; 08/2020

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

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 436



Bristol Myers Squibb™



Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

THEMENHEFT: Neue Entwicklungen in der interventionellen Therapie struktureller Herz-erkrankungen

Transkatheter-Aortenklappenersatz: Einsatz bei „Low-risk“-Patienten und die Rolle des Hybrid-OPs

A. Strouhal, G. Delle Karth

Devices und technische Aspekte bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

G. Lamm

Neue Entwicklungen in der perkutanen Mitral- und Trikuspidalklappentherapie

J. Gollmer, A. Zirlik, A. Schmidt

Der interventionelle Vorhofseptum-verschluss

H. Schuchlenz

Vorhofohrverschluss

R. K. Binder

RUBRIKEN

Standard Operating Procedure (SOP)

EKG-Beispiel

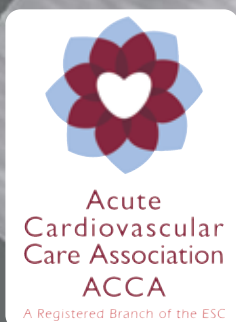
EPU-Corner

Aktuelles

Kongressbericht

Fallbericht

Pharma-News



Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



Verliebt, verlobt,...

FIXKOMBINATIONEN FÖRDERN
DIE THERAPIETREUE



LisAm[®]

CandAm[®]

Ramipril/Amlodipin Genericon

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon

SimEz[®]

Rosamib[®]

GENERICON

Fachkurzinformation siehe Seite 438, 439

371 Brief des Herausgebers

K. Huber

Themenheft: Neue Entwicklungen in der interventionellen Therapie struktureller Herz-erkrankungen

372 Transkatheter-Aortenklappenersatz: Einsatz bei „Low-risk“-Patienten und die Rolle des Hybrid-OPs

A. Strouhal, G. Delle Karth

376 Devices und technische Aspekte bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

G. Lamm

382 Neue Entwicklungen in der perkutanen Mitral- und Trikuspidalklappentherapie

J. Gollmer, A. Zirlik, A. Schmidt

388 Der interventionelle Vorhofseptumverschluss

H. Schuchlenz

396 Vorhofsektorschluss

R. K. Binder

Rubriken

Standard Operating Procedure (SOP)

402 Antidiabetische Therapie mit kardiovaskulärem Benefit

A. Niessner, K. Huber, H. Alber, D. Keta, J. Strametz-Juranek, G. Delle Karth, H. Frank, A. Vonbank, T. Wascher

EKG-Beispiel

406 Palpitationen und Luftnot bei Belastung nach SM-Implantation

M. Nürnberg

EPU-Corner

410 Komplexe Diagnose, einfache Lösung: Fallbericht einer nodofaszikulären Tachykardie

R. Schönbauer, L. Fiedler, F. X. Roithinger

Aktuelles

413 Projekt HerzIntakt

L. Seitz, H. Wallner, B. Hölzl

A14783 Softlink

418 Morbus Fabry

S. Graf, C. Gatterer

420 Ein Patient mit dualer Pathologie: Aortenklappenstenose und ATTR-Amyloidose

C. Nitsche

Kongressbericht

422 Angina pectoris und Ischämie: Mehr als die Spitze des Eisbergs behandeln!

S. Fisch

Fallbericht

424 Morbus Fabry bei unklarer linksventrikulärer Hypertrophie

T. Buchacher

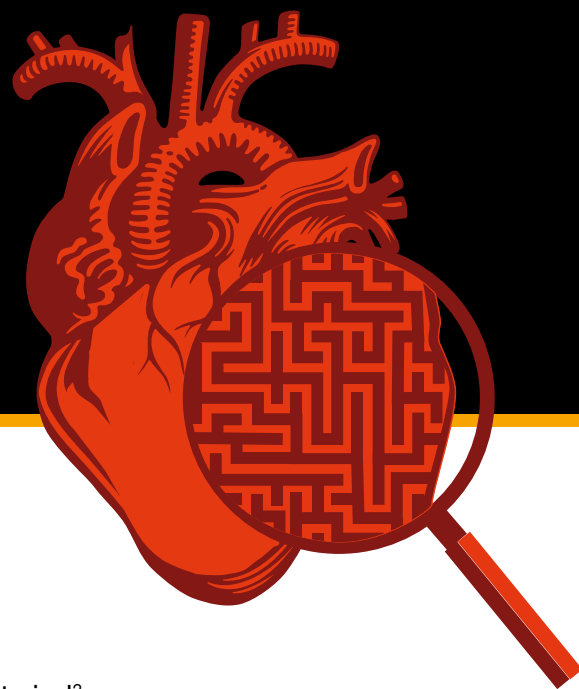
428 Pharma-News

371 Impressum

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

LEBENSBEDROHLICH DOCH OFT ÜBERSEHEN.¹

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



ACHTEN SIE AUF DIESE HINWEISE:



HFpEF*:

bei Patienten, die typischerweise ÜBER 60 JAHRE alt sind²



INTOLERANZ:

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



DISKREPANZ:

zwischen Niedervoltage und erhöhter
linksventrikulärer Wanddicke⁴



DIAGNOSE:

eines Karpaltunnelsyndroms oder einer Lumbalstenose^{1,3}



ECHOKARDIOGRAPHIE:

Hypertrophie des linken Ventrikels²



NERVENSYSTEM:

Dysfunktion des autonomen Nervensystems einschließlich von
gastrointestinalen Beschwerden und unerklärbarem Gewichtsverlust²

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



Seltene Erkrankungen

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

* Heart failure with preserved ejection fraction

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

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer (Clinical Shortcuts) W. Kaltenbrunner (EKG)
 G. Delle-Karth M. Nürnberg (EKG)
 (OCT-Corner) H. Pürerfellner (EPU-Corner)
 F. Glaser (EKG) W. Weihs
 J. Holfeld (Heart Team) (Echokardiographie aktuell)

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2020/2021:

Ch. Adlbrecht, Wien E. Mahla, Graz J. Siller-Matula, Wien
 H. Gabriel, Wien B. Metzler, Innsbruck W. Speidl, Wien
 St. Harb, Graz V. Mühlberger, Innsbruck M. Stühlinger, Innsbruck
 K. Krychtiuk, Wien A. Niessner, Wien Th. Sturmberger, Linz
 E. Kunschitz, Wien M. Pavone-Gyöngyösi, Wien W. Weihs, Graz
 H. Mächler, Graz T. Schachner, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2020/2021:

J. Aichinger, A M. Grabenwöger, A A. Podczek-Schweighofer, A
 H. Alber, A M. Grimm, A B. Podesser, A
 J. Auer, A D. Gulba, D F. X. Roithinger, A
 A. Bauer, A C. Hengstenberg, A H. Schühlen, D
 H. Baumgartner, D U. Hoppe, A P. Siostrzonek, A
 R. Berger, A F. Hoppichler, A J. Sipötz, A
 R. Binder, A R. Koppensteiner, A C. Steinwender, A
 Ch. Bode, D A. N. Laggner, A Th. Stefanelli, A
 H. Darius, D G. Laufer, A F. W. Verheugt, NL
 G. Delle-Karth, A Th. F. Lüscher, UK F. Weidinger, A
 H. Drexel, A H. Mayr, A J. Wojta, A
 L. Fiedler, A B. Meier, CH G. Zenker, A
 H. Frank, A T. Neunteufl, A A. Zirlik, A
 M. Frick, A O. Pachinger, 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,

dem Organisator diese Themenheftes, Herrn **Univ.-Prof. Dr. Johann Auer**, ist für seine editorielle Arbeit höchstes Lob auszusprechen.

Die neuen Entwicklungen auf dem Sektor der interventionellen Therapie struktureller Herzerkrankungen sind von unseren Experten auf den neuesten Stand gebracht und sehr anschaulich dargestellt worden. Auch all diesen Autoren gebührt unser Dank.

Wir haben aber trotz der Informationsfülle auf die beliebten Rubriken nicht verzichtet und hoffen, Ihnen mit dieser Ausgabe des JOURNALES interessanten Lesestoff und wichtige Erkenntnisse übermittelt zu haben.

*Mit freundlichen Grüßen, Ihr
 Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland zuzü-
 glich 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 Beitrages
 zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
 Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
 weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
 cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
 Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
 haltenen 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, Überset-
 zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
 cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
 temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
 Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
 nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
 ben vorbehalten.

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

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und
 Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
 währ übernommen werden. Derartige Angaben
 müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
 anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
 keit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
 geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
 wider. Diese Beiträge fallen somit in den persön-
 lichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
 Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
 gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
 barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
 nungen in der Regel die männliche Form verwen-
 det. Es sind jedoch jeweils weibliche und männ-
 liche Personen gemeint.

Transkatheter-Aortenklappenersatz: Einsatz bei „Low-risk“-Patienten und die Rolle des Hybrid-OPs

A. Strouhal, G. Delle Karth

Kurzfassung: Die Aortenklappenstenose (AS) stellt den häufigsten Grund für Herzklappen-Operationen bzw. -Interventionen in der industrialisierten Welt dar. Seit nunmehr einem Jahrzehnt konnte sich die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation als alternative Methode zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei älteren Patienten oder Patienten mit erhöhtem operativem Risiko etablieren. Neuere Studien lassen auch eine Gleichwertigkeit der Methoden bei älteren Patienten mit niedrigem operativem Risiko vermuten. Die folgende Übersichtsarbeit beleuchtet die Vor- und Nachteile der Methoden, die potenzielle Rolle des Hybrid-OPs und betont die zentrale Rolle des Heart-Teams in einem modernen Herzklappen-Zentrum.

Schlüsselwörter: TAVI, „Low-risk“-Patient, Hybrid-OP, Heart-Team

Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation in Low Risk Patients and the role of Hybrid OR. Aortic stenosis (AS) is the most common valvular heart disease requiring intervention in Western world. Over the past years there has been a profound change in treatment options. Based upon several randomized controlled trials transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been shown to be at least non-inferior to surgical aortic valve replacement (AVR) in short and mid-term cardiovascular outcomes in patients with higher surgical risk. Recent studies suggest that TAVI

is also an alternative treatment method in elderly low risk patients with severe AS compared to AVR. This overview summarizes the Pros and Cons of both treatment methods, the possible role of a hybrid OR and highlights the central role of the heart team approach in a modern heart valve center. *J Kardiol* 2020; 27 (11–12): 372–4.

Key words: TAVI, low risk patients, hybrid-OR, heart team

■ Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AS) stellt den häufigsten Grund für Herzklappen-Operationen bzw. -Interventionen in der industrialisierten Welt dar. Die Prognose der unbehandelten höhergradigen Aortenstenose ist schlecht: Das 5-Jahres-Risiko der Progression zu Herzinsuffizienz, Klappenoperation oder Tod beträgt 80 %. Die häufigste Ursache der AS ist die degenerative Verkalkung der Klappensegel. Diese tritt typischerweise im höheren Lebensalter auf, weshalb – aufgrund der steigenden Lebenserwartung – mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen ist. Obwohl nicht rein degenerative, sondern auch inflammatorische Prozesse eine Rolle spielen, konnte bis jetzt keine sekundärpräventive Maßnahme die Entwicklung der AS beeinflussen. Aortenklappenvitien bei Jüngeren sind häufig mit einer bikuspid angelegten Aortenklappe assoziiert. Das Einsetzen von Symptomen stellt den zentralen Wendepunkt im natürlichen Verlauf der höhergradigen AS dar: Die symptomatische höhergradige AS hat eine schlechte Prognose mit jährlichen Mortalitätsraten von etwa 25 %, sodass ab diesem Zeitpunkt generell die Indikation zur Klappensanierung besteht. Bei asymptomatischen Patienten gestaltet sich die Indikationsstellung schwieriger. Bei normaler Linksventrikelfunktion haben ab einer höchstgradigen AS ($V_{\max} > 5,5$ m/s) oder bei einer raschen Progression des Stenosegrades ($> 0,3$ m/s pro Jahr in Gegenwart einer schwer verkalkten Klappe) auch vermeintlich asymptomatische Patienten hohe Ereignisraten. Ebenso soll bei asymptomatischen Patienten mit einer LVEF ≤ 50 %, Blutdruckabfall im Belastungstest, signifikant erhöhten NT-Pro-BNP-Werten (> 3 -fach altersadaptiert) bzw. einem sPAP > 60 mmHg eine Klappenintervention überlegt werden.

■ Behandlung

Seit nunmehr einem Jahrzehnt konnte sich die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) als alternative Methode zum chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) bei älteren Patienten oder Patienten mit erhöhtem operativem Risiko etablieren. In strukturierten Studienreihen wurde zunächst die Einsatzmöglichkeit bei nicht operablen Patienten und dann die Gleichwertigkeit bei Patienten mit hohem, mittlerem und niedrigem operativem Risiko bewiesen. Dies führte dazu, dass nunmehr die in den Studien verwendeten Klappentypen – die ballonexpandierbare Edwards-Sapien-Klappe (Rinderperikard-Klappe, welche in einem zylindrischen Kobalt-Chrom-Stent montiert ist) und die selbstexpandierbare Corevalve-Evolut-Klappe (Schweineperikard-Klappe, welche in einem längeren Nitinol-Stent mit adaptiver Form und einem supraannulären Design montiert ist) nun in Europa unabhängig vom operativen Risiko als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz zugelassen sind.

■ Zum Einsatz bei „Low-risk“-Patienten

In der Partner-3- und in der „Evolut-Low-Risk“-Studie konnte die Gleichwertigkeit der TAVI gegenüber dem AKE bezogen auf Sterblichkeit und Schlaganfall nach 12 bzw. 24 Monaten gezeigt werden [1, 2]. In einem kombinierten Endpunkt aus Sterblichkeit, Schlaganfall und Notwendigkeit einer Hospitalisation wegen kardiovaskulären Gründen war die TAVI in der Partner-3-Studie nach 12 und 24 Monaten überlegen, wobei es zwischen Monat 12 und 24 zu einer Annäherung der Endpunkte kam [3]. Zusätzliche Analysen nach 24 Monaten zeigten eine höhere Rate von neu aufgetretenem Vorhofflimmern in der AKE-Gruppe (7,9 % vs. 41,8 %, $p < 0,001$), höhere Raten von Linksschenkelblock (24,5 vs. 9,4 %, $p < 0,001$) und Klappen-thrombosen (2,6 % vs. 0,7 %, $p = 0,02$) in der TAVI-Gruppe. Keine Unterschiede zeigten sich hinsichtlich Myokardinfarkt, Koronarobstruktion, Endokarditis, Notwendigkeit einer neuerlichen Aortenklappen-Intervention, Schrittmacherrate oder neu aufgetretenem Prothesen-Patienten-„Mismatch“. Echo-

Eingelangt und angenommen am 31.08.2020.

Aus der Abteilung Kardiologie, Klinik Floridsdorf, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. PD Dr. Georg Delle Karth, Abteilungsvorstand Kardiologie, Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünner Straße 68; E-Mail: georg.delle-karth@gesundheitsverbund.at

kardiographische Daten zeigten höhere Raten von milden Protheseninsuffizienzen in der TAVI-Gruppe (26,0 % vs. 2,3 %) [4]. Moderate Insuffizienzen fanden sich bei 0,5 % der TAVI-Patienten und bei keinem in der chirurgischen Gruppe. Bezüglich Lebensqualität zeigte sich ein signifikanter Vorteil bei den TAVI-Patienten in der frühen Rekonvaleszenz nach 30 Tagen (16-Punkte-Unterschied im KCCQ-QS, $p < 0,001$), welcher sich nach 6 Monaten (2,6-Punkte-Unterschied im KCCQ-QS, $p < 0,04$) und 1 Jahr (1,8-Punkte-Unterschied im KCCQ-QS, $p < 0,04$) anglich [5]. Dies wurde auch durch die kürzeren ICU- und Hospitalisierungsraten gespiegelt. CT-Subanalysen zeigten eine höhere Rate von subklinischen hypodensen Segelverdickungen („hypoattenuated leaflet thickening“, HALT) in der TAVI-Gruppe nach 12 Monaten (13,3 % vs. 5,0 %, $p = 0,03$) [6]. Bei 70–80 % der Fälle war 1 Segel betroffen. Patienten mit HALT hatten gering höhere transvalvuläre Gradienten nach 30 Tagen (13,2 vs. 11,7 mmHg, $p = 0,08$) und 1 Jahr (13,7 vs. 12,6 mmHg, $p = 0,24$). Das Auftreten von HALT war in allen Fällen mit einer eingeschränkten Segelbeweglichkeit verknüpft. In 56 % der Fälle kam es nach einem Jahr auch ohne Antikoagulation zu einer spontanen Rückbildung, während 21 %, die nach 30 Tagen keine HALT zeigten, diese nach 1 Jahr entwickelten. Zwischen Tag 7 und 35 hatten Patienten mit HALT eine tendenziell höhere Rate an thromboembolischen Ereignissen (8,6 % vs. 2,9 %, $p = 0,11$). Die klinische Gewichtung der CT-Diagnose HALT bleibt auch mit diesen Daten weiter ungewiss. Wichtig ist es zu betonen, dass weder Partner-3- noch die „Evolut-Low-Risk“-Studie so genannte „All comers“-Studien waren und bei Partner-3 52 % der Patienten sowie bei der „Evolut-Low-Risk“-Studie 16 % der Patienten exkludiert wurden: Hauptgründe gegen TAVI waren bedeutsame Verkalkungen im linken Ausflusstrakt, schwere KHK und PAVK, Hauptgründe gegen AKE „Frailty“ bzw. CAVK. Das mittlere Alter in beiden Studien war > 73 Jahre und bikuspid Anatomien waren ausgeschlossen. Eine Generalisierbarkeit auf alle „Low-risk“-Patienten ist demnach nicht evidenzbasiert.

Die Langzeit-Haltbarkeit der TAVI-Prothesen im Vergleich zu chirurgischen Bioprothesen bleibt weiter unklar: Es liegen zwischenzeitlich Daten vor, welche eine vergleichbare Haltbarkeit zwischen 5 und 10 Jahren vermuten lassen. Die Partner-2-Studie zeigte allerdings eine höhere Rate von strukturellen Klappendegenerationen mit hämodynamischer Klappendysfunktion oder Klappenversagen bei Klappen der zweiten Generation, also der Sapien XT nach 5 Jahren, jedoch nicht beim neueren Prothesentyp S3 nach 4 Jahren – verglichen mit den chirurgischen Prothesen (HR 0,41 [95%-CI] 0,23–0,74, $p = 0,002$ und 0,93 [95%-CI] 0,44–1,98, $p = 0,86$) [7]. Bezogen auf die CoreValve-Evolut-Prothese konnte in der kleinen Notion- „all-comers“-Studie kein Unterschied in der Haltbarkeit zwischen der CoreValve- und chirurgischen Bioprothesen nach 6 Jahren festgestellt werden [8]. Robustere Daten über die Haltbarkeit der TAVI-Prothesen können wir erst 2027 mit der Analyse der 10-Jahres-Daten der Partner-3- und „Evolut-Low-Risk“-Studien erwarten. Bis dahin muss diese Unsicherheit in die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Patienten, betreuenden Ärzten und im Heart-Team mitberücksichtigt werden. Dies stellt bei älteren Patienten und Patienten mit deutlich erhöhtem operativem Risiko ein geringes Problem dar, muss aber bei Patienten zwischen 70 und 75 Jahren sorgsam abgewogen werden. Auch die – insbesondere

Tabelle 1: Entscheidungsgründe: Pro TAVI oder Pro-AKE

PRO TAVI	PRO Chirurgischer Aortenklappenersatz
– Alter > 75 Jahre – Erhöhtes operatives Risiko (Scores, LVEF, Lungen-, Lebererkrankungen, ...) – Stattgehabte Herzoperation – Therapie degenerativ veränderter Bioprothesen ≥ 21 mm – Niereninsuffizienz – Kleiner Annulus – Gebrechlichkeit	– Alter < 70 Jahre – Zusätzliche signifikante Vitien – Bikuspidale AS („bulky disease“) – Septumhypertrophie mit Notwendigkeit einer Myektomie – Aortopathien (Ektasie, Aneurysma, Tortuosität) – PAVK (Becken) – Komplexe koronare Mehrgefäßerkrankung – Bedeutsame LVOT-Kalzifizierung

bei der CoreValve Prothese – deutlich erhöhte Schrittmacherrate (17,4 % vs. 6,1 %) muss bei jüngeren Patienten kritischer beurteilt werden: Eine Subanalyse der Notion-Studie zeigte nach 5 Jahren eine numerisch höhere Sterblichkeit bei Patienten mit neuem Schrittmacher (38,2 % vs. 21,7, $p = 0,07$) [9].

Die TAVI ist für viele betagte und hochbetagte Patienten und Patienten mit relevanten Ko-Morbiditäten die Methode der Wahl, um postoperative Komplikationen zu vermeiden und um die Rekonvaleszenz möglichst kurz zu halten. Bei Patienten mit niedrigem Risiko müssen strengere Kriterien an die mittel- und langfristige Performance der Methode gestellt werden, um mit dem seit Jahrzehnten etablierten chirurgischen Klappenersatz konkurrieren zu können: Dies erfordert eine umfassende Aufklärung der Patienten durch beide Disziplinen und eine sorgfältige Abwägung der Befunde im Heart-Team, um die Vor- und Nachteile der Methoden in Perspektive mit den anatomischen, klinischen Befunden und den Erwartungshaltungen der Patienten zu stellen (Tab. 1).

■ Rolle des Hybrid-OPs

In den vergangenen Jahren hat sich in den meisten Zentren eine minimalistische Herangehensweise bei transfemorale TAVI-Prozeduren durchgesetzt: keine Intubation, kein TEE, US-gezielte Punktion unter Lokalanästhesie, perkutane Verschluss-Systeme. Zusammengefasst: so wenig Invasivität wie möglich. Dies steht im Gegensatz zur Etablierung von Hybrid-OPs, bei denen ein voll ausgestatteter Operations-Saal mit einer modernen Angio-Anlage inkl. Strahlenschutzmaßnahmen kombiniert wird.

Die Frage besteht, ob die hohen Investitionskosten und der höhere logistische Aufwand in einer OP-Umgebung im Vergleich zur Durchführung einer TAVI in einem Angio-Raum gerechtfertigt sind. Die beste Evidenz bieten uns diesbezüglich Daten aus dem „France-TAVI-Register“ [10]. Bei 12.121 Patienten wurden 62 % der Prozeduren in einem Angio-Raum und 38 % der Prozeduren in einem Hybrid-OP durchgeführt. Es wurden keine Unterschiede in der kurzfristigen, mittleren und Langzeit-Sterblichkeit festgestellt. Auch konnten keine Mortalitätsunterschiede bei Patienten, bei denen aufgrund von Komplikationen eine Konversion zu einer offenen Herz-Operation notwendig wurde, nachgewiesen werden (35,9 % vs.

47,8 % Hybrid-OP bzw. Angio-Raum; $p = 0,36$). Bei Patienten mit einer der gefürchtetsten Komplikation, einer Annulus-Ruptur, erfolgte allerdings im Hybrid-OP numerisch eine höhere Konversionsrate zur offenen Herz-OP (29 % vs. 13 %; $p = 0,28$), die Sterblichkeit war in beiden Settings hoch und nicht unterschiedlich (62 % vs. 74 %; $p = 0,38$). Zum Hintergrund der Studie ist zu erwähnen, dass die Studie zwischen 2013 und 2015 durchgeführt wurde und die meisten Zentren schon große Erfahrung mit der TAVI-Prozedur hatten: Die allgemeine Konversionsrate zur offenen Herz-OP betrug lediglich 0,5 %.

Ob die Rolle des Hybrid-OPs am Beginn der prozeduralen Lernkurve anders wäre, kann durch dieses Register nicht beantwortet werden. Die Vermeidung von infektiösen Komplikationen sollte durch die streng aseptische OP-Umgebung besser gewährleistet sein, allerdings erhielten Patienten in diesem Register paradoxerweise mehr Antibiotika wegen des Verdachts auf eine Infek-

tion, welches zumindest teilweise durch die trendmäßig höhere Invasivität in der OP-Umgebung (Intubation, ZVK, Harnblasenkatheter) begründet sein dürfte. Über das Auftreten von Prothesen-Endokarditiden wird in diesem Register nicht berichtet.

Zusammenfassend besteht derzeit keine Evidenz, dass ein Hybrid-OP eine Voraussetzung für ein TAVI-Programm darstellt. Vorteile für den Hybrid-OP könnten am Beginn der TAVI-Lernkurve bestehen. Jedenfalls scheint nach den vorliegenden Daten das Vorhandensein einer funktionierenden lokalen Kooperation zwischen Herzchirurgie und Kardiologie wichtiger als das räumliche Setting und die Rolle des Hybrid-OPs muss im Heart-Team der einzelnen Zentren festgelegt werden.

■ Interessenkonflikt

A. S., G. D. K.: Vortragshonorare, Forschungsunterstützung und Kongresseinladungen, Medtronic, Edwards

Literatur:

- Mack MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695–705.
- Popma JJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706–15.
- Updates from the PARTNER 3 Trial. Presented by Dr. Michael J. Mack at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session together with World Congress of Cardiology (ACC 2020/ WCC), March 29, 2020.
- Pibarot P, et al. Echocardiographic results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: The PARTNER 3 Trial. *Circulation* 2020; 141: 1527–37.
- Baron SJ, et al. Health status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2833–42.
- Makkar RR, et al. Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 3003–15.
- Makkar RR, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 799–809.
- Søndergaard L, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *Am Coll Cardiol* 2019; 73: 546–53.
- Thyregod GH, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019; Epub ahead of print.
- Spaziano M, et al. Transcatheter aortic valve replacement in the catheterization laboratory versus hybrid operating room. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018; 11: 2195–203.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 433

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

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b). Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren; ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Lixiana wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Lixiana wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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:** Juni 2020.

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

Patienten mit niedrigem Risiko verdienen das Verfahren mit dem niedrigsten Risiko



1% Todesfälle oder Schlaganfälle mit Folgeschäden **nach 1 Jahr¹**

Nur TAVI mit **Edwards SAPIEN 3** hat sich dem chirurgischen Klappenersatz als überlegen erwiesen²

¹ Gegenüber 2,9 % Todesfällen oder Schlaganfällen mit Folgeschäden nach 1 Jahr beim chirurgischen Klappenersatz ($P=0,03$).

² Die PARTNER 3 Studie hat gezeigt, dass TAVI mit SAPIEN 3 dem chirurgischen Klappenersatz hinsichtlich des primären Endpunkts (Gesamtmortalität, Schlaganfälle insgesamt und Rehospitalisierung) sowie mehrerer vordefinierter sekundärer Endpunkte überlegen ist.

Nur für Angehörige medizinischer Fachkreise. Für Indikationen, Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen, Warnhinweise und mögliche Nebenwirkungen bitte die Packungsbeilage beachten (ggf. unter eifu.edwards.com abzurufen). Produkte von Edwards Lifesciences, die in Europa in Verkehr gebracht werden und die grundlegenden Anforderungen nach Artikel 3 der Medizinprodukte-Richtlinie 93/42/EWG erfüllen, sind mit dem CE-Zeichen versehen.

Edwards, Edwards Lifesciences, das stilisierte „E“-Logo, Edwards SAPIEN, Edwards SAPIEN 3, PARTNER, PARTNER 3, SAPIEN und SAPIEN 3 sind Handelsmarken oder Dienstleistungsmarken der Edwards Lifesciences Corporation oder ihrer Konzerngesellschaften. Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

© 2020 Edwards Lifesciences Corporation. Alle Rechte vorbehalten. EG10771/02-20/THV

Edwards Lifesciences • Route de l'Etraz 70, 1260 Nyon, Schweiz • edwards.com



Edwards

Devices und technische Aspekte bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

G. Lamm

Kurzfassung: Seit der ersten perkutanen Implantation einer Aortenklappenprothese [1] durch Alain Cribier im Jahre 2002 kam es nicht nur zu einer rasanten Weiterentwicklung der im Einsatz befindlichen Devices, sondern auch zu einer zunehmenden Standardisierung und Vereinfachung der Prozedur. Im Folgenden findet sich ein Überblick über prozedurale Aspekte und die derzeit in Österreich gängigen „modernen“ Prothesentypen.

Schlüsselwörter: Transkatheter-Aortenklappenimplantation, Gefäßzugänge, Sedoanalgesie, Ballonvalvuloplastie, selbstexpandierbare/mechanisch expandierbare/ballonexpandierbare Transkatheterklappe

Abstract: Devices and technical aspects in TAVI. Since the first transcatheter aortic valve implantation by Alain Cribier in 2002 [1] there has not only been a rapid development of available TAVI devices but also a growing stand-

ardization and simplification of the procedure. In this manuscript you will find an overview on procedural aspects and "modern" TAVI devices. **J Kardiolog 2020; 27 (11-12): 376–80.**

Key words: transcatheter aortic valve implantation, vascular access, conscious sedation, balloon valvuloplasty, selfexpandable/mechanical expandable/balloon expandable transcatheter valve.

■ Prozedurale Aspekte

Mit der Weiterentwicklung der Devices, der standardisierten Diagnostik im Vorfeld und der Standardisierung der Prozedur haben sich einerseits die Prozedurdauer und die Spitalsaufenthaltsdauer verkürzt, andererseits aber auch die Komplikationsrate deutlich verringert.

Zu den Standarduntersuchungen im Vorfeld zählen neben der Echokardiographie und der selektiven Koronarangiographie die Durchführung einer Multislice-CT mit Beurteilung und Vermessung des Annulus (Diameter, Perimeter, Fläche) und der Beckengefäße, damit ein geeigneter Klappentyp in der erforderlichen Größe ausgewählt werden kann.

Zugangswege

Prinzipiell stehen für die Implantation einer Transkatheter-Aortenklappe unterschiedliche Zugangsmöglichkeiten zur Verfügung, wobei der transfemorale Zugang bei weitem am häufigsten zum Einsatz kommt und auch durch Studiendaten gut belegt ist [2, 3]. Nur bei Patienten mit in der bildgebenden Diagnostik ungeeignetem transfemoralem Zugang (unzureichender Gefäßdiameter, Stenosen, Kinking, Kalzifizierung) wird ein alternativer Zugangsweg – transapikal gefolgt von transsubklavial oder transaortal und in Ausnahmefällen transkaval oder transkarotidal gewählt.

Sedoanalgesie

Wurde die Klappenimplantation anfänglich aufgrund der erforderlichen transösophagealen Echokardiographie (TEE) zum überwiegenden Teil in Intubationsnarkose durchgeführt, so hat sich mittlerweile bei transfemoralem Zugang die Durchführung der Prozedur in Sedoanalgesie durchgesetzt mit nur niedriger Crossover-Rate [4]. In Anbetracht der routinemäßig im Vorfeld durchgeführten MSCT ist der Einsatz einer TEE nur noch in speziellen Situationen (z. B. Beurteilung paravalvulärer Lecks) indiziert.

Ballonvalvuloplastie

Ob vor Implantation der Transkatheterklappe eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt wird, hängt vor allem von der Anatomie der nativen verkalkten Aortenklappe (Ausmaß und Verteilung der Kalzifizierung), aber auch vom verwendeten Klappentyp ab. Insgesamt wird mittlerweile wesentlich seltener als in den Anfangszeiten eine Ballonvalvuloplastie als Prädilataion durchgeführt, etwas häufiger noch bei Verwendung von selbstexpandierenden Klappen [5, 6]. Eine Postdilataion bei implantierter Klappe kann bei unvollständiger Klappenexpansion bzw. hohem transvalvulären Gradienten oder paravalvulären Lecks (vor allem bei Implantation einer selbstexpandierenden Klappe) indiziert sein.

Für die Ballonvalvuloplastie und ebenso für die Implantation einer ballonexpandierenden Klappe ist ein „rapid pacing“ mit einer Stimulationsfrequenz um 180/min Voraussetzung. Anstatt eine temporäre Schrittmachersonde über einen venösen Zugang zu platzieren, was ein gewisses Komplikationsrisiko birgt, kann auch eine linksventrikuläre Stimulation über den für die Klappenimplantation applizierten Führungsdraht erfolgen. Hierfür ist es erforderlich, dass eine Krokodilsklemme an einer subkutan applizierten Kanüle (z. B. 21 G) nahe der arteriellen Schleuse in der Leiste (positive Klemme) angebracht wird und die andere Klemme (negative Klemme) am Führungsdraht (häufig ein „preshaped wire“, z. B. Safari Guidewire™); das „rapid pacing“ erfolgt dann mit maximalem Output. Dadurch werden Durchleuchtungszeit, Prozedurdauer und Kosten bei erhaltener Effektivität und Sicherheit erzielt [7].

Verschlusssysteme

Die Weiterentwicklung der Devices mit deutlicher Verkleinerung der Schleusendurchmesser hat dazu geführt, dass beim transfemoralem Zugang auf einen gefäßchirurgischen Zugang verzichtet werden kann. Der Verschluss der arteriellen Punktionsstelle [8] wird am häufigsten mit durch zwei ProGlide vorgelegten Nähten und unter Verwendung des Prostar Systems [9] durchgeführt mit einer etwas geringeren Komplikationsrate verglichen. Neben nahtbasierten Verschlusssystemen ist mit dem MANTA™ ein kollagenbasiertes [10] und mit dem PerQSeal™ ein patchbasiertes [11] Verschlusssystem verfügbar.

Eingelangt am 04.06.2020, angenommen am 07.06.2020

Aus der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Universitätsklinikum St. Pölten

Korrespondenzadresse: Dr. Gudrun Lamm, 3. Medizinische Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten, A-3100 St. Pölten, Dunant-Platz 1; E-Mail: gudrun.lamm@stpoelten.lknoe.at

Aufgrund der oben geschilderten Vereinfachung der Prozedur – ähnlich einer Koronarintervention – ist mittlerweile auch eine Verkürzung der Spitalsaufenthaltsdauer zu verzeichnen, mit Entlassung innerhalb von drei Tagen nach dem Eingriff [12].

■ Transkatheter-Aortenklappen

Bei den im Folgenden in alphabetischer Reihenfolge aufgeführten Prothesentypen gilt es festzuhalten, dass die zugrundeliegende Evidenz für ihren Einsatz sehr variiert und nicht allen Devices große Outcome-Studien zugrunde liegen.

Acurate neo (Boston Scientific) (Abb. 1)

Es handelt sich hierbei um eine selbstexpandierbare Transkatheter-Klappe der zweiten Generation aus einem Nitinolgerüst mit supra-annulärem Design. Verfügbar sind ein transfemorales und ein transapikales Delivery-System, die Klappensegel bestehen aus porcine Perikard. Die Klappe ist im Prinzip aufgebaut aus dem aortalen Anteil, bestehend aus den drei bogenförmigen stabilisierenden Komponenten für die Ausrichtung der Klappe im nativen Annulus, der „upper crown“ für die supraannuläre Verankerung und Fixierung der nativen Klappensegel und der „lower crown“ für die Öffnung über dem nativen Annulus in der endgültigen Position. Neben einer Abdichtungsmembran zur Reduktion von paravalvulären Lecks besteht nach Implantation eine nur geringe Protrusion in den linksventrikulären Ausflusstrakt und somit geringe Interferenz mit dem Reizleitungssystem. Es können Annulusdiameter/-perimeter von 21 mm/66 mm bis 25 mm/85 mm mit drei Klappengrößen behandelt werden: Acurate neo S-23mm für Diameter/Perimeter von 21–23 mm/66–72 mm; Acurate neo M-25 mm für Diameter/Perimeter von 23–25 mm/72–79 mm; Acurate neo L-27mm für Diameter/Perimeter von 25–27 mm/79–85 mm. Als transfemorale Schleuse für alle drei Größen fungiert ein expandierbares Einführsystem – genannt „iSleeve“, welches 14F aufweist, und daher einen peripheren Gefäßdiameter von zumindest 5,5 mm erfordert.

Während in einer rezenten Meta-Analyse [13] bei Verwendung einer Accurate neo ein signifikant niedrigerer mittlerer Gradient, Patienten-Prothesen-Mismatch und Schrittmacherrate im Vergleich zur Sapien-3-Klappe bestand, war im Gegenzug die Rate an moderaten bis schweren paravalvulären Lecks und auch die 30-Tage-Mortalität höher.

Die randomisierte SCOPE-I-Studie [14] konnte bei insgesamt 739 Patienten verglichen mit der Sapien-3-Transkatheterklappe die Hypothese der Nicht-Unterlegenheit der Acurate neo hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes innerhalb von 30 Tagen aus Gesamtmortalität, Schlaganfall, lebensbedrohliche oder invalidisierende Blutungen, wesentliche Gefäßkomplikationen, Koronarobstruktionen mit erforderlicher Intervention, akute Einschränkung der Nierenfunktion (Stadium 2 oder 3), Rehospitalisierung aufgrund klappenbezogener Symptome oder Herzinsuffizienz, Klappendysfunktion mit neuerlich erforderlichem Eingriff, moderate oder schwere Klappenprotheseninsuffizienz oder Klappenprothesenstenose nicht belegen.

Das multizentrische NEOPRO-Register [15], welches im Propensity Score Matching Accurate Neo (1263 Patienten) und Evolut Pro (288 Patienten) vergleicht, ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Device-Erfolg, Rate an moderaten bis schweren paravalvulären Lecks sowie nach 30-Tagen-Gesamtmortalität, Schlaganfall, Schrittmacherrate und VARC-2-Sicherheits-Endpunkten.

Allegra (NVT) (Abb. 2)

Verwendet wird mittlerweile ein System der zweiten Generation mit einer 18F-Schleuse für alle drei verfügbaren Klappengrößen: Allegra 23, 27 und 31 mm jeweils für Annulusdiameter/-fläche von 19–22/280–380 mm², 22–25 mm/380–490 mm² und 25–28 mm/490–620 mm². Der Stent der selbstexpandierbaren Klappe besteht aus gelasertem Nitinol mit einer Gesamtlänge je nach Klappengröße zwischen 37,3 und 43 mm, bei den Klappensegeln handelt es sich um bovines Perikard und eine Dichtungszone von 12 mm soll das Risiko der paravalvulären Lecks reduzieren. Die Klappenpositionierung erfolgt in drei Schritten, wobei bis zum zweiten Schritt ein Bergen bzw. Einholen der Klappe noch möglich ist. Das supraannuläre Klappendesign sorgt für niedrige Gradienten und größere effektive Öffnungsflächen, was gerade bei Valve-in-Valve-Prozeduren von kleinen chirurgischen Prothesen ein Vorteil sein kann.

In der Nautilus-Pilot-Study [16] wurde bei 27 Hochrisiko-Patienten mit symptomatischer Aortenstenose eine Allegra-Transkatheter-Aortenklappe transfemoral implantiert und prospektiv untersucht. Die Implantation war bei 96 % erfolgreich, die Schrittmacherrate betrug 8 % und die Rate an moderaten paravalvulären Lecks nach 30 Tagen betrug 16 %, mit einer Mortalität nach 30 Tagen von 0 %.

CoreValve Evolut PRO (Medtronic) (Abb. 3)

Hierbei handelt es sich um die letzte Generation der selbstexpandierbaren CoreValve, bestehend aus einem Nitinolrahmen und porcine Perikard für transfemorale, transsubklaviale oder transaortale Zugang. Das Enveo-R-Einführsystem verfügt über ein „inline-sheath“ – eine integrierte Schleuse von 16F, sodass auf die zusätzliche Verwendung einer Schleuse verzichtet werden kann und dadurch der minimale erforderliche Gefäßdiameter der Beckengefäße etwa 5,5 mm beträgt. Im Gegensatz zum Vorgängermodell – der CoreValve Evolut R – sorgt eine äußere porcine Perikardumwicklung von etwa 12 mm Höhe für eine verbesserte Abdichtung gegenüber paravalvulären Lecks, dies bedingt jedoch momentan noch im Gegensatz zum Evolut R die Notwendigkeit einer etwas größeren Schleuse (16 statt 14F); eine dbzgl. Weiterentwicklung wird in absehbarer Zeit verfügbar sein. Das supraannuläre Design zeichnet für die günstige Hämodynamik mit postinterventionell niedrigen Gradienten, großer effektiver Öffnungsfläche und geringerem Risiko für Patienten-Prothesen-Mismatch verantwortlich. Die Größen 23, 26 und 29 mm sind als Evolut PRO verfügbar, bei Verwendung der 31-mm-Transkatheterklappe kommt eine nicht repositionierbare CoreValve und bei einer 34 mm die CoreValve Evolut R zum Einsatz. Die Größenempfehlungen sind abhängig vom jeweiligen Annulusdiameter bzw. -perimeter: Evolut PRO 23 mm für Diameter von 18–20 mm/Perimeter 56,5–62,8 mm; Evolut PRO 26 mm für 20–23/62,8–72,3 mm; Evolut PRO 29 mm für 23–26/72,3–81,6 mm; CoreValve 31 mm für 26–29/81,6–91,1 mm;



Abbildung 1: Acurate neo. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific. © Boston Scientific.)



Abbildung 2: Allegra. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von New Valve Technology [NVT]. © New Valve Technology [NVT])



Abbildung 3: Medtronic Evolut Pro – 29 mm. (Used with permission of Medtronic. © May 2020 Medtronic.)

Evolut R 34 mm für 26–30/81,7–94,2 mm. Die Evolut R und Evolut PRO sind bis zur 80–90%igen Freisetzung repositionierbar.

Hinsichtlich der Datenlage ist die CoreValve neben der unten angeführten Sapien-Transkatheterklappe jene mit der am besten belegten Evidenz – mittlerweile auch bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko, wie im Evolut-Low-Risk-Trial [3] gezeigt wurde. In dieser randomisierten Studie an 1468 entsprechend den Einschlusskriterien selektionierten Patienten mit hochgradiger AS und mittlerem STS-Score von 1,9 % und mittlerem Alter von 74 Jahren konnte gezeigt werden, dass TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz hinsichtlich des primären Endpunktes aus Tod oder invalidisierendem Schlaganfall nach 24 Monaten nicht unterlegen war. Verwendet wurden in der Studie bei 3,6 % die CoreValve der ersten Generation, bei 74,1 % die Evolut R und bei 22,3 % aller Patienten die Evolut PRO entsprechend den erforderlichen Klappengrößen. Nach 30 Tagen war im Vergleich zum chirurgischen AKE die Rate an moderaten oder schweren paravalvulären Lecks mit 3,5 % vs. 0,5 % und die Schrittmacherrate mit 17,4 % vs. 6,1 % in der TAVI-Kohorte signifikant höher; niedriger jedoch war die Rate an invalidisierenden Schlaganfällen (0,5 vs. 1,7 %), an Blutungskomplikationen (2,4 vs. 7,5 %), akutem Nierenversagen (0,9 vs. 2,8 %) und Vorhofflimmern (7,7 vs. 35,4 %). Der mittlere Gradient nach 12 Monaten war mit 8,6 vs. 11,2 mmHg in der TAVI-Kohorte günstiger, ebenso die effektive Öffnungsfläche mit 2,3 vs. 2 cm².

Lotus Edge (Boston Scientific) (Abb.4)

Bei der Lotus Edge Valve handelt es sich um eine Transkatheterklappe der neueren Generation, die als einzige mechanisch expandierbar und auch bis zum Freisetzen noch vollständig repositionierbar ist, sodass etwa das Ausmaß einer Aorteninsuffizienz, aber auch die Koronarperfusion zuvor geprüft

werden kann. Die Klappensegel aus bovinem Perikard sind in einem im Endzustand 19 mm hohen geflochtenen Nitinolrahmen fixiert, welcher im Gegensatz zur Lotus Valve der ersten Generation während der Implantation nun weniger tief in den linksventrikulären Ausflusstrakt eintaucht, mit dem Ziel, die Schrittmacherrate zu reduzieren. Ein sogenanntes „adaptive seal“ sorgt für eine Minimierung der paravalvulären Lecks. Es sind drei Klappengrößen verfügbar: Lotus Edge 23 mm für einen Annulusdiameter bzw. -perimeter von 20–23 bzw. 62,8–72,3 mm; Lotus Edge 25 mm für 23–25 bzw. 72,3–78,5 mm; und Lotus Edge 27 mm für 25–27 bzw. 78,5–84,8 mm. Für den transfemorale Zugang ist ein Gefäßdiameter von zumindest 6,5 mm erforderlich. Es steht jedoch ein „iSLEEVE“ mit 15F ähnlich wie für die Acurate neo in absehbarer Zeit zur Verfügung.

In der randomisierten REPRIS-III-Studie [17] wurde das Vorgängermodell – die Lotus Valve – mit der selbstexpandierbaren CoreValve bei 912 Hochrisiko-Patienten mit hochgradiger Aortenstenose verglichen. Hinsichtlich des primären Endpunktes aus Gesamtmortalität und Gesamtmortalität oder Schlaganfall nach 2 Jahren bestand kein signifikanter Unterschied. Während die Rate an paravalvulären Lecks, invalidisierenden Schlaganfällen und die Anzahl der Klappenmigrationen sowie Verbesserung der Belastbarkeit die Lotus Valve favorisierte, war hinsichtlich der Schrittmacherrate, der Klappenhamodynamik und Klappenthrombosen die CoreValve überlegen.

Portico (Abbott) (Abb. 5)

Bei der Portico Transkatheterklappe ist mittlerweile mit dem FlexNavsystem ein Delivery-System der zweiten Generation für transfemorale und subklaviale Zugang verfügbar. Es handelt sich um eine selbstexpandierbare Klappe aus Nitinol mit großzelliger Geometrie und intraannulär gelegenen Klap-

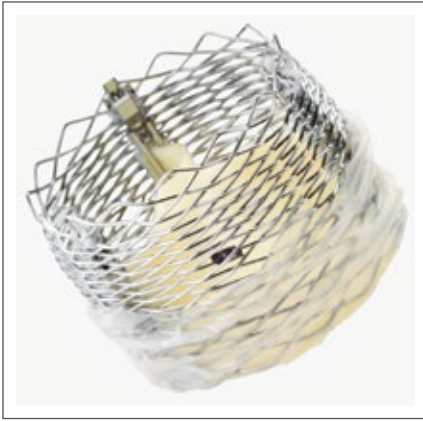


Abbildung 4: Lotus Edge. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific. © Boston Scientific.)



Abbildung 5: Portico. Portico is a trademark of Abbott Orits related companies. (Reproduced with permission of Abbott, © 2020. All rights reserved.)



Abbildung 6: Edwards Sapien 3 Ultra™ transcatheter heart valve. (Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation.)

pensegeln aus bovinem Perikard mit vier verfügbaren Größen: 23, 25, 27 und 29 mm für Annulusdiameter von 19–27 mm und Perimeter von 60–85 mm: Portico 23 mm für Annulusdiameter/Perimeter von 19–21/60–66 mm; Portico 25 mm für 21–23/66–73 mm; Portico 27 mm für 23–25/72–79 mm und 29 mm für 25–27/79–85 mm. Ein Sealing Cuff aus porcinem Perikard am Unterrand der Klappe soll die Rate an paravalvulären Lecks reduzieren. Mit dem neuen FlexNavsystem und der in das Delivery-System integrierten Schleuse kann auf die zusätzliche Verwendung einer transfemorale Schleuse verzichtet und der erforderliche minimale Gefäßdiameter auf 5 mm bzw. 5,5 mm (für die beiden größeren Klappen) reduziert werden. Für die 23- und 25-mm-Portico weist die integrierte Schleuse 14F auf, für die 27- und 29-mm-Portico 15F.

Bis zur 80–90%igen Freisetzung der Transkatheterklappe kann eine Repositionierung erfolgen, zu diesem Zeitpunkt hat der annuläre Stentanteil praktisch die endgültige Position eingenommen.

Die Einjahresdaten aus der multizentrischen Portico-1-Studie [18] zeigten bei Verwendung der Portico-Transkatheterklappe bei 941 Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose und hohem OP-Risiko eine Gesamtmortalität von 12,1 %, eine kardiovaskuläre Mortalität von 6,6 % und eine Rate von invalidisierenden Schlaganfällen von 2,2 %. Von den hämodynamischen Parametern betrug der mittlere transvalvuläre Gradient nach 1 Jahr 8,6 mmHg, 2,6 % der Patienten wiesen ein moderates paravalvuläres Leck auf. Die Schrittmacherrate nach 1 Jahr betrug 21,3 %.

Sapien 3 Ultra (Edwards Lifesciences) (Abb. 6)

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Klappentypen handelt es sich bei der Sapien 3 Transkatheter-Klappe um eine ballonexpandierbare Klappe aus einem Kobalt-Chrom-Gerüst und bovinem Perikard für transfemorale, transapikale oder transaortale Zugang.

Mit der Sapien 3 Ultra ist die neueste Generation dieses Klappentyps in den Größen 20, 23 und 26 mm verfügbar, jeweils für eine Annulusfläche von 273–345 mm², 338–430 mm² und 430–546 mm²; bei einer Annulusfläche von 540–683 mm²

wird die Sapien 3–29 mm implantiert. Der Unterschied zwischen beiden Modellen liegt in einer 40 % höheren Abdichtungsmembran der Sapien 3 Ultra, die etwa die Hälfte der Klappenhöhe einnimmt und auch aufgrund der aufgerauten Textur zu einer Reduktion der paravalvulären Lecks führen soll. Die transfemorale Klappenimplantation erfolgt mit Hilfe des „Commander Systems“, wobei wie auch bei den Modellen der Vorgängergeneration der Klappenballon in der deszendierenden Aorta in die Klappe zurückgezogen wird. Als Schleuse wird für den transfemorale Zugang das Edwards „e-sheath“ verwendet mit einer Schleusengröße von 14F für die Klappen-Größen 20, 23 und 26 mm; für die 29-mm-Klappe beträgt die Schleuse 16F.

Die Sapien-Klappe ist aufgrund des PARTNER-Studienprogrammes gut untersucht. In der zuletzt publizierten PARTNER-3-Studie [2] wurden 1000 Patienten mit niedrigem Operationsrisiko, einem mittleren STS-Score von 1,9 %, einem mittleren Alter von 73 Jahren und geeigneter Anatomie randomisiert für chirurgischen Aortenklappenersatz oder TAVI – allerdings mit der Sapien 3 Transkatheterklappe. Der primäre kombinierte Endpunkt aus Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung war nach 1 Jahr mit 8,5 % signifikant niedriger in der TAVI verglichen mit 15,1 % in der chirurgischen Kohorte. Während die Rate an Major-vaskulären Komplikationen, an Schrittmachern und moderaten oder schweren paravalvulären Lecks in beiden Gruppen nach 30 Tagen nicht signifikant unterschiedlich war, zeigte sich in der TAVI-Population eine signifikant niedrigere Rate an Schlaganfällen, Tod oder Schlaganfällen und Vorhofflimmern.

■ Zusammenfassung

Mit Einführung der perkutanen aortalen Klappenimplantationen sind zusätzliche therapeutische Möglichkeiten bei inoperablen Patienten mit symptomatischer Aortenstenose entstanden. Aufgrund der Vereinfachung der Prozedur und Weiterentwicklung der verwendeten Devices mit Reduktion der Schleusengröße, Abnahme der paravalvulären Lecks und zum Teil verbesserten Repositionierbarkeit der Klappen wurde eine zunehmende Ausweitung der Indikation in den intermediären bis niedrigen Risikobereich möglich.

■ Interessenkonflikt

Vortragshonorare und Kongressunterstützung von Abbott, Boston Scientific, Edwards Lifesciences und Medtronic.

Literatur:

- Cribier A, Elchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation* 2002; 106: 3006–8.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al.; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695–705.
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al.; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expandable valve in low risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706–15.
- Ehret C, Rossaint R, Foldenauer AC, et al. Is local anaesthesia a favourable approach for transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis comparing local and general anaesthesia. *BMJ Open* 2017; e016321.
- Fiorina C, Maffeo D, Currello S, et al. Direct transcatheter aortic valve implantation with self-expandable bioprosthesis: feasibility and safety. *Cardiovasc Revasc Med* 2014; 15: 200–3.
- Spaziano M, Sawaya F, Chevalier B, et al. Comparison of systematic predilation, selective predilation, and direct transcatheter aortic valve implantation with the SAPIEN S3 Valve. *Can J Cardiol* 2017; 33: 260–8.
- Faurie B, Souteyrand G, Staat P, et al.; EASY TAVI Investigators. Left Ventricular Rapid Pacing Via the Valve Delivery Guidewire in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 2449–59.
- Auer J. Arterielle Verschlussysteme bei Koronarinterventionen. *J Kardiologie* 2020; 27: 250–3.
- Julinda M, David J, Mohamed AW, et al. One-year outcomes with two suture-mediated closure devices to achieve access-site haemostasis following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2016; 12: 1298–304.
- Wood DA, Krajcar Z, Sathananthan J, et al.; SAFE MANTA Study Investigators. Pivotal clinical study to evaluate the safety and effectiveness of the MANTA percutaneous vascular closure device. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e007258.
- Geudens P, Schwindt A. Results of the Frontier IV Study with the PerQseal (Vivasure Medical Ltd.) fully absorbable patch-based large-hole vascular closure device. *JACC* 2019; 13 (Suppl. B).
- Barbanti M, van Mourik MS, Spence MS, et al. Optimising patient discharge management after transfemoral transcatheter aortic valve implantation: the multicentre European FAST-TAVI trial. *EuroInterv* 2019; 15: 147–54.
- Gozdek M, Zieliński K, Pasierski M, et al. Transcatheter aortic valve replacement with self-expandable ACURATE neo as compared to balloon-expandable SAPIEN 3 in patients with severe aortic stenosis: Meta-Analysis of randomized and propensity-matched studies *J Clin Med* 2020; 9: 397.
- Lanz J, Kim WK, Walther T, et al.; SCOPE I investigators. Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 394: 1619–28.
- Pagnesi M, Kim WK, Conradi L, et al. Transcatheter aortic valve replacement with next-generation self-expanding devices. A multicenter, retrospective, propensity-matched comparison of Evolut PRO versus Acurate neo transcatheter heart valves. *ACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 433–43.
- Jagiellak D, Stanska A, Klapkowski A, et al. Transfemoral aortic valve implantation using self-expanding New Valve Technology (NVT) Allegra bioprosthesis: A pilot prospective study. *Cardiol J* 2019; Epub ahead of print.
- Reardon MJ, Feldman TE, Meduri CU, et al.; Reprise III Investigators. Two-year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with mechanical vs self-expanding valves. The REPRISE III randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 223–9.
- Søndergaard L, Rodés-Cabau J, Linke A, et al. Transcatheter aortic valve replacement with a repositionable self-expanding prosthesis: the PORTICO-I trial 1-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2859–67.

Fachkurzinformation zum Inset auf Seite 401

Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg (10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/10 mg) Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5,20 (10,40; 20,80; 41,60) mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 5 (10; 20; 40) mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern (alle Stärken): Mikrokristalline Cellulose (E460), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E572), Povidon (E1201), Croscarmellose-Natrium (E468), Natriumdodecylsulfat (E487), Lactose Monohydrat, Hypromellose. **Filmüberzug:** *Opadry gelb (5 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b), Eisenoxid rot (E171). *Opadry beige (10 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172). *Vivacoat gelb (20 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b). *Opadry weiß (40 mg/10 mg):* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521). **Anwendungsgebiete:** Arosuva plus Ezetimib ist begleitend zu einer Diät zur Substitutions-Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden, adäquat kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Arosuva plus Ezetimib ist kontraindiziert: – Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungelärten, andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN). – Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei gebärfähigen Frauen, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden. – Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min). – Bei Patienten mit Myopathie. – Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen. Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- / Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können – Patienten asiatischer Abstammung – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA06 **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** Packungen zu 30 Filmtabletten in Blistern (OPA/AL/PVC/AL). **Kassenstatus:** Green Box **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** August 2019 **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

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

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

ADVANCING RADIAL SOLUTIONS



**RAIN Sheath™ Transradial
Hydrophilic Thin-walled Introducer**



**RAILWAY™
Sheathless Access System**



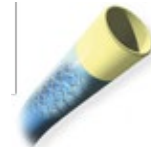
**INFINITI™
Diagnostic Catheters**



**SUPER TORQUE™ Plus
Diagnostic Catheters**



**ADROIT™
Guiding Catheters**



**VISTA BRITE TIP™
Guiding Catheters**

For healthcare professionals only. Important information: Prior to use, refer to the instructions for use supplied with this device for indications, contraindications, side effects, suggested procedure, warnings and precautions. As part of its continuous product development policy, Cardinal Health reserves the right to change product specifications without prior notification. Please contact your Cardinal Health representative for additional product availability information. © 2019 Cardinal Health. All Rights Reserved. CORDIS, Cordis LOGO, RAIN Sheath, RAILWAY, SUPER TORQUE, INFINITI, ADROIT and VISTA BRITE TIP are trademarks of Cardinal Health and may be registered in the US and/or in other countries. 100534484 04/2019

For more information please visit
www.cardinalhealth.co.uk



Cordis
A Cardinal Health company

Neue Entwicklungen in der perkutanen Mitralk- und Trikuspidalklappentherapie

J. Gollmer, A. Zirlik, A. Schmidt

Kurzfassung: Erkrankungen der Mitralk- und Trikuspidalklappe betreffen eine große Zahl von Patienten und führen bei diesen zu einer hohen Morbidität und Mortalität. Da die chirurgische Behandlung dieser Patienten oft mit einem hohen operativen Risiko einhergeht, wird häufig nicht oder zu spät operiert. Perkutane Verfahren im Bereich der AV-Klappen sind eine Möglichkeit, das Ungleichgewicht zwischen Behandlungsbedarf und Behandlungsoptionen auszugleichen. Bei den Verfahren kann zwischen der interventionellen Klappenrekonstruktion und dem interventionellen Klappenersatz unterschieden werden. Edge-to-edge-Verfahren, direkte oder indirekte Anuloplastie oder der transapikale Chordae-Ersatz stellen katheterbasierte Reparaturverfahren dar, bei der etablierte chirurgische Techniken nachgeahmt werden. Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien deuten darauf hin, dass ausgewählte Kollektive von den interventionellen Verfahren auch prognostisch profitieren. Während die unterschiedlichen Verfahren eine hohe proze-

durale Sicherheit bieten, sind sie den operativen Verfahren bislang insbesondere in Bezug auf die Haltbarkeit der Ergebnisse unterlegen. Mögliche Lösungen könnten in der Zukunft die Kombination verschiedener Rekonstruktionstechniken oder der perkutane Klappenersatz sein. Die Identifikation jener Patientenkollektive, die von den neuen interventionellen Verfahren besonders profitieren, ist die wesentliche Herausforderung in den nächsten Jahren.

Schlüsselwörter: Herzklappenerkrankung, AV-Klappenerkrankung, Mitralklappenintervention, Trikuspidalklappenintervention

Abstract: New Developments in Mitral and Tricuspid Valve Therapy. Valvular heart disease of the mitral and tricuspid valve is responsible for a high morbidity and mortality of the affected patients. Surgical treatment carries a high perioperative risk which leads to an undertreatment of those patients. Transcatheter valve treatment represents a possibility to balance

the mismatch between demand and supply for treatment of AV-pathologies. The landscape of transcatheter treatment includes interventional valve repair and interventional valve replacement. For interventional valve repair the techniques include edge-to-edge repair, direct and indirect annuloplasty and transapical chordae replacement. Evidence from randomized controlled trials indicate a prognostic benefit for selected patients. While interventional valve repair offers a high procedural safety, durability of the results seems to be inferior to surgical procedures. Possible solutions for this issue could be the combination of different interventional techniques or transcatheter valve replacement. The identification of patients who mostly benefit from the new therapeutic possibilities is the key challenge in the near future. **J Kardiologie 2020; 27 (11–12): 382–6.**

Key words: valvular heart disease, AV-valve disease, mitral valve intervention, tricuspid valve intervention

■ Einleitung

Die interventionelle Therapie im Bereich der AV-Klappen hat in den vergangenen Jahren eine rasante Entwicklung genommen. Diese wird angetrieben durch die hohe Prävalenz an AV-Klappenerkrankungen und die hohe Morbidität und Mortalität, die mit ihnen einhergeht. So leiden z. B. bis zu 10 % bzw. 4 % der > 75-Jährigen an einer Mitralk- bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienz [1–3]. Beide Vitien gehen unbehandelt bzw. bei alleiniger medikamentöser Behandlung mit einer deutlichen Einschränkung der Prognose der betroffenen Patienten einher [4–7]. Trotz dieses negativen Einflusses werden Patienten mit AV-Klappeninsuffizienz häufig nicht oder erst spät operiert [7, 8]. Typische Gründe, die einer operativen AV-Klappentherapie entgegenstehen, sind ein zu hohes operatives Risiko durch Komorbiditäten, hohes Alter, eine schlechte linksventrikuläre Funktion oder die grundsätzliche Ablehnung einer offenen Operation durch den Patienten.

Aus diesem Konflikt zwischen einem hohen Behandlungsbedarf auf der einen und nur wenigen Behandlungsoptionen auf der anderen Seite sind in den vergangenen Jahren viele aussichtsreiche und innovative Verfahren entstanden, welche nach und nach in klinischen Studien getestet werden und Einzug in die Klinik erhalten.

Den wesentlichen Teil der AV-Klappeninterventionen stellt der Bereich der Behandlung der AV-Klappeninsuffizienzen dar.

Hierbei kann zwischen der katheterbasierten Klappenreparatur und dem katheterbasierten Klappenersatz unterschieden werden. Die interventionellen Reparaturverfahren orientieren sich an bestehenden chirurgischen Rekonstruktionstechniken. Es existieren Edge-to-edge-Verfahren, direkte und indirekte Anuloplastieverfahren sowie transapikale Chordae-Ersatzverfahren (Tab. 1).

Beim katheterbasierten Klappenersatz ist besonders die Verankerung der Klappen im Klappenannulus eine Herausforderung, die mit verschiedenen Ansätzen angegangen wird. Im Bereich der Mitralklappe ist zudem die mögliche Obstruktion des LVOT ein Problem, welches im Rahmen des interventionellen Klappenersatzes auftreten kann.

Weitere Indikationen der kathetergestützten AV-Klappentherapie umfassen die Valvuloplastie der rheumatischen Mitralklappenstenose sowie die Therapie von bereits operierten Patienten. So kann z. B. eine degenerierte Bioprothese mittels Valve-in-valve-Implantation behandelt werden. Nach dem gleichen Prinzip können Valve-in-ring-Implantationen in bereits mittels chirurgischer Ringanuloplastie behandelte Klappen katheterbasiert erfolgen. Patienten, bei denen nach Klappenersatz bzw. Ringanuloplastie paravalvuläre Insuffizienzen bestehen, können mittels Implantation von Verschluss-Devices behandelt werden.

■ Edge-to-edge-Verfahren zur Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz

MitraClip-Device

Der MitraClip stellt mit über 100.000 behandelten Patienten und vorliegenden Ergebnissen aus 3 randomisiert kontrollierten klinischen Studien das erste und am weitesten etablierte

Eingelangt am 16.09.2020, angenommen am 17.09.2020

Aus der Abteilung für Kardiologie, LKH Universitätsklinikum Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Andreas Zirlik, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-Mail: andreas.zirlik@medunigraz.at

Verfahren zur Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz dar. Bei dem Verfahren wird das anteriore und posteriore Mitralsegel mit Hilfe des zweiarmigen Clips zusammengeheftet und so die Koaptation verbessert. Das Verfahren beruht auf der chirurgischen Alfieri-Methode. Mittlerweise existieren 4 verschiedene Clipgrößen, welche sich in Breite und Länge der Clips unterscheiden, um je nach individueller Klappenanatomie ein optimales Ergebnis zu erreichen.

Die MC-Therapie konnte bereits im Rahmen der EVEREST-II-Studie zeigen, dass sie funktionell gute Ergebnisse bei hoher prozeduraler Sicherheit bietet. Zwar ergab sich nach der 5-jährigen Nachbeobachtung ein Vorteil der chirurgischen Behandlung bezogen auf den Gesamtpunkt definiert als Tod jedweder Ursache, Mitralklappenoperation oder Reoperation, allerdings war dies vor allem durch eine höhere Zahl von Rezidiv-Eingriffen innerhalb der ersten 6-Monate bedingt [9]. Bezüglich der Gesamtsterblichkeit zeigten sich beide Verfahren gleichwertig. Festzuhalten bleibt, dass die überwiegende Zahl der EVEREST-II-Patienten solche mit primärer MI waren (73 %) und insbesondere in der Subgruppe der sekundären MI gute Ergebnisse des MC-Verfahrens beobachtet wurden [9].

Ob die Reduktion der sekundären MI einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, ist weiter umstritten. In den beiden Outcome-Studien COAPT und Mitra.FR wurde die MitraClip-Therapie mit optimaler medikamentöser Therapie (OMT) bei herzinsuffizienten Patienten mit schwerer MI gegen die alleinige OMT verglichen. Beide Studien zeigten auf den ersten Blick gegensätzliche Ergebnisse: In Mitra.FR zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität oder Hospitalisierung für Herzinsuffizienz, während COAPT eine eindrucksvolle Reduktion ebenjener Endpunkte ergab [10, 11]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz der Ergebnisse liegt in den unterschiedlichen Patientencharakteristika beider Studien. Die Patienten in Mitra.FR wiesen im Vergleich zu denen in COAPT eine weniger schwere MI bei höherem enddiastolischem Volumen auf. Hieraus wurde das Konzept der nicht proportionalen MI entwickelt, wonach Patienten insbesondere dann von einer interventionellen Mitralklappentherapie profitieren, wenn die Mitralklappe mehr Insuffizienz aufweist als es die Schwere der Erkrankung des linken Ventrikels erwarten ließe [12].

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung legen Packer & Grayburn weitere Hinweise dar, die ihre Annahme der nicht proportionalen MI stützen. So zeigen Patienten mit hohem enddiastolischem Volumen, mit also schwer erkrankten linken Ventrikeln, ein besseres Ansprechen auf medikamentöse Therapie, während Patienten mit nicht proportionaler MI durchschnittlich schlechter auf medikamentöse Therapie ansprechen und mehr von einer spezifischen Mitralklappentherapie profitieren könnten [13]. Weitere Klarheit in Bezug

Tabelle 1: Überblick über interventionelle Verfahren der AV-Klappentherapie.

		Mitralklappe	Trikuspidalklappe
Interventionelle Rekonstruktion	Edge-to-edge Verfahren/ Spacer Devices	– MitraClip – Pascal	– MitralClip – TriClip – Pascal – Forma
	Direkte Anuloplastie	– Cardioband – Millipede	– Cardioband – Trialign – Tricinch
	Indirekte Anuloplastie	– Carillon	
	Chordae Reparatur	– NeoChord – Harpoon	
Interventioneller Klappenersatz	Orthotope Klappenimplantation	Transapikaler Zugang – Tendyne – Intrepid Transseptaler Zugang – Sapien M3 – Tiara	– Navigate
	Heterotope Klappenimplantation		– Tric-Valve

auf die Frage, ob und wenn ja welche Patienten von einem Edge-to-edge-Verfahren mittels MC profitieren, könnten die noch ausstehenden Ergebnisse des RESHAPE-HF2 und des MATTERHORN-Trials geben, bei denen das MC-Verfahren einmal gegen die optimale medikamentöse Therapie und einmal gegen die operative Klappensanierung verglichen wird.

Pascal-Device

Ein weiteres Edge-to-edge-Verfahren stellt das Pascal-Device dar. Hierbei werden die beiden Mitralsegel über 2 unabhängig steuerbare, paddelförmige Arme und die dazu gehörigen, ebenfalls unabhängig steuerbaren Greifspangen gegriffen und die Koaptationsfläche gleichzeitig über einen zentralen Spacer vergrößert. Der Aufbau des Devices soll dadurch auch für komplexere Pathologien, z. B. mit schweren Koaptationsdefekten, eine interventionelle Therapieoption bieten.

Im Rahmen der CLASP-Studie konnte an 62 Patienten mit sowohl funktioneller als auch degenerativer MI eine Reduktion der MI nach 30 Tagen gezeigt werden [14].

■ Edge-to-edge-Verfahren zur Behandlung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Auch an der Trikuspidalklappe spielen die Edge-to-edge-Verfahren aktuell die größte Rolle in der kathetergestützten Therapie. Wie an der Mitralklappe wird versucht, mittels Implantation von einem oder mehrerer Clip-Devices die Koaptationsfläche zu erhöhen. Die komplexere Anatomie mit 3 Segeln sowie der veränderte Zugangsweg stellen Herausforderungen bei dieser Art der Intervention dar. Die häufigste Form der Trikuspidalklappenintervention stellt die Verwendung von MitraClip-Systemen an der Trikuspidalklappe dar [15]. Die besten Ergebnisse scheint die Positionierung der Clips zwischen dem septalen und dem anterioren bzw. zwischen dem septalen und posterioren Segel zu bringen, da hierdurch die größte Reduktion der meist zentralen Trikuspidalklappeninsuffizienz und die größte Reduktion des anulären Diameters erreicht wird.

Der sogenannte TriClip ist eine speziell an die anatomischen Besonderheiten der Trikuspidalklappe angepasste Modifikation des MitraClips und wird aktuell im Rahmen der TRILUMINATE-Studie untersucht. Vorab veröffentlichte Daten zeigen geringe prozedurale Komplikationen und eine Reduktion des Schweregrades der Insuffizienz einhergehend mit der Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik. Einschränkend muss gesagt werden, dass der TriClip im Rahmen dieser Studie nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen wird.

Neben dem Mitra- und TriClip sind noch andere Edge-to-edge-Devices für die Trikuspidalklappe in der klinischen Erprobung. Hierzu zählt u. a. das Forma-Device. Dieses besteht aus einem Spacer, ähnlich dem des Pascal-Devices, welcher nach Verankerung im Apex des rechten Ventrikels zwischen den Trikuspidalsegeln zu liegen kommt und so eine neue Koaptationsfläche für die Segel bietet. Erste Ergebnisse an wenigen Patienten zeigen symptomatische Verbesserungen und eine Reduktion einzelner Schweregradparameter der TI [16]. Bei einzelnen Patienten wurde zudem auch das Pascal-Device an der Trikuspidalklappe verwendet.

■ Anuloplastiedevices für AV-Klappen

Eine weitere chirurgische Technik, die in interventionelle Verfahren übersetzt wurde, ist die Anuloplastie, also das Prinzip, eine bessere Koaptation der Klappensegel durch eine Verkleinerung des Klappenringdurchmessers zu erzielen.

An der Mitralklappe sind mögliche Verfahren die direkte Anuloplastie, z. B. mit dem CardioBand-System oder die indirekte Anuloplastie mit dem Carillon-Device. Das CardioBand wird über einen transseptalen Katheter in das linke Atrium eingebracht und mit Hilfe von Ankerdrähten auf den Mitralannulus aufgebracht. Ist das System fixiert, kann es nachträglich gerafft und so der Annulusdiameter verkleinert werden. Trotz ordentlicher prozeduraler Sicherheit zeigte sich bislang eine eher unzureichende Effektivität in Bezug auf die Reduktion der MI [17, 18].

Bei der indirekten Anuloplastie wird mit Hilfe des Carillon-Device die anatomische Lagebeziehung von Koronarsinus zu Mitralklappenring ausgenutzt. Das System besteht aus einer Nitinolspange mit 2 selbstexpandierenden Ankern an den Enden, welches in einem Katheter in den Koronarsinus eingebracht wird. Anschließend wird zunächst der distale Anker freigesetzt. Im nächsten Schritt wird die Spange durch physikalischen Zug um den Mitralling moduliert und das System durch Freisetzen des zweiten Ankers fixiert. Dies führt insgesamt zu einer Raffung des Annulus. Im Rahmen des REDUCE-FMR-Trials konnte das Device in einem randomisiert kontrollierten Setting gegen eine Shamprozedur eine signifikante Reduktion und positives linksventrikuläres Remodelling zeigen [19].

Auch für die Trikuspidalklappe existieren verschiedene interventionelle Anuloplastieverfahren wie TriCinch oder TriAlign. Beim TriAlign-Verfahren wird durch von transjugulär eingebrachte Nähte, welche retrograd durch den Trikuspidalring gestochen werden, die anteroposteriore sowie die posteroseptale Kommissur zusammengezogen. Dadurch wird das posteriore

Segel obliteriert und die Klappe bikuspidalisiert. Auch das CardioBand wurde, wie an der Mitralklappe, vereinzelt zur Anuloplastie der Trikuspidalklappe verwendet.

■ Transapikale Chordaereparatur

Insbesondere für primäre Mitralklappeninsuffizienzen gedacht, stellen NeoChord und Harpoon Verfahren dar, bei denen über transapikale Zugänge neue Sehnenfäden in den Mitralklappenapparat eingebracht werden können. Über unterschiedliche Zugangssysteme werden die synthetischen Chordae in die Mitralklappensegel gestochen und anschließend im Ventrikel verankert. In einer europäischen Studie mit 213 Patienten zeigte das NeoChord-System eine ordentliche prozedurale Erfolgsrate, bei der 75 % der Patienten nach einem Jahr maximal eine milde Insuffizienz zeigten [20].

■ Interventioneller AV-Klappenersatz

Einer der Nachteile der Transkatheter-Mitralklappenreparatur gegenüber der chirurgischen Therapie besteht, wie bereits erwähnt, in einem häufigeren Auftreten von Rezidiven. Eine mögliche Lösung dieses Problems könnte der perkutane Klappenersatz darstellen. Auch konventionell chirurgisch zeigt der Klappenersatz im Vergleich zur Rekonstruktion eine höhere Haltbarkeit, jedoch auf Kosten höherer perioperativer Komplikationsraten. Die aktuellen Leitlinien empfehlen daher, die Rekonstruktion gegenüber dem Klappenersatz wann immer möglich zu bevorzugen. Ein interventioneller Klappenersatz könnte möglicherweise die Vorteile der nachhaltigen MI-Reduktion mit einer geringen Invasivität kombinieren.

Um die anatomischen Herausforderungen des interventionellen Ansatzes zu bewältigen, sind verschiedene Systeme entwickelt worden, wobei mögliche Zugangswege entweder transapikal oder transseptal sind.

Seit Anfang des Jahres steht mit der Tendyne-Klappe die erste CE-zertifizierte Transkatheter-Mitralklappe zur Verfügung, welche von transapikal implantiert wird. Sie besteht aus einem inneren Rahmen mit einer selbstexpandierenden dreisegelligen Bioprothese und einem äußeren Rahmen, der im Mitralling zum Liegen kommt und im Apex verankert wird. Die CE-Zulassungsstudie umfasste 100 Patienten und konnte im ersten Jahr eine nachhaltige Reduktion mit lediglich minimaler residueller MI bei 98 % der Patienten zeigen [21]. Interessante Ergebnisse werden aus dem SUMMIT-Trial erwartet, in dem die Tendyne-Klappe mit dem MitraClip-System verglichen wird. Das Intrepid-System stellt eine weitere Möglichkeit des interventionellen Klappenersatzes an der Mitralklappe dar und wird in der aktuell rekrutierenden APOLLO-Studie mit der konventionellen Mitralklappenchirurgie verglichen.

Anders als bei der Tendyne-Prothese erfolgt der Zugangsweg bei der Sapien-M3-Prothese transseptal. Zur Verankerung der Klappe wird ein Nitinolgerüst subvalvulär eingebracht, welches die *Chordae tendinae* umschließt. In dieses Gerüst wird anschließend die ballonexpandierbare Bioprothese eingebracht. Die positiven Ergebnisse aus den ersten 10 behandelten Patienten wurden 2019 veröffentlicht [22].

Mit der NAVIGATE-Prothese gibt es auch an der Trikuspidalklappe eine selbstexpandierende Klappenprothese, die von transjugulär oder transatrial eingebracht werden kann und bereits bei wenigen Patienten weltweit implantiert wurde [23].

Bei der heterotopen Klappenimplantation hingegen wird die erkrankte Trikuspidalklappe belassen und stattdessen Klappen in die beiden Hohlvenen implantiert. Der TRICAVAL-Trial, der die Implantation von Sapien-Aortenklappenprothesen in die inferiore Vena cava mit OMT verglich, wurde nach den Ergebnissen der ersten 28 Patienten aufgrund einer hohen Rate an Klappendislokationen beendet. Er konnte zudem keine Überlegenheit des Verfahrens in Bezug auf die Symptomkontrolle zeigen [24].

Eine speziell für diesen Zweck designtes Device ist die TricValve, die ebenfalls in beide V. cavae implantiert wird und symptomatische Verbesserungen nach einem Jahr zeigte [25].

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren ist eine Fülle neuer interventioneller Verfahren zur Therapie der AV-Klappenvitien entstanden. Die unterschiedlichen Interventionen bieten erfahrenen Zentren die Möglichkeit, speziell auf die Pathologien des einzelnen Patienten einzuwirken. So könnte ein Patient mit Ringdilatation eher von einem Anuloplastieverfahren profitieren, welches wiederum bei einem großen Koaptationsdefekt keinen ausreichenden Effekt hätte. Die einzelnen Verfahren haben andererseits den Nachteil, dass häufig nur ein Mechanismus der Pathologie behandelt wird und es bei komplexeren Vitien daher zu einer unzureichenden Behandlung kommen kann. Mögliche Lösungen könnten in der Zukunft die Kombination verschiedener Devices bzw. Reparaturprinzipien oder der perkutane Klappenersatz sein. Nach wie vor fehlen jedoch genügend belastbare Daten, die einen Nutzen in Bezug auf harte Endpunkte im Vergleich zur OMT zeigen, wenngleich COAPT und Mitra.Fr darauf hindeuten, dass zumindest ausgewählte Kollektive von der Behandlung auch prognostisch profitieren könnten. Das Fehlen von Daten, die einen prognostischen Nutzen zeigen, gilt aktuell umso mehr für die Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Das Ziel der kommenden Jahre muss daher sein, in diesem Feld eine ausreichende Evidenz zu schaffen, auch um den ho-

hen finanziellen Aufwand zu rechtfertigen, der mit der interventionellen AV-Klappenbehandlung verbunden ist.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Quellen Device-Images:

MitraClip

<https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/mitraclip/ht-tab/overview.html>

Pascal, Foma, Cardioband, Sapien M3

<http://ir.edwards.com/static-files/76ed84fa-adc1-4c22-aa30-cd405801e1b9>

TriClip

<https://www.bioworld.com/articles/434308-abbott-scores-win-as-triclip-secures-ce-mark>

Carillon

<https://cardiacdimensions.com/physicians/?lang=de>

Millipede

<https://images.app.goo.gl/JyM5HzbvxyoYKqKq7>

Trialign

<https://citoday.com/articles/2016-july-aug/the-next-frontier-of-percutaneous-tricuspid-valve-repair>

TriCinch

<https://core.ac.uk/download/pdf/82162494.pdf>

Tendyne

<https://www.onlinejacc.org/content/73/11/1250?ga=2.257842376.211809485.1599769887-634565665.1599410613>

Neochord

<https://neochord.com/mitral-valve-repair/patient/treatment/>

Harpoon

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717413635#undfig1>

Navigate

<https://www.dicardiology.com/content/first-us-transcatheter-tricuspid-navigate-valve-successfully-implanted>

Tiara

<https://imaging.onlinejacc.org/content/8/10/1191.abstract>

Links zuletzt gesehen: 16.09.2020

Literatur:

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231–43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–11.
3. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 433–42.
4. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *JACC* 2004; 43: 405–9.
5. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *JACC* 2014; 63: 185–6.
6. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018; 39: 39–46.
7. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet* 2018; 391: 960–9.
8. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019; 140: 1156–69.
9. Feldman T, Kar S, Elmariyah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *JACC* 2015; 66: 2844–54.
10. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1619–27.
11. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *New Engl J Med* 2018; 379: 2307–18.
12. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 353–62.
13. Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JAMA* 2020; 5: 469–75.
14. Lim DS, Kar S, Spargias K, et al. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interventions* 2019; 12: 1369–78.
15. Taramasso M, Alessandrini H, Latib A, et al. Outcomes after current transcatheter tricuspid valve intervention: Mid-term results from the international TriValve registry. *JACC Cardiovasc Interventions* 2019; 12: 155–65.
16. Perlman G, Praz F, Puri R, et al. Transcatheter tricuspid valve repair with a new transcatheter coaptation system for the treatment of severe tricuspid regurgita-

tion: 1-Year clinical and echocardiographic results. JACC Cardiovasc Interventions 2017; 10: 1994–2003.

17. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. Eur Heart J 2016; 37: 817–25.

18. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, et al. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. Eur Heart J 2019; 40: 466–72.

19. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, et al. The REDUCE FMR Trial: A randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. JACC Heart Fail 2019; 7: 945–55.

20. Colli A, Manzan E, Aidietis A, et al. An early European experience with transcatheter off-pump mitral valve repair with NeoChord implantation. Eur J Cardiothorac Surg 2018; 54: 460–6.

21. Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial feasibility study of a new trans-

catheter mitral prosthesis: The first 100 patients. JACC 2019; 73: 1250–60.

22. Webb JG, Murdoch DJ, Boone RH, et al. Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: First-in-human experience with a new transseptal system. JACC 2019; 73: 1239–46.

23. Navia JL, Kapadia S, Elgharably H, et al. First-in-human implantations of the NaviGate bioprosthesis in a severely dilated tricuspid annulus and in a failed tricuspid annuloplasty ring. Circ Cardiovasc Interv 2017; 10: e005840.

24. Dreger H, Mattig I, Hewing B, et al. Treatment of severe TRicuspid regurgitation in patients with advanced heart failure with CAval Vein Implantation of the Edwards Sapien XT Valve (TRICAVAL): a randomised controlled trial. EuroIntervention 2020; 15: 1506–13.

25. Lauten A, Doenst T, Hamadanchi A, et al. Percutaneous bicaval valve implantation for transcatheter treatment of tricuspid regurgitation: clinical observations and 12-month follow-up. Circulation Cardiovasc Interventions 2014; 7: 268–72.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 387

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

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten* **Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten* **Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20. **Anwendungsgebiete:** Synjardy wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung – bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind – in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. – Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). – Diabetisches Präkoma. – Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** April 2020

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

Typ-2-Diabetes

DIE KRAFT MEHR ZU ERREICHEN

38%
**RRR FÜR
CV TOD^{*1,2}**



Fachkurzinformation siehe Seite 386

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

1) Jardiance® Fachinformation, 2) Synjardy® Fachinformation

AT/JARD/0420/PC-AT-101301

Der interventionelle Vorhofseptumverschluss

H. Schuchlenz

Kurzfassung: Der Vorhofseptumdefekt ist der häufigste im Erwachsenenalter diagnostizierte angeborene Herzfehler. Die häufigste Form ist der Ostium-secundum-Defekt (ASD II) im Bereich der Fossa ovalis. Anatomisch unterscheiden wir den Vorhofseptumdefekt (ASD), der je nach Größe zu einem signifikanten Links- Rechts-Shunt führen kann, von dem persistierenden Foramen ovale (PFO), das einen ventilartigen Kanal zwischen Septum primum und Septum secundum darstellt und kein Herzfehler ist. Das PFO hat keine hämodynamische Wirksamkeit, kann jedoch (wie der ASD) als Durchtrittspforte für paradoxe Embolien eine erhebliche klinische Bedeutung erlangen.

Während der interventionelle PFO-Verschluss nach paradoxer Embolie erst in den vergangenen Jahren dank mehrerer randomisierter Studien zu einer Klasse-I-Indikation

reife, ist der interventionelle Verschluss von ASD-II-Defekten eine der am längsten etablierten und anerkannten perkutanen interventionellen Techniken, welche dank nichtinvasiver Bildgebung eine immer höhere Erfolgsrate und geringere Komplikationsrate aufweist.

Schlüsselwörter: Vorhofseptumdefekt, Perkutaner Vorhofseptumdefektverschluss, 2D- und 3D-Transösophageale Echokardiographie

Abstract: Atrial septal occlusion. The atrial septal defect is the most common congenital heart defect diagnosed in adulthood. The most common form is the ostium secundum defect (ASD II) in the area of the fossa ovalis. We differentiate anatomically the atrial septal defect (ASD), which, depending on the size, can lead to a significant left-right shunt, from

the persistent foramen ovale (PFO), which is a valve-like channel between the septum primum and septum secundum. The PFO has no hemodynamic efficacy, but it can (like the ASD) gain considerable clinical importance as a gateway for paradoxical embolisms.

While interventional PFO occlusion after paradoxical embolism has only matured in recent years thanks to several randomized studies for a class I indication, interventional occlusion of ASD II defects is one of the longest established and recognized percutaneous interventional techniques which, thanks to non-invasive imaging, is becoming ever higher success rate and low complication rate. **J Kardiol 2020; 27 (11-12): 388-95.**

Key words: atrial septal defect, percutaneous atrial septal defect closure, 2D and 3D transesophageal echocardiography

■ Einleitung

Während sich viele Innovationen der interventionellen Klappeneingriffe im vergangenen Jahrzehnt entwickelten, können interventionelle Therapieverfahren am Vorhofseptum auf eine Erfahrung von über 40 Jahren verweisen. Für den interventionellen Verschluss eines persistierenden (offenen) Foramen ovale (PFO) wurden mehrere prospektive randomisierte Studien publiziert. Daraus resultieren nationale und internationale Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des PFO. Ein diesbezügliches Konsensusdokument der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft wurde erst vor Kurzem im Journal für Kardiologie publiziert: Schuchlenz H, Pachler C, Binder R, Mair J, Toth GG, Gabriel H; *J Kardiol* 2019; 26 (7-8): 178-92. Aus diesem Grund wird im folgenden Artikel schwerpunktmäßig auf den Vorhofseptumdefekt eingegangen.

Um bei den Interventionen eine optimale Erfolgsrate bei minimalem Risiko zu erzielen, bedarf es einer akkuraten Diagnostik und einer sicheren Intervention. Die Bildgebung spielt sowohl in der Patientenselektion als auch in der Führung des Eingriffes eine wesentliche Rolle. Während die zweidimensionale (2D) Echokardiographie den am weitest verbreiteten diagnostischen Standard darstellt, ermöglichen neue dreidimensionale Techniken (3D-Echokardiographie und Computertomographie, MDCT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) detailliertere Information über Defektgröße, Form und Relation zu benachbarten kardialen Strukturen sowie die Darstellung kombinierter Anomalien (z. n. fehlmündende Lungenvenen). Diese neuen Techniken erlauben eine bessere Devicewahl sowie Unterstützung des Eingriffes bei geringerer Strahlenbelastung.

■ Vorhofseptumdefekt (ASD)

Der ASD ist, nach der bikuspiden AK, der häufigste angeborene Herzfehler (Inzidenz 1:1500 Geburten). Obwohl der ASD bis ins Erwachsenenalter asymptomatisch bleiben kann, führt er unbehandelt dennoch häufig zu potenziell irreversiblen Komplikationen wie Rhythmusstörungen (SVE, VHFA), pulmonaler Hypertonie und Schlaganfällen (paradox embolisch oder im Alter auch durch VHFA), Trikuspidalinsuffizienz oder rechtskardialer Dekompensation [1].

Morphologie

Es gibt grundsätzlich vier verschiedene Typen von Vorhofseptumdefekten (Abb. 1). Der ASD II macht 80 % der Vorhofseptumdefekte aus und ist somit der häufigste. Er liegt in der Regel zentral im Bereich der Fossa ovalis. Der seltenere Primumdefekt (ASD I) oder partielle AV-Kanal macht 15 % der Vorhofseptumdefekte aus, liegt im Bereich der AV-Klappenebene und ist häufig mit Klappeninsuffizienzen vergesellschaftet („mitral cleft leaflet“). Der obere Sinus-venosus-Defekt (SVD 5 %) liegt im Bereich der Cava-superior-Einmündung und tritt häufig mit einer partiellen oder kompletten Fehlmündung der rechten Lungenvenen auf, der untere Sinus-venosus-Defekt (< 1 %)

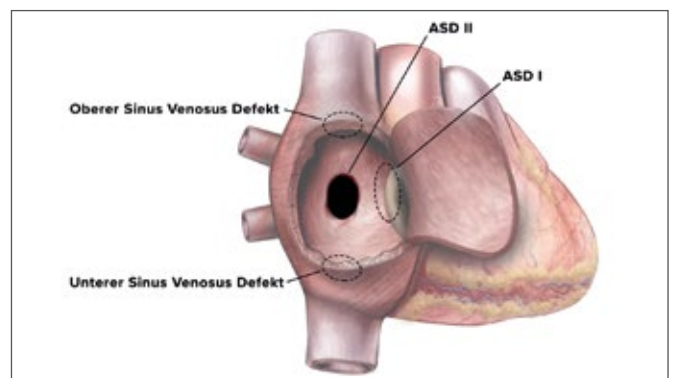


Abbildung 1: Schematische Darstellung des interatrialen Septums. © H. Schuchlenz

Eingelangt am 04.06.2020; angenommen nach Revision am 22.06.2020

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

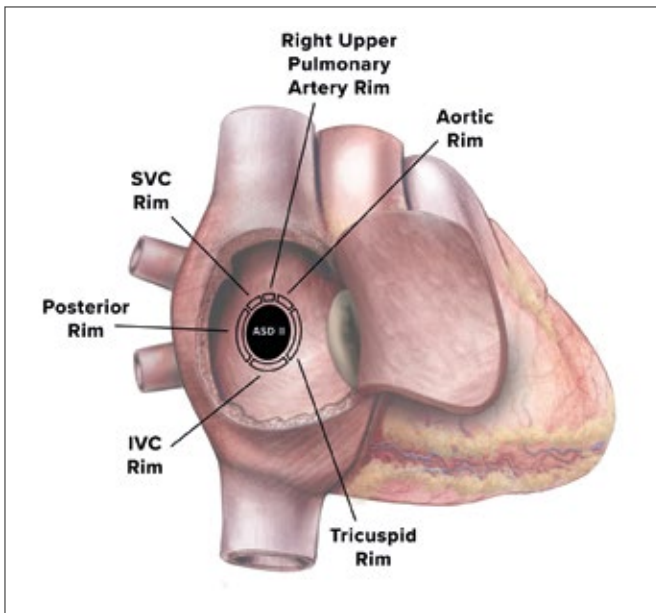


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines ASD II mit den mittels transösophagealer Echokardiographie zu evaluierenden Rändern. © H. Schuchlenz

Tabelle 1: Komplexer ASD II

- DM > 30 mm
- Aneurysmatisches Restseptum bzw. „floppy“ Ränder
- Ausgeprägte ovale Form z. B. 12 x 25 mm (Querdurchmesser < 50 % des Längsdurchmessers)
- Fehlender Randsaum in 2 oder 3 definierten Ebenen bzw. fehlender RS in > 30° vor allem RS antero-superior und/oder inferio-posterior ist kritisch
- Multiple Defekte, exzentrische Lage
- Dynamischer Defekt mit > 50 % Größenzunahme während der Diastole
- Septal Malalignment (gegenüberliegende Septumränder liegen nicht in einer Ebene (CAVE: > 5 mm)

liegt nahe der Einmündung der inferioren Vena Cava (IVC). Dem seltenen Koronarsinusdefekt („unroofed coronary sinus“ < 1 %) fehlt die Separation zwischen Koronarsinus und linkem Atrium. Das Shunt-Volumen hängt von der Compliance des rechten und linken Ventrikels, der Defektgröße sowie dem links- und rechtsatrialen Druck ab.

Üblicherweise führt ein ASD wegen der im Vergleich zum linken Ventrikel höheren rechtsventrikulären Compliance zu einem Links-rechts-Shunt (relevanter Shunt ab einer Defektgröße von ca. 1cm) mit einer rechtsventrikulären Volumenbelastung. Die im Alter abnehmende linksventrikuläre Compliance (verstärkt durch Hypertonie, Linksherzinsuffizienz, Klappenerkrankungen etc.) verstärken den Links-Rechts-Shunt. Verminderte rechtsventrikuläre Compliance (Pulmonalstenose, pulmonalerterielle Hypertonie) reduziert den Links-Rechts-Shunt und führt zur Shuntumkehr mit Zyanose (Eisenmengerreaktion) [1].

■ Diagnostik/Bildgebung

Echokardiographie

Mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) lassen sich ASD identifizieren, das Shuntvolumen bzw. die Shunratio

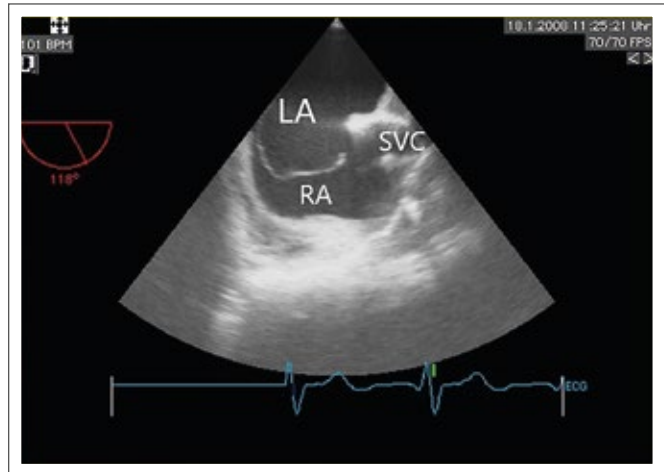


Abbildung 3: Transösophageale 2D-Echokardiographie eines höhergelegenen ASD II mit Vorhofseptumaneurysma.

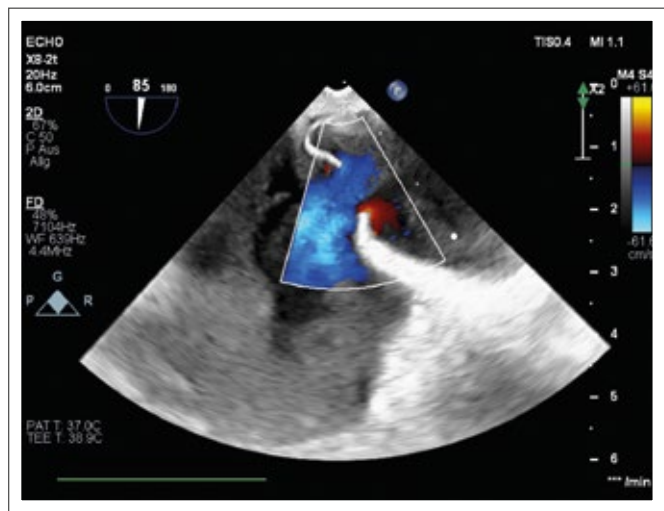


Abbildung 4: Transösophageale 2D-Echokardiographie eines ASD II mit Links-Rechts-Shunt im Farbdoppler.

(QP:QS) ausrechnen sowie die hämodynamischen Konsequenzen wie Rechtsherzdilatation sowie ein pulmonaler Hypertonus bestimmen. Allerdings ist die TTE limitiert, um die wahre Größe und den für eine sichere perkutane Intervention notwendigen Randsaum zu ermitteln. Hierfür hat sich die transösophageale Echokardiographie (TEE) als prä- und peri-interventionelles Verfahren etabliert, um verlässlich die Größe des Defektes, die Lage und das Ausmaß des Randgewebes bzw. der benachbarten Strukturen zu evaluieren (Abb. 2–4) [2–6].

Dreidimensionale (3D-) Echokardiographie

Die 3D-Echokardiographie ist eine der bedeutendsten Innovationen in der kardialen Bildgebung. Sie erlaubt eine bessere räumliche Visualisierung als die konventionelle 2D-Echokardiographie und ermöglicht mittels TEE eine Echtzeitdarstellung und Aufsicht der Septumdefekte und der angrenzenden Strukturen. Sie stellt vor allem bei komplexeren Defekten (Tab. 1) eine echte Bereicherung für eine erfolgreiche Intervention dar. Da die 3D-TEE allerdings durch eine geringere räumliche Auflösung limitiert ist, kann sie zurzeit die 2D-TEE nicht ersetzen, wird aber als komplementäre Bildgebung geschätzt. Vor allem der mitt-ösophageale Blick (weiter Sektor auf das gesamte interatriale Septum von rechts und links) sowie der tiefe transgastrische Blick auf den Defekt haben sich bewährt

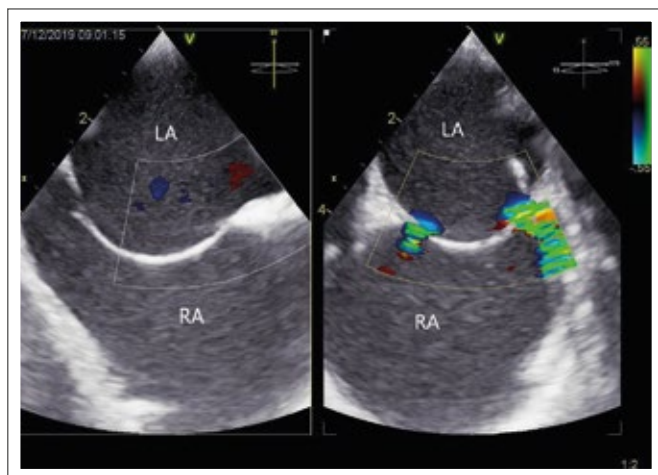


Abbildung 5: Transösophageale 2D-Echokardiographie von 2 Secundum-Defekten mit Links-Rechts-Shunt im Farbdoppler.

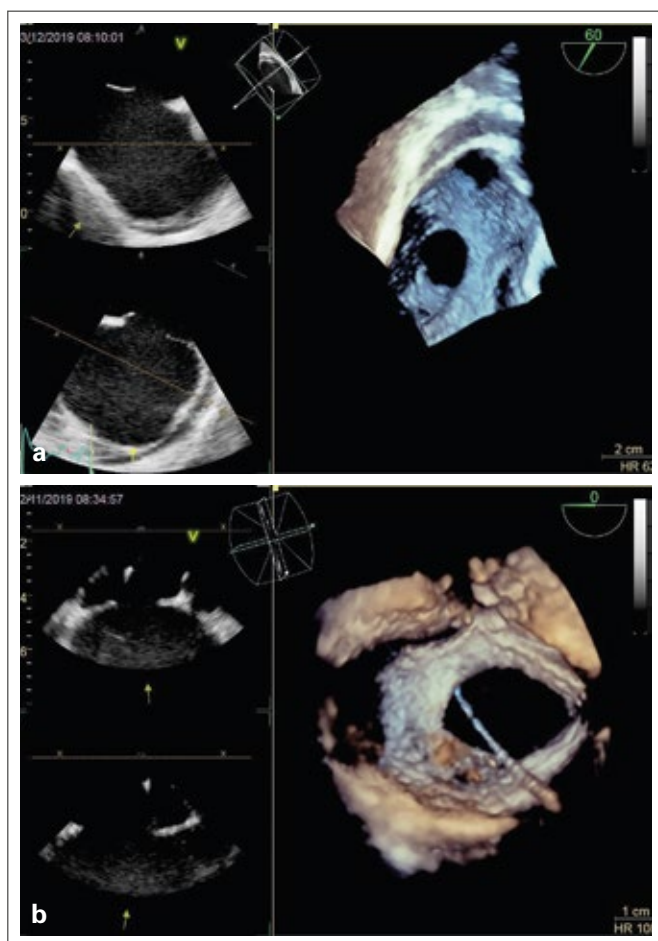


Abbildung 6: (a): Transösophageale 2D-Echokardiographie (links) und 3D (rechts) eines ASD II, Aufsicht von rechts; (b): Transösophageale 2D-Echokardiographie (links) und 3D (rechts) eines ASD II, Aufsicht von rechts mit Sondierungskatheter.

(Abb. 5–10). Die Intervention kann durch Unterstützung der 3D-TEE verkürzt werden, damit Strahlenbelastung reduzieren und das Ballonsizing ersetzen [2–10].

Intrakardiale Echokardiographie (ICE)

Die ICE ermöglicht ebenfalls eine optimale Bildgebung des IAS für Diagnostik und interventionelle Therapie. Sie ist aber ein zusätzlich invasives Verfahren, benötigt einen eigenen femoralen venösen Zugang und stellt einen nicht unbeträchtlichen

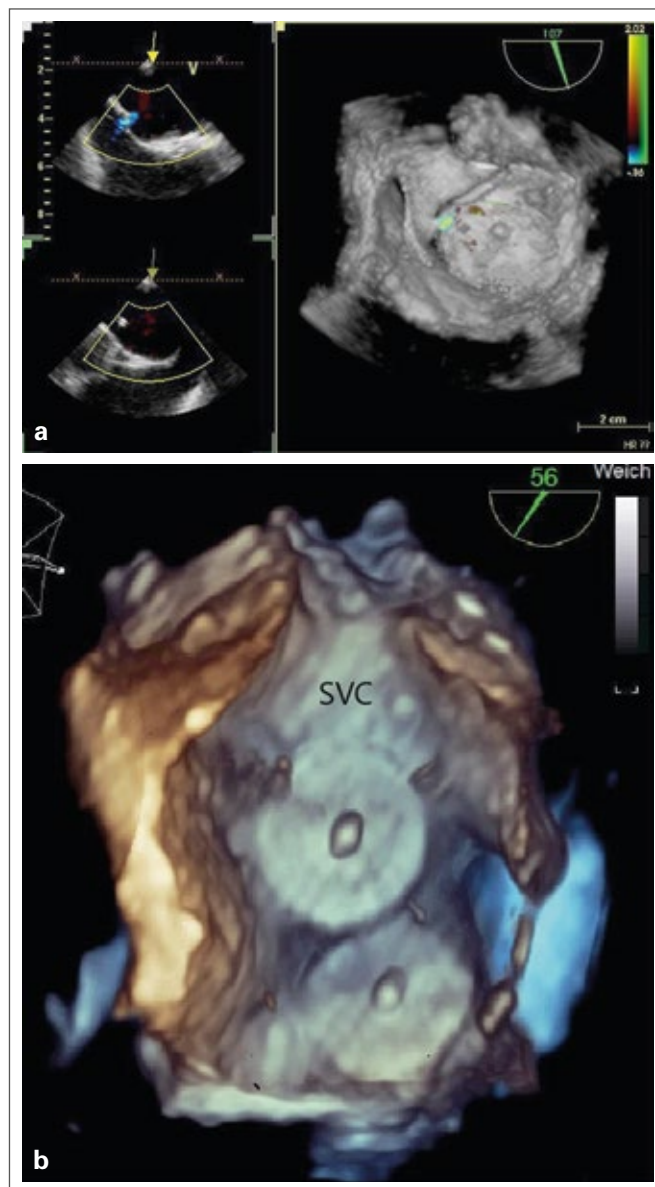


Abbildung 7: (a): Transösophageale 2D-Echokardiographie (links) und 3D (rechts) von 2 Secundum-Defekten, periinterventionell, Aufsicht von links mit bereits verschlossenem superiores Defekt und noch offenem inferiores Defekt; (b): Transösophageale 3D-Echokardiographie, periinterventionell, Aufsicht von rechts mit 2 Verschlussdevices.

finanziellen Mehraufwand dar, wiewohl die Notwendigkeit einer Analgosedierung zur Toleranz der TEE wegfällt [3, 4].

Computertomographie (MSCT) (Abb. 11)

Sollte eine TTE/TEE nicht möglich sein, erlaubt das MSCT die exakte Diagnose, Beurteilung der ASD-Größe, RVF und LVE, Volumenbelastung und die Beurteilungen der Lungenvenen. Allerdings kann dieses Verfahren wegen der Strahlenbelastung nicht als Routineverfahren empfohlen werden [3, 4, 11].

Magnetresonanztomographie (MRT) (Abb. 12)

Sollte ein TTE nicht möglich sein, erlaubt das MRT ohne Strahlenbelastung die exakte Diagnose, Beurteilung des ASD-Typs, Größe, RVF und LVE, Volumenbelastung, des Shuntvolumens und die Beurteilungen der Lungenvenen [3, 4, 12].

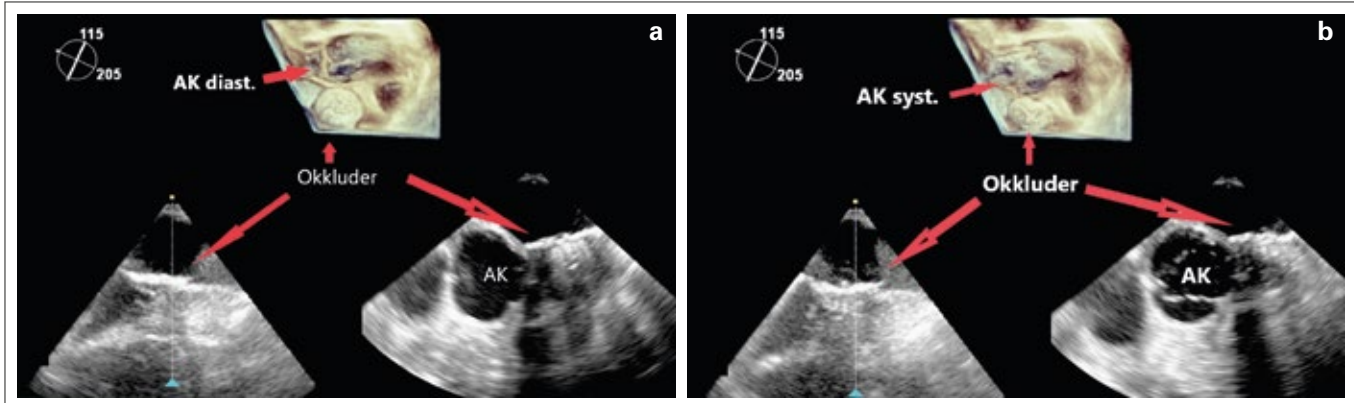


Abbildung 8: (a, b): Transösophageale 2D-Echokardiographie (unten) und 3D (oben), Darstellung eines implantierten Occluders im Verhältnis zur Aorta.

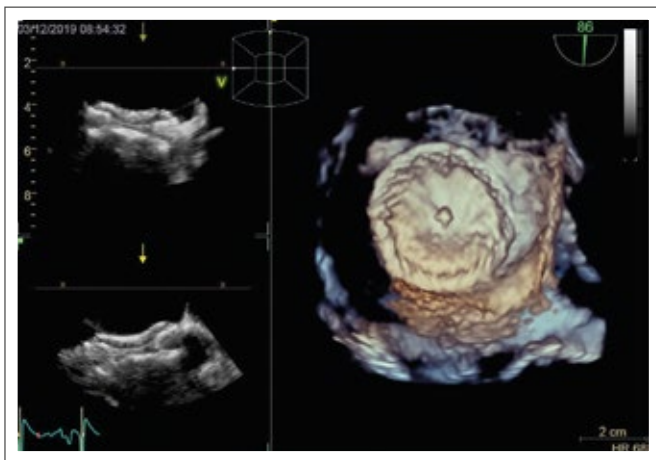


Abbildung 9: Transösophageale 2D-Echokardiographie (links) und 3D (rechts), Darstellung eines implantierten ASD-Occluders mit Aufsicht von links.

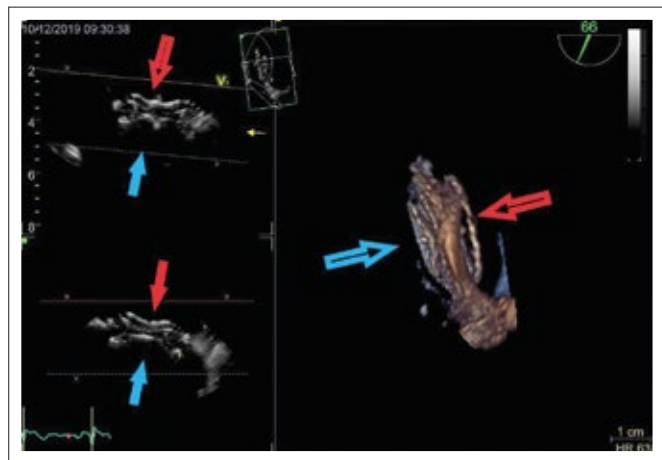


Abbildung 10: Transösophageale 2D-Echokardiographie (links) und 3D (rechts), Darstellung eines implantierten ASD-Occluders mit seitlicher Aufsicht, Darstellung der linken Scheibe (roter Pfeil) und rechter Scheibe (blauer Pfeil).

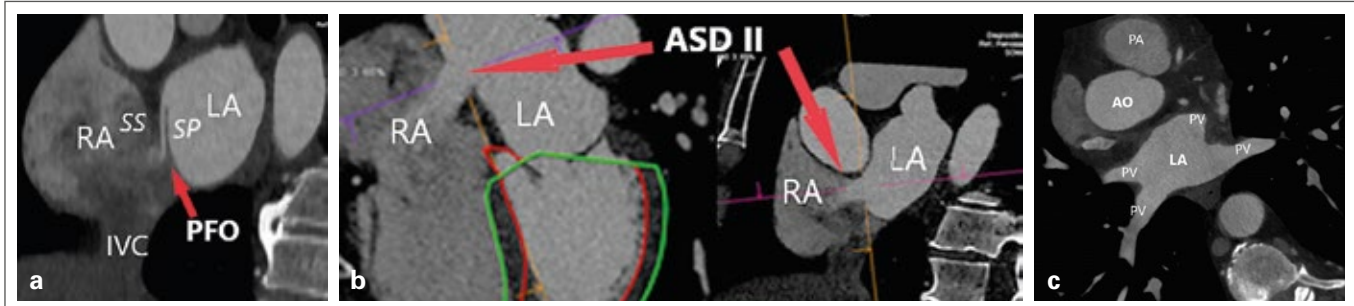


Abbildung 11: (a): Computertomographie eines persistierenden Foramen ovale (PFO), Septum primum (SP) und Septum secundum (SS); (b): ASD II; (c): Linker Vorhof mit orthotop mündenden Lungenvenen.

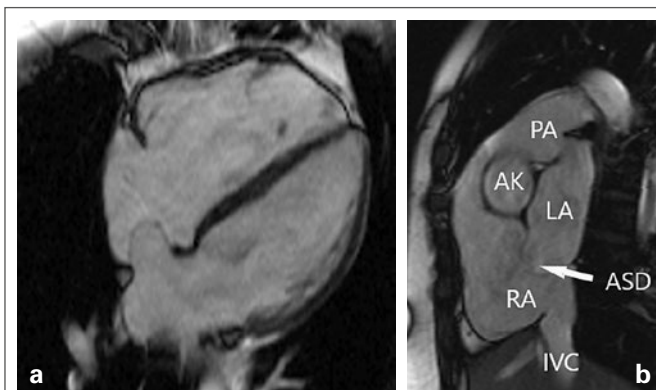


Abbildung 12: (a): Magnetresonanztomographie (Vier-Kammerblick) eines volumenbelasteten rechten Ventrikels und eines Vorhofseptumaneurysmas (ASD hier nicht ersichtlich); (b): modifizierter sagittaler Schnitt.

■ Therapie

Jeder symptomatische oder hämodynamisch wirksame Vorhofseptumdefekt sollte interventionell oder operativ verschlossen werden. Die hämodynamische Wirksamkeit ist durch eine rechtsventrikuläre Volumenbelastung, eine Shunratio Qp:Qs >1,5:1 oder eine Größe von > 1 cm (TEE) definiert. Voraussetzungen sind, dass der pulmonalarterielle Druck 50 % geringer als der systemische Druck und der pulmonalarterielle Widerstand nicht größer als ein Drittel des peripheren Widerstandes ist [1, 12, 14]. Ein erfolgreicher Verschluss reduziert die Morbidität und verbessert die Belastbarkeit bzw. die Lebensqualität. Neue Langzeitbeobachtungen belegen außerdem, dass auch kleinere ASDs mit einer erhöhten Morbidität vergesellschaftet sind. Diese Publikationen beleben die Diskussion, auch hämodynamisch nicht wirksame Defekte (< 1 cm) zu verschließen [15].

■ Verschluss chirurgisch versus interventionell

Der ASD II ist aufgrund seiner zentralen Lage am ehesten für einen interventionellen Verschluss geeignet und stellt daher für diese Technik die Therapie der ersten Wahl dar [15, 16]. Die Voraussetzungen für einen interventionellen Verschluss sind in Tabelle 1 aufgelistet. Nachdem der interventionelle Verschluss mit einer geringeren Komplikationsrate und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt als der chirurgische Eingriff verbunden ist, sollte ersterer primär angestrebt werden [12, 14, 17–20]. Jeder ASD I sowie Sinus-venosus-Defekt stellt laut Richtlinien eine Indikation für eine chirurgische Sanierung dar. Allerdings beweisen rezente Publikationen auch hier den Fortschritt der perkutanen Techniken. Unter zuhilfenahme von 3D-MRT und CT-Printrekonstruktionen ließen sich auch obere Sinus-venosus-Defekte mit partieller Lungenvenenfehl-mündung interventionell sanieren [21].

■ Verschlussssysteme

Es stehen heute mehrere zugelassene Systeme zum interventionellen Verschluss des ASD II zur Verfügung.

Das am häufigsten verwendete Device ist der Amplatz Septal Occluder® (ASO) (Abb. 13b). Der ASO wurde erstmals 1991

implantiert und seither nicht wesentlich modifiziert (Veränderungen wie dünnere Metallstreben, mobiles Schraubsystem sind angeblich in Entwicklung). Er besteht aus Nitinol-drahtgeflecht, das einen Formgedächtniseffekt aufweist. Der ASO ist rund, selbstzentrierend und selbstexpandierend. Die Flechtdichte nimmt mit Schirmchengröße zu. Stabilität und Fixierung erhält er durch die verbindende Taille. Die Größe des Occluders (Taille) richtet sich nach der mittels Ballon-sizing (BSF) und TEE vermessenen Defektgröße. Die linke Vorhofscheibe ist 6–8 mm größer als die Taille (6 mm für den ASO 4–10 mm, 7 mm für den ASO 11–32 mm und 8 mm für den ASO 34–40 mm) und der rechte Vorhofscheibenrand ist 4–5 mm größer als die Taille (4 mm für ASO 4–10 mm, 5 mm für alle übrigen Größen). Die links- und rechts-atrialen Scheiben benötigen zur Fixierung einen zirkumferentiellen Randsaum von > 4 mm. Der ASO kann wie die übrigen Devices nach Entfaltung im Vorhof – bevor er definitiv losgelöst wird – wieder in den Katheter zurückgezogen werden [17–20].

Eine Weiterentwicklung des ASO ist der Figulla Occlutech Occluder® (im Prinzip vom Aufbau und der Implantationstechnik dem ASO sehr ähnlich). Der Figulla Felx II ASD Occluder® (20 Größen von 6–40 mm) ist mittlerweile die weiter verbesserte 3. Generation dieses seit 2007 verfügbaren Devices. Er weist im Vergleich zum ASO eine deutliche Reduktion des Metallmaterials auf, ist damit flexibler und hat ein flacheres Profil. Die Verbindung zwischen Katheter und Occluder besteht nicht mehr aus einem Schraubmechanismus, sondern wird durch ein Kugelgelenk ersetzt. Dies ermöglicht zusammen mit dem verformbaren Führungssystem bei der Positionierung des Occluders eine Abwinkelung desselben. Damit ist eine spannungsfreie Anpassung des Occluders an das Restseptum vor dem Freisetzen möglich [22].

Bei der Implantation ist die Technik ähnlich der des Amplatz Occluders®. Die Schleusengröße liegt hier zwischen 7 und 12 French. Daneben gibt es den CeraFlex ASD Occluder® [23] und den Cocoon Septal Occluder® [24], beide sind dem ASO ähnlich, wobei letzterer sich durch die geringe Metallkomponente auszeichnet.

Das zweite System, das sich signifikant von den obigen Devices im Design unterscheidet, ist der von Gore entwickel-

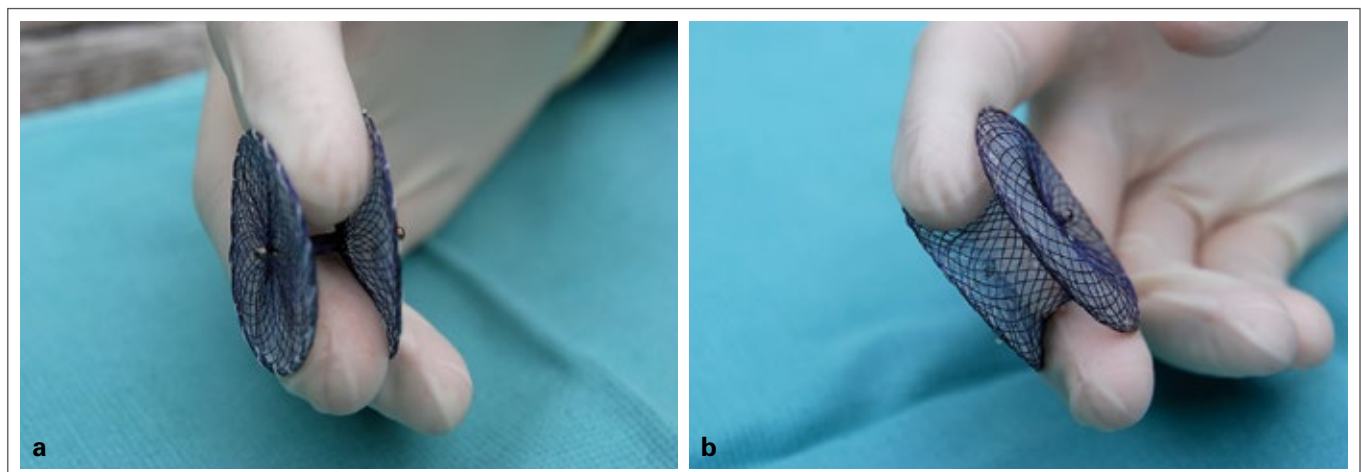
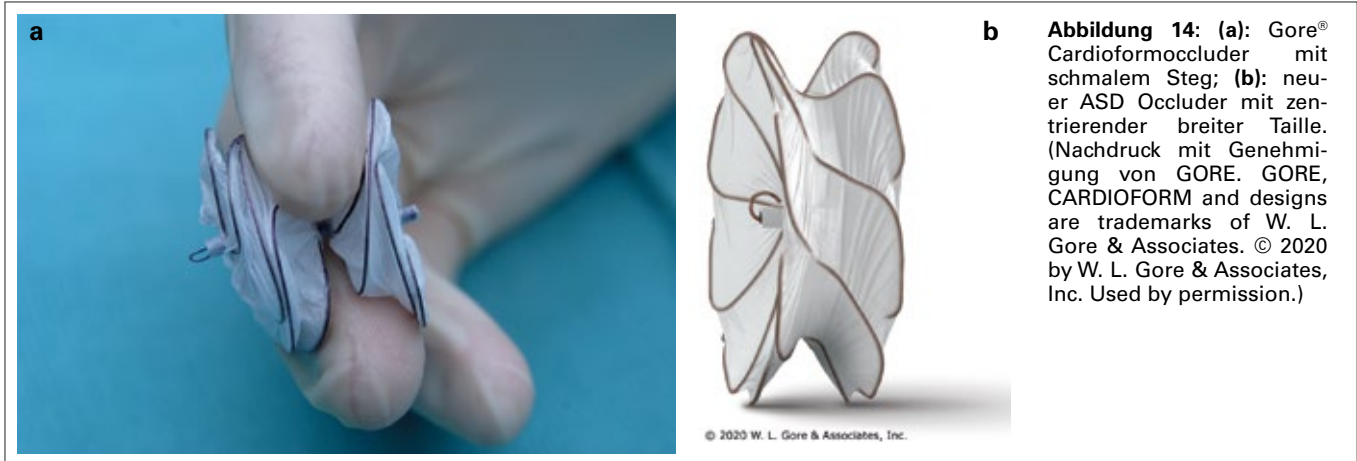


Abbildung 13: (a): Amplatz PFO bzw. Cribriform-Occluder, die rechte und linke Scheibe werden durch einen schmalen Steg verbunden; (b): ASO mit zentrierender breiter Taille.



te Cardioform Septal Occluder (GSO, für PFO und ASD II gleichsam verwendbar), ein nicht-selbstzentrierendes Doppelschirmchen (Abb. 14a), das aus einem Rahmen aus Platinum-Nitinoldrähten, welche mit einer hydrophilen Polytetrafluoräthylenmembran (ePTFE) umhüllt ist, besteht. Dies ist eine Weiterentwicklung des Helxoccluders®, der bereits 1999 eingeführt wurde [25]. Da sich dieses System (Größen 15, 20, 25, 30 mm) nicht selbstzentriert, ist es auf einen mittels Ballonsizing ermittelten Defektdurchmesser von max. 17 mm (Ballonsizing) begrenzt.

Eine spezielle Neuentwicklung selektiv für den ASD II ist der Gore® Cardioform ASD Occluder (GCA) (Abb. 14b). Ähnlich wie GSO besteht die GCA aus einem mit Platin gefüllten Nitinoldraht-Rahmen, mit ePTFE bedeckt. Verfügbar ist dieser Occluder mit 5 Scheibendurchmessern (27, 32, 37, 44, 48 mm für Defekte von 8–35 mm). Der „anatomisch anpassungsfähige“ Intra-Disc-Occluder der GCA (selbstzentrierende Taille) ist die Hauptmodifikation des ursprünglichen GSO.

Einmal implantiert, hat die GCA, wie die ASO oder Figulla Flex II, eine rechte und linke Vorhofscheibe sowie eine Taille, deren Größe von der wahren ASD-II-Größe (Ballonsizing) abhängig gewählt werden muss (27er für ASDs von 8–15 mm, 32er für ASDs von 13–20 mm; 37er für ASDs von 18–25; 44er für 23–30 mm große ASDs, und 48er für 28–35mm große ASDs). Im Gegensatz zum früheren GSO wird der Anteil der linken Vorhofscheibe und der Intra-Disc-Occluder, der sich zunächst als 3D-Kegel entfaltet, in den Defekt zurückgezogen und danach die rechte Vorhofscheibe geöffnet. Das GCA-Gerät ist wie das GSO durch einen Nitinolstift verriegelt, der durch die zentralen Ösen läuft, und hat eine Rückholschnur an der rechten Vorhoföse befestigt [26].

Der maximale ASD-II-Diameter, der einen interventionellen Verschluss ermöglicht, beträgt für das Figulla-Device 38 mm, für den ASO 38 mm, für den GSO 18 mm und für den GCA 35 mm.

Die Echokardiographie spielt für den Erfolg all dieser verschiedenen Occluder eine zentrale Rolle. Die maximale Größe (des Defektes, der Relation der maximalen Devicegröße zur VH-Größe), die Lage, sowie die umgebenden Ränder sind die entscheidenden Parameter, die den Erfolg oder die Machbarkeit eines interventionellen Verschlusses definieren. Neben

dem invasiven Ballonsizing und der 2D ist mittlerweile eine 3D-TEE Standard.

Komplikationen

Schwere Komplikation treten in < 1 % der Interventionen auf [17–28].

Erosion

Die gefürchtetste, da lebensbedrohliche Komplikation ist die Erosion des Vorhofes bzw. der Aorta. Patienten mit einem fehlenden Randsaum im superior-anterioren Bereich („aortic-rim“) sowie kleinem linken Vorhof haben ein erhöhtes Risiko für eine lebensbedrohende Erosion (0,1 %–0,3 %). Diese Gefahr wird durch die Wahl eines zu großen Occluders („oversizing“) noch verstärkt, wiewohl der exakte Mechanismus der Erosion unklar ist. Ebenso können Drahtbrüche zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen [27].

Embolisation

Bei fehlendem Randsaum (vor allem inferior-posterior), einem zu klein gewählten Occluder und einem aneurysmatischen Septum sowie einem „Malalignement“ besteht die Gefahr einer Embolisation des Verschlussdevices (0,5 %) [28–30]. Typischerweise embolisieren die ASD-Devices in die Pulmonalstrombahn, in die abdominelle Aorta (von beiden Lokalisationen können die embolisierten Occluder interventionell geborgen werden) oder den linken Ventrikel (muss meistens chirurgisch geborgen werden). Aus der Pulmonalstrombahn und der Aorta bzw. den großen Gefäßen lassen sich die embolisierten Devices in der Regel interventionell (Schlingen, „goose snare“) bergen [31].

Rhythmusstörungen

Vorhofrhythmusstörungen sind periinterventionell häufig und meist vorübergehend. Das Outcome hinsichtlich Arrhythmien ist am besten, wenn der Defekt vor der vierten Lebensdekade verschlossen wird. Danach profitieren die Patienten nach einem Verschluss wohl hinsichtlich der hämodynamischen Konsequenzen, er beeinflusst aber nicht das vermehrte Auftreten von vor allem supraventrikulären Rhythmusstörungen [12, 14, 32–34].

Thrombosen

Devicethrombosen werden mit den neuesten Occludern in < 1 % beschrieben. Diese treten am häufigsten in den ersten Ta-

gen nach Implantation auf, können aber vereinzelt noch Jahre nach dem Verschluss beobachtet werden. Standardmäßig werden die Patienten in der ersten Woche mit der Kombination Clopidogrel 75 mg und ASS 100 mg, gefolgt von 5 Monaten Monotherapie ASS 100 mg, behandelt [35].

Hämodynamische Komplikationen

Patienten mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAP > 50 % des systemischen bzw. > 1/3 des SVR) profitieren trotzdem von einem Verschluss. Bei ASD-Patienten mit einer schweren PAH periinterventionell kann eine Therapie mit pulmonalarteriellen Vasodilatoren durchgeführt werden. Eine invasive Austestung mit Prostaglandinen, Endothelinblockern oder PDE-5-Inhibitoren erscheint hier sinnvoll.

Bei einer Eisenmengerreaktion (reiner Rechts-Links-Sunt, PAP > 2/3 des systemischen Druckes bzw. PVR > 2/3 des systemischen Widerstandes) besteht eine Kontraindikation für einen Vorhofseptumverschluss.

Bei ASD-Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Compliance mit konsekutiv erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken (LVEDP) kann der ASD-Verschluss zu einem weiteren Anstieg des LVEDP mit konsekutivem Lungenödem führen.

Alle Hochrisikokandidaten, die für diese Komplikationen anfällig sind, sollten mit Diuretika und Vasodilatoren vorbereitet und invasiv ausgetestet werden, bevor der Defekt definitiv verschlossen wird. Vor dem dauerhaften Schließen des Defektes kann die Hämodynamik auch mit einer vorübergehenden Ballon-/Deviceocclusion bewertet werden. Im Zweifelsfall kann auch ein fenestrierter Occluder verwendet werden [12, 14, 36, 37].

Nickelallergie

Alle Occluder weisen eine Nickelkomponente auf.

Eine Nickelallergie ist allgemein sehr verbreitet, sie tritt in ca. 15–20 % der Bevölkerung auf, ist eine über die Haut vermittelte Typ-IV-Allergie und stellt somit kein Modell für Implantations-assoziierte Beschwerdesymptomatiken dar, wie sie zum Beispiel bei der Implantation von Endoprothesen selten vorkommen können. Der Nickelgehalt und dessen Freisetzung ist beim Amplatzer Occluder am höchsten und dauert

am längsten. Beim Figulla-, GSO- und GCA-Occluder ist dieser niedriger. Soweit aus der bisherigen kontroversiellen Datenlage zu erheben ist, treten bei Patienten mit einer bekannten Nickelallergie und interventionellem ASD-Verschluss Hypersensitivitätsreaktionen, die eine chirurgische Explantation erfordern, extrem selten auf. Unspezifische thorakale Beschwerden werden bei diesen Patienten, wenn auch ganz selten, dennoch häufiger beschrieben. Eine Nickelallergie stellt keine absolute Kontraindikation für den ASD-Verschluss dar, in ausgewählten Fällen kann eine Austestung sowie die Wahl eines Occluders mit niedrigerer Nickelkomponente sinnvoll sein [38–44].

Zukunft

Alle etablierten Occluder bestehen mehr oder weniger aus einem Edelstahlgerüst. Standard sind zurzeit Platin-Titan-Nickel-Legierungen, da sich diese Materialien durch ein perfektes Formgedächtnis, elastische Eigenschaften sowie mechanische Belastbarkeit auszeichnen und eine hohe Verschlussrate aufweisen. Der zunehmende Wunsch, keine Fremdkörper im Körper haben zu wollen, sowie das potenzielle Risiko von Erosionen, Perforation, Entzündungen, Allergien, Thrombosen und Arrhythmien, hat auch auf diesem Gebiet der Medizin die Erforschung nach resorbierbaren Occludern vorangetrieben. Vollkommen resorbierbare ASD-Occluder befinden sich in Laborforschung und im tierexperimentellen Status und sind noch weit von der klinischen Anwendbarkeit entfernt [45].

Zusammenfassung

Der Vorhofseptumdefekt ist der häufigste im Erwachsenenalter diagnostizierte angeborene Herzfehler. Die überwiegende Form ist der Ostium-secundum-Defekt (ASD II) im Bereich der Fossa ovalis. Während der interventionelle PFO-Verschluss nach paradoxer Embolie erst in den vergangenen Jahren dank mehrerer randomisierter Studien zu einer Klasse-I-Indikation reifte, ist der interventionelle Verschluss von ASD-II-Defekten eine der am längsten etablierten und anerkannten perkutanen Techniken, welche dank nichtinvasiver Bildgebung eine immer höhere Erfolgsrate und geringere Komplikationsrate aufweist.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions. *Circulation* 2008; 117: 1090–9.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 910–58.
- Doherty JU, Kort S, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate use criteria for multimodality imaging in the assessment of cardiac structure and function in nonvalvular heart disease: A report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 553–79.
- Delgado V, Kley F, Schali MJ, et al. Optimal imaging for planning and guiding interventions in structural heart disease: a multi-modality imaging approach. *Eur Heart J* 2010; 32 (Suppl. E): E10–E23.
- Rana BS. Echocardiography guidance of atrial septal defect closure. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl. 24): S2899–S2908.
- Faletra FF, Pedrazzini G, Pasotti E, et al. 3D TEE during catheter-based interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 292–308.
- Jang JY, Heo R, Cho MS, et al. Efficacy of 3D transoesophageal echocardiography for transcatheter device closure of atrial septal defect without balloon sizing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 684–9.
- Simpson J, Lopez L, Acar P, et al. Three-dimensional echocardiography in congenital heart disease: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1071–97.
- Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 921–64.
- Taniguchi M, Akagi T, Watanabe N, et al. Application of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography using a matrix array probe for transcatheter closure of atrial septal defect. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1114–20.
- Marini D, Ou P, Boudjemline Y, et al. Midterm results of percutaneous closure

- of very large atrial septal defects in children: role of multislice computed tomography. *EuroIntervention* 2012; 7: 1428–34.
12. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019; 139: e637–e697.
13. Rickers C, Jerosch-Herold M, Hu X, et al. Magnetic resonance image-guided transcatheter closure of atrial septal defects. *Circulation* 2003; 107: 132–8.
14. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915–57.
15. Udholm S, Nyboe C, Karunanithi Z, et al. Lifelong burden of small unrepaired atrial septal defect: Results from the Danish National Patient Registry. *Int J Cardiol* 2019; 283: 101–6.
16. Smilowitz NR, Subashchandra V, Berger JS. Atrial septal defect and the risk of ischemic stroke in the perioperative period of noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2019; 124: 1120–24.
17. Butera G, Carminati M, Chessa M, et al. Percutaneous versus surgical closure of secundum atrial septal defect: comparison of early results and complications. *Am Heart J* 2006; 151: 228–34.
18. O'Byrne ML, Gillespie MJ, Shinohara RT, et al. Cost comparison of transcatheter and operative closures of ostium secundum atrial septal defects. *Am Heart J* 2015; 169: 727–35.
19. Fischer G, Stieh J, Uebing A, et al. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart* 2003; 89: 199–204.
20. Moore J, Hegde S, El-Said H, et al. Transcatheter device closure of atrial septal defects: a safety review. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 433–42.
21. Hansen JH, Duong P, Jivanji SGM, et al. Transcatheter correction of superior sinus Venosus atrial septal defects as an alternative to surgical Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1266–78.
22. Kenny D, Eicken A, Dähnert I, et al. A randomized, controlled, multi-center trial of the efficacy and safety of the Occlutech Figulla Flex-II Occluder compared to the Amplatzer Septal Occluder for transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 316–21.
23. Astarcioglu MA, Kalcik M, Sen T, et al. Ceraflex versus Amplatzer occluder for secundum atrial septal defect closure. Multi-center clinical experience. *Herz* 2015; 40 (Suppl 2): 146–50.
24. Thanopoulos BD, Biasco L, Dardas P, et al. Catheter closure of atrial septal defects using the Cocoon septal occluder: preliminary results of a European multicenter study. *Int J Cardiol* 2014; 177: 418–22.
25. Jones TK, Latson LA, Zahn E, et al. Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2215–21.
26. de Hemptinne Q, Horlick EM, Osten MD, et al. Initial clinical experience with the Gore® Cardioform ASD occluder for transcatheter atrial septal defect closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 495–503.
27. Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 496–502.
28. Levi DS, Moore JW. Embolization and retrieval of the Amplatzer septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 543–7.
29. Vettukattil JJ, Ahmed Z, Salmon AP, et al. Defects in the oval fossa: morphologic variations and impact on transcatheter closure. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 192–9.
30. Takaya Y, Akagi T, Nakagawa K, et al. Clinical significance of septal malalignment for transcatheter closure of atrial septal defect. *J Interv Cardiol* 2020; 2020: 6090612.
31. Alkhouli M, Sievert H, Rihal CS. Device embolization in structural heart interventions: Incidence, outcomes, and retrieval techniques. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 113–26.
32. Fujii Y, Akagi T, Nakagawa K, et al. Clinical impact of transcatheter atrial septal defect closure on new onset atrial fibrillation in adult patients: Comparison with surgical closure. *J Cardiol* 2020; 76: 94–9.
33. Vyas V, Kaura A, Sawhney V, et al. Atrial tachyarrhythmias following percutaneous device closure of secundum atrial septal defects. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 27: 100490.
34. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–9.
35. Rigatelli G, Zuin M, Dell'Avvocata F, et al. Light anti-thrombotic regimen for prevention of device thrombosis and/or thrombotic complications after interatrial shunts device-based closure. *Eur J Intern Med* 2020; 74: 42–8.
36. Jain S, Dalvi B. Atrial septal defect with pulmonary hypertension: when/how can we consider closure? *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 24): S2890–S2898.
37. Schubert S, Peters B, Abdul-Khalik H, et al. Left ventricular conditioning in the elderly patient to prevent congestive heart failure after transcatheter closure of atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64: 333–7.
38. Ries MW, Kampmann C, Rupprecht HJ, et al. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. *Am Heart J* 2003; 145: 737–41.
39. Wertman B, Azarbal B, Riedl M, et al. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1226–7.
40. Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan M, et al. Nickel allergy in interatrial shunt device-based closure patients. *Congenit Heart Dis* 2007; 2: 416–20.
41. Reddy BT, Patel JB, Powell DL, et al. Interatrial shunt closure devices in patients with nickel allergy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 647–51.
42. Verma SK, Tobis JM. Implantation of patent foramen ovale closure devices: a multicenter survey. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 579–85.
43. Verma DR, Khan MF, Tandar A, et al. Nickel elution properties of contemporary interatrial shunt closure devices. *J Invasive Cardiol* 2015; 27: 99–104.
44. Spina R, Muller DW, Jansz P, et al. Nickel hypersensitivity reaction following Amplatzer atrial septal defect occluder device deployment successfully treated by explantation of the device. *Int J Cardiol* 2016; 223: 242–3.
45. Shi D, Kang Y, Zhang G, et al. Bio-degradable atrial septal defect occluders: A current review. *Acta Biomater* 2019; 96: 68–80.

Vorhofohrverschluss

R. K. Binder

Kurzfassung: Bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren ist Vorhofflimmern mit Thromboembolien assoziiert. Die Thrombusbildung im Herzen ist vor allem durch Stase im Vorhof, aber auch durch erhöhte Gerinnbarkeit und Endokard-Dysfunktion bedingt. Bei Vorhofflimmern senkt die medikamentöse Antikoagulation das Risiko für Thromboembolien signifikant, erhöht aber gleichzeitig das Blutungsrisiko. Das Nutzen-Risiko-Profil bezüglich Ischämie und Blutung ist von Alter und Vorerkrankungen abhängig. Bei hohem oder prohibitivem Blutungsrisiko hat die Antikoagulation keinen Benefit. Bei Vorhofflimmer-Patienten mit normaler Mitralklappenfunktion werden > 90 % aller intrakardialen Thromben im linken Vorhof gefunden. Dort ist die Stase ausgeprägt.

Das pathophysiologische Konzept der Thromboembolie besteht in der Entstehung von Thromben ebendort mit anschließender Verschleppung des Gerinnsels mit dem Blutstrom

und schließlich embolischem Verschluss von Arterien. Durch den perkutanen Verschluss des linken Vorhofes kann der häufigste Nidus einer Thrombenbildung bei Vorhofflimmern ausgeschaltet werden. Dadurch kann auf eine permanente Antikoagulation und das damit verbundene Blutungsrisiko verzichtet werden. Für Patienten mit Vorhofflimmern ist die Nutzen-Risiko-Abwägung der Antikoagulation sowohl initial als auch regelmäßig im Verlauf zu evaluieren. Bei Patienten mit fragwürdiger Nutzen-Risiko-Abwägung, fehlender Compliance oder Kontraindikation für eine Antikoagulation ist ein perkutaner Vorhofohrverschluss die Alternative zur lebenslangen Antikoagulation.

Schlüsselwörter: Vorhofohrverschluss, Vorhofflimmern, Thromboembolie, Schlaganfall, Antikoagulation

Abstract: Left atrial appendage occlusion. In the presence of additional risk factors atrial fibrillation (AF) is associated with systemic thromboembolism. Oral anticoagulation (OAC) significantly reduces the risk of thromboembolism in AF, but increases bleeding rates. The risk of bleeding depends on age and co-morbidities. If the bleeding risk is high or prohibitive, then OAC has no net-clinical-benefit.

In AF the main source of thrombi is the left atrial appendage (LAA). Percutaneous occlusion of the LAA excludes this nidus from the blood stream and OAC can be avoided. For patients with high or prohibitive bleeding risk, malcompliance or a contraindication to OAC, percutaneous occlusion of the LAA is the alternative to lifelong OAC. *J Kardiologie* 2020; 27 (11–12): 396–400.

Key words: Left atrial appendage occlusion, atrial fibrillation, stroke, thromboembolism, oral anticoagulation

■ Einleitung

Das Vorhofohr entwickelt sich beim Menschen in der dritten Gestationswoche aus dem embryonalen Vorhof heraus [1]. Es bleibt als sackartige, lobulierte Struktur mit Musculi pectinati bestehen, während sich der eigentliche linke Vorhof aus den Vorläufern der Lungenvenen bildet und glattwandig begrenzt ist [2]. Im Sinusrhythmus besteht ein vierphasiges Flussmuster im meist ovalen Eingang des Vorhofes, welches bei jedem Herzzyklus Füllungs- und Entleerungsphasen durchläuft [3]. Das Vorhofohr scheint ein überflüssiges, phylogenetisches Nebenprodukt ohne relevante Funktion zu sein. Zwar ist es ein kleines Reservoir sowie an der Bildung von atrialem natriuretischem Peptid [4] beteiligt, doch ein Fehlen des Vorhofes hat keine Nachteile [5].

Die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung beim Menschen ist Vorhofflimmern (VHF). Die unkoordinierte elektrische Aktivität der Vorhöfe verändert den Blutfluss durch die Vorkammern mit Zunahme der Stase insbesondere in den Vorhoföhren, welche nicht mehr rhythmisch entleert werden. Dies prädisponiert zur Thrombusbildung im Vorhofohr, wobei die beiden weiteren Elemente der Virchow'schen Trias – endotheliale Dysfunktion und Hyperkoagulabilität – untergeordnet, aber ebenso beteiligt sind. Tatsächlich werden bei VHF und nicht-stenosierter Mitralklappe (früher „nicht-valvuläres VHF“) über 90 % aller kardialen Thromben im linken Vorhof gefunden [6]. Bei mäßiger oder schwerer Mitralstenose hingegen bilden sich etwa die Hälfte der Thromben ausserhalb des Vorhofes (früher „valvuläres VHF“).

Thromboembolie-Risiko

Das Risiko für die Bildung von intrakardialen Thromben und somit Thromboembolien (gefürchtetste Komplikation: ischämischer Schlaganfall) ist bei VHF mit der Anatomie, der Funktion der Mitralklappe und bestimmten Risikofaktoren verknüpft. Junge Patienten mit VHF ohne Begleiterkrankungen und normaler Mitralklappenfunktion haben ein Schlaganfallrisiko, welches sich kaum von der Normalbevölkerung unterscheidet. Das legt die Vermutung nahe, dass es sich beim Vorhofflimmern nicht um eine eigene Entität handelt, sondern um einen Marker für einen systemischen, inflammatorischen Zustand. Dessen Thromboembolierisiko ist nicht primär von der elektrischen Aktivität der Vorkammern abhängig, sondern von der Ausprägung dieses Zustandes bzw. dessen tatsächlichen Manifestationen im Sinne von Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz), welche mit dem Alter bedeutender werden.

Zur Einschätzung des Thromboembolie-Risikos bei VHF hat sich ein einfacher klinischer Score verbreitet: der CHA₂DS₂-VASc-Score (Tab. 1). Je höher der Score, desto höher die jährliche Inzidenz an Schlaganfällen (Tab. 2) und desto höher der potenzielle Nutzen von medikamentösen oder nicht-medikamentösen Strategien zur Reduktion des Thromboembolie-Risikos [7].

Orale Antikoagulation

Die Bildung von intrakardialen Thromben bei VHF verläuft hauptsächlich über den intrinsischen Pfad des Gerinnungssystems. Eine medikamentöse Hemmung der Bildung von Gerinnungsfaktoren durch Vitamin-K-Antagonisten oder die direkte Hemmung bestimmter Gerinnungsfaktoren durch Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAKs) führt zu einer Reduktion der Thrombenbildung und des Thromboembolie-Risikos. Entsprechend gibt es eine Klasse-I-Empfehlung für den Einsatz von NOAKs beim nicht-valvulären VHF und erhöhtem Schlaganfallrisiko [8]. Gleichzeitig erhöht

Eingelangt am 08.06.2020, angenommen am 11.06.2020.

Aus der Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

Korrespondenzadresse: Prim. PD. Dr. med. Ronald K. Binder FESC, Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: ronald.binder@klinikum-weg.at

Tabelle 1: Zusammensetzung des CHA₂DS₂-VASc-Score zur Einschätzung des Schlaganfall-Risikos bei Vorhofflimmern. Erstellt nach [7].

Abkürzung	Merkmal	Punkte
C	Herzinsuffizienz („congestive heart failure“)	1
H	Hypertonie	1
A ₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankung (z. B. PAVK, MI)	1
A	Alter 65–75 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht („sex category“)	1

MI: Myokardinfarkt; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorische ischämische Attacke

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score und jährliches Schlaganfallrisiko ohne Antikoagulation. Erstellt nach [7].

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	Jährliches Schlaganfallrisiko (%) ohne Antikoagulation
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6

Tabelle 3: HAS-BLED-Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation. Erstellt nach [9].

Abkürzung	Merkmal	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnorme Nieren- oder Leberfunktion	1
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labiler INR	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	Alkoholabusus oder Medikamente, die das Blutungsrisiko erhöhen	1

INR: „international normalized ratio“; Gesamtpunkteanzahl ≥ 3 bedeutet ein hohes Blutungsrisiko unter Antikoagulation

Tabelle 4: HAS-BLED-Score und Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation. Erstellt nach [9].

HAS-BLED-Score	Blutungsrisiko (%) unter Antikoagulation
0	0,9
1	3,4
2	4,1
3	5,8
4	8,9
5	9,1

aber die orale Antikoagulation (OAK) das Risiko für Blutungen, welches mit dem HAS-BLED-Score (Tab. 3) eingeschätzt werden kann. Einer Verschreibung der OAK muss daher eine Risiko-Nutzen-Abwägung vorangehen, da der Benefit der OAK vom Verhältnis Ischämie-Risiko und Blutungs-Risiko abhängt. Nur wenn der Nutzen aufseiten der Ischämie-Prävention liegt, sollte eine OAK verschrieben werden. Überwiegt das Risiko, wegen eines erhöhten Blutungsrisikos (Tab. 4) zu schaden, so kann mit einer nicht-medikamentösen Strategie – dem Herzohrverschluss – das Thromboembolie-Risiko reduziert werden.

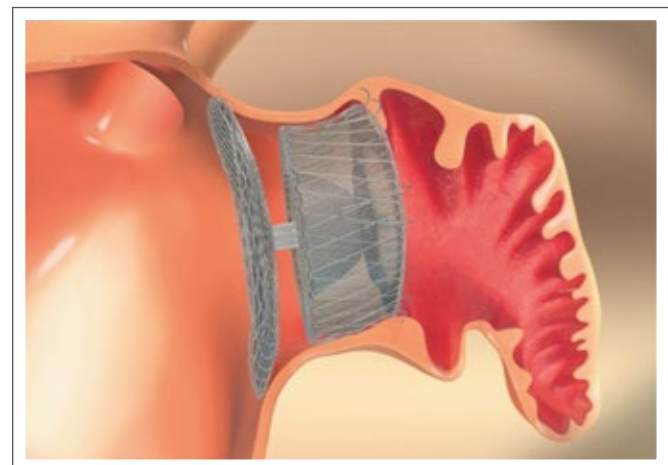
Compliance

Der therapeutische Benefit der OAK kann sich nur bei dauerhafter Einnahme der Medikamente entfalten und nur, wenn diese bis ans Lebensende fortgeführt wird. Gemeinhin wird die Compliance von Patienten überschätzt und im Glauben gearbeitet, Menschen würden tatsächlich das einnehmen, was auf Rezepten geschrieben wird. Beobachtungsstudien aus der Praxis [10] und dem wahren Leben [11] zeigen aber eine mangelnde Compliance für OAK vor allem in der Langzeitbeobachtung [12]. Mit der Einführung der NOAKs wurde gehofft, dass sich die Compliance dramatisch bessern werde, was aber nicht wirklich eingetreten ist [13, 14]. Das liegt unter anderem am Präventionsparadoxon: Ein negatives Ereignis, welches prophylaktisch verhindert wurde, ist nicht spürbar – die Nebenwirkungen der Prävention aber schon. Daher muss die erwartete Compliance für eine OAK vorab geklärt und dann lebenslang überwacht werden. Bei unzureichender Compliance trotz ärztlichem Bemühen ist eine nicht-medikamentöse Reduktion des Thromboembolie-Risikos empfehlenswert, denn beim Herz-

ohrverschluss ist der therapeutische Benefit unabhängig vom Verhalten des Patienten und wirkt lebenslang.

■ Vorhofohrverschluss

Der Vorhofohrverschluss ist ein Katheter-technischer, perkutaner Eingriff, bei welchem ein Implantat in das linke Vorhofohr permanent eingesetzt wird (Abb. 1). Durch die anschließende Endothelialisierung des Occluders kommt es zum kompletten Ausschluss des Vorhofohres aus der Zirkulation. Damit ist

**Abbildung 1:** Occluder im Vorhofohr

Durch den Occluder wird das Vorhofohr aus dem Blutstrom ausgeschlossen und dient dadurch nicht mehr als Nidus für eine Thromben-Bildung. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Abbott. © Abbott 2020. Alle Rechte vorbehalten.)



Abbildung 2: Watchman FLX Occluder.

Der Watchman FLX Occluder besteht aus einem Nitinol-Geflecht, welches mit einer Membran überzogen ist. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific. © Boston Scientific. Alle Rechte vorbehalten.)



Abbildung 3: Amulet Occluder

Der Amulet Occluder besteht aus einem Lobus, der sich durch Häkchen im Vorhofohr verankert und einer Disk, welche den Eingang verschließt. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Abbott. © Abbott 2020. Alle Rechte vorbehalten.)

diese Struktur kein Nidus für Thrombenbildung mehr. Erstmals wurde dieser Eingriff 2001 von Professor Horst Sievert in Frankfurt, Deutschland, durchgeführt [15]. Die damals verwendeten Implantate wurden in den vergangenen Jahrzehnten verbessert und nunmehr stehen verschiedene etablierte Systeme zur Verfügung. Die weltweit am häufigsten verwendeten Vorhofohrverschluss-Systeme sind der Watchman Occluder (Abb. 2, Watchman FLX Boston Scientific) und das Amulet (Abb. 3, Abbott). Beide Systeme können perkutan über die Leistenvene eingeführt und nach einer transseptalen Punktion in das linke Vorhofohr eingebracht werden. Weitere zugelassene Systeme sind zum Beispiel WaveCrest (Johnson & Johnson) [16] und Lambre (Lifetech) [16].

Vorhofohrverschluss versus Vitamin-K-Antagonisten

Bis zur Einführung der NOAKs waren Vitamin-K-Antagonisten (Cumarin-Derivate) der Goldstandard für die Prävention von Thromboembolien bei VHF. Entsprechend wurde der Vorhofohrverschluss initial in randomisierten Studien mit Cumarinen verglichen. Um Patienten für diesen Vergleich zu randomisieren, mussten diese grundsätzlich für Cumarine geeignet sein und ein akzeptables Blutungsrisiko aufweisen. Daher kann aus ethischen Gründen die eigentliche Zielgruppe für den Vorhofohrverschluss – Patienten mit einem prohibitivem Blutungsrisiko – nicht in einer randomisierten Studie mit OAK verglichen werden. Entsprechend wird die Reduktion des Blutungsrisikos nach Herzohrverschluss in randomisierten Studien unterschätzt, da nicht die Hochrisikogruppe untersucht werden kann. In der PROTECT-AF-Studie [17] wurden 707 VHF-Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko zu OAK oder Vorhofohrverschluss randomisiert. Nach 3,8 Jahren Beobachtung zeigte sich eine Überlegenheit des Herzohrverschlusses

gegenüber der OAK in Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt aus Schlaganfall, Thromboembolie oder kardiovaskulärem Tod. Im PREVAIL-Trial [18] wurden 407 VHF-Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko zu OAK oder Vorhofohrverschluss randomisiert. Die Ergebnisse zeigten eine Nicht-Unterlegenheit des Vorhofohrverschlusses gegenüber der OAK für die Prävention von Schlaganfall oder Thromboembolie ab sieben Tage nach der Prozedur, jedoch wurde wegen einer ungewöhnlich niedrigen Ereignisrate in der OAK-Gruppe die Nicht-Unterlegenheit für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, Thromboembolie oder kardiovaskulärem Tod nicht gezeigt. Eine 5-Jahres-Meta-Analyse [19] dieser Studien bestätigte aber die Nicht-Unterlegenheit des Vorhofohrverschlusses beim primären Endpunkt und zeigte eine Reduktion bei Blutungen. Eine große Register-Analyse zum Watchman Occluder mit 3822 Patienten [20] zeigte eine prozedurale Erfolgsrate von 95,6 % sowie eine niedrige Komplikationsrate von 1,5 %.

Vorhofohrverschluss versus NOAKs

In der PRAGUE-17-Studie [21] wurden 415 VHF-Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko zur OAK mit einem NOAK (vor allem Apixaban) oder einem Vorhofohrverschluss (Watchman oder Amulet) randomisiert. Nach durchschnittlich 20 Monaten gab es zwischen den beiden Therapien keinen Unterschied bezüglich des kombinierten primären Endpunktes aus Schlaganfall, Thromboembolie, schwerer Blutung, kardiovaskulärem Tod oder schweren prozeduralen oder Occluder-bezogenen Komplikationen. Die Nicht-Unterlegenheit des Vorhofohrverschlusses gegenüber NOAKs wurde erreicht und es gab einen deutlichen Trend für eine höhere Rate an nicht-prozeduralen Blutungen zu Ungunsten der NOAKs.

Kandidaten für einen Vorhofohrverschluss

Nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [8] ist der Vorhofohrverschluss bei folgendem Szenario indiziert:

- Vorhofflimmern
- Erhöhtes Schlaganfallrisiko ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 2$)
- Klare Kontraindikation für eine OAK
- Keine mechanische Herzklappe und keine Mitralstenose

In der Praxis zeigt sich allerdings, dass bei Patienten mit dieser Konstellation oft ein therapeutischer Nihilismus eintritt und diese entweder gar keiner Therapie oder einer Therapie ohne eindeutigen Nutzen (z. B. Plättchenhemmer) zugeführt werden. Patienten, die tatsächlich keine OAK nehmen können oder wollen, sollten nicht einfach ihrem Schicksal überlassen werden, sondern für die nicht-medikamentöse Alternative – Vorhofohrverschluss – evaluiert werden.

Praktische Durchführung

Die prä-prozedurale Bildgebung dient zur Feststellung, ob die Anatomie des Herzhohes für einen Verschluss geeignet ist, ob das Herz Thromben-frei ist [22] und welches Verschlusssystem am besten passt. Diese Fragen können mit einer kardialen Computertomographie [23] oder einer transösophagealen Echokardiographie [22] beantwortet werden. Thromben im Vorhofohr sind eine Kontraindikation für einen Vorhofohrverschluss, obwohl über erfolgreiche Prozeduren unter Einsatz von zerebralen Protektions-Systemen (z. B. Sentinel-Device oder Filterwire) [24] berichtet wurde. Wenn die Anatomie des Vorhofohres für die gängigen Verschlusssysteme nicht geeignet ist, gibt es als Alternativen zum perkutanen, inguinalen Zugang das thorakoskopische Clipping [25], die perkutane Ligatur (z. B. LARIAT) [16] oder die offene Vorhofohr-Exzision [26].

Der perkutane Vorhofohrverschluss kann in Lokalanästhesie oder Vollnarkose durchgeführt werden. Die prozedurale Bildgebung umfasst die Röntgen-Durchleuchtung (mobile C-Bögen sind von der Bildqualität weniger gut geeignet) und die Echokardiographie. Wenn statt einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) eine intrakardiale Echokardiographie (ICE) verwendet wird (Abb. 4), kann vollständig auf eine Sedierung verzichtet werden [27].

Nach dem perkutanen, venösen Zugang über die Leiste wird eine transeptale Punktion durchgeführt. Mittels TEE oder ICE kann die infero-posteriore Punktionsstelle dargestellt werden. Danach wird das Delivery-System und gegebenenfalls der ICE-Katheter in die linke Vorkammer vorgebracht, das Vorhofohr nochmals dargestellt und ausgemessen und der Occluder implantiert. Einen Tag nach der Intervention sollte mittels transthorakaler Echokardiographie die Lage des Occluders dokumentiert werden. Seltene Occluder-Embolisationen treten meist unmittelbar nach der Implantation auf und sind mehr als 24 Stunden nach dem Eingriff eine Rarität.

Die post-interventionelle medikamentöse Standardtherapie besteht in einer 3-monatigen dualen Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel, gefolgt von einer Aspirin-Monotherapie bis mindestens 12 Monate nach dem Eingriff, wobei es hierfür keine randomisierten Studien gibt. Wenn es aufgrund

von Ko-Morbiditäten keine Indikation für eine Aspirin-Dauertherapie gibt, so besteht kein klarer Anhalt für einen Benefit der Fortführung von Aspirin mehr als ein Jahr über den Verschluss hinaus.

Komplikationen

Der Vorhofohrverschluss ist ein invasiver Eingriff, welcher eine transeptale Punktion mit Manövrieren von Drähten, Kathetern und Occludern in der linken Vorkammer beinhaltet. Die Komplikationsrate beim Vorhofohrverschluss ist von der Erfahrung der Institution und dem Operateur abhängig und liegt bei durchschnittlich 1–2 % (Tab. 5). Dies entspricht etwa dem Blutungsrisiko von 1–2 Jahren OAK. Tamponade, Schlaganfall und Device-Dislokation zählen zu den schwerwiegenden Komplikationen. Patienten müssen vor dem Eingriff über Komplikationen aufgeklärt werden und diese in Perspektive zum Blutungsrisiko unter OAK bzw. dem Schlaganfallrisiko ohne jegliche Therapie gesetzt werden. Späte Device-Thrombosen sind selten (1–3 %) und in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle klinisch apparent [29, 30]. Meistens werden sie zufällig bei einer TEE-Untersuchung entdeckt und lösen sich mit einer 3-monatigen OAK wieder auf. Ein Leck neben dem Device ist nicht selten (10–40 %), hat aber in der Regel keine klinischen Auswirkungen [31].

Limitationen

Während für die OAK zahlreiche Mega-Studien mit vielen Tausenden Teilnehmern vorliegen, sind die randomisierten

Tabelle 5: Komplikationsraten beim Herzohrverschluss. Erstellt nach [28].

Ereignis	Häufigkeit in %
Perikarderguss (therapiebedürftig)	1,39 %
Schlaganfall (ischämisch)	0,1 %
Schwere Blutung	1,25 %
Device-Embolisation	0,07 %
Herzinfarkt	0,04 %
Mortalität	0,19 %

Komplikationsraten während des Spitalaufenthalts zum Vorhofohrverschluss aus einem Register mit 38.158 Patienten [28].

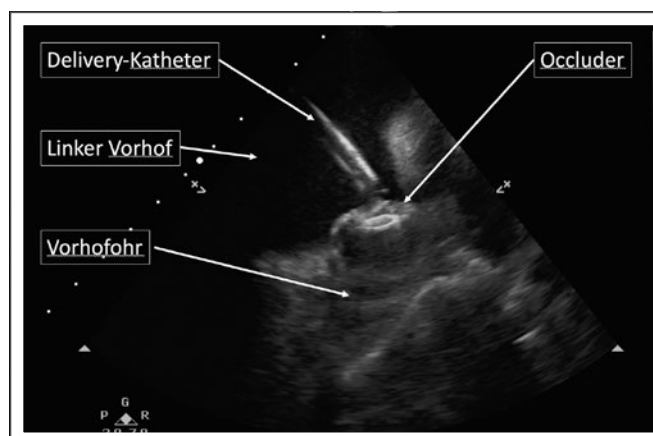


Abbildung 4: Intrakardiales Ultraschallbild vor der Freisetzung des Occluders

Der intrakardiale Ultraschallkatheter wird gemeinsam mit dem Delivery-Katheter durch dieselbe transeptale Punktion in den linken Vorhof vorgebracht. © R. Binder.

Studien zum Vorhofohrverschluss überschaubarer und deutlich kleiner. Entsprechend haben deren Analysen eine reduzierte Power zur Feststellung von Unterschieden in der Langzeit-Beobachtung und der Differenzierung der Komponenten von kombinierten Endpunkten.

Weiters ist der Vorhofohrverschluss eine lokale Therapie, deren Einfluss auf das Vorhofohr beschränkt ist. Die Bildung von Thromben an anderen Stellen wird durch den Vorhofohrverschluss nicht beeinflusst. Dahingegen wirkt eine medikamentöse anti-thrombotische Therapie systemisch. Verschiedenste Quellen von Thromboembolien (z. B. kardio-embolisch aus dem linken Ventrikel, von großen Plaques der Aorta, arterio-arterielle Embolien von Karotis-Plaques) werden durch die OAK beeinflusst, durch den Vorhofohrverschluss aber nicht.

Da nach dem Vorhofohrverschluss keine OAK mehr verschrieben wird, treten weniger hämorrhagische Schlaganfälle im Vergleich zur OAK auf. Gleichzeitig kann die OAK ischämische Schlaganfälle verhindern, deren Quelle nicht das Vorhofohr war. Das kann zu einem Ausgleich der Summe aus ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen zwischen OAK und Vorhofohrverschluss führen. Da allerdings die NOAKs ein niedriges Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle als Cumarin-Derivate aufweisen, kann über einen Vorteil der NOAKs für diese Summe spekuliert werden.

Die meisten randomisierten Studien zum Vorhofohrverschluss wurden als Nicht-Unterlegenheits-Studien gestaltet. Wenn die Indikation zum Vorhofohrverschluss auf einer Kontraindi-

kation oder fehlender Compliance für OAK basiert, ist dies völlig ausreichend. Die Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer OAK lässt eine Überlegenheit gegenüber gar keiner Therapie erwarten.

■ Zusammenfassung

Patienten mit VHF und erhöhtem Schlaganfallrisiko profitieren von einer OAK, vorausgesetzt, es bestehen eine gute Compliance und ein vertretbares Blutungsrisiko. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte zur Reduktion des Schlaganfall- und Blutungs-Risikos ein Vorhofohrverschluss vorgenommen werden.

■ Relevanz für die Praxis

Die orale Antikoagulation ist der Goldstandard zur Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Thromboembolie-Risiko. Die Antikoagulation erhöht aber das Blutungsrisiko. Die meisten Thromben bilden sich beim Vorhofflimmern im linken Vorhofohr. Wenn das Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation zu hoch oder die Medikamenten-Compliance nicht ausreichend ist, gibt es als Alternative zur lebenslangen Antikoagulation den perkutanen Vorhofohrverschluss.

■ Interessenkonflikt

Proktor für Boston Scientific. Vortrags-Honorare und Reise-Spesen von Abbott, AstraZeneca, Daichii Sankyo, Bayer und Pfizer.

Literatur:

- Patti G, Pengo V, Marcucci R, et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J* 2017; 38: 877–87.
- Yen HS, Angel CJ, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 220–8.
- Jue J, Winslow T, Fazio G, et al. Pulsed doppler characterization of left atrial appendage flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 237–44.
- Majunke N, Sandri M, Adams V, et al. Atrial and brain natriuretic peptide secretion after percutaneous closure of the left atrial appendage with the watchman device. *J Invasive Cardiol* 2015; 27: 448–52.
- Inoue T, Suematsu Y. Left atrial appendage resection can be performed minimally invasively with good clinical and echocardiographic outcomes without any severe risk. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 78–83.
- Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart Br Card Soc* 2012; 98: 1120–6.
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41: 2731–8.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 173–80.
- Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016; 18: 1150–7.
- Rodriguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, et al. Primary nonadherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Real-world data from a population-based Cohort. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24: 440–8.
- Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart Br Card Soc* 2020; 106: 119–26.
- Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J* 2014; 167: 810–7.
- Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e003074.
- Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002; 105: 1887–9.
- Cruz-Gonzalez I, Fuentes-Barahona M, Moreno-Samos JC, et al. Left atrial appendage occlusion: The current device landscape and future perspectives. *Interv Cardiol Clin* April 2018; 7: 253–65.
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1988–98.
- Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1–12.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2964–75.
- Reddy VY, Gibson DN, Kar S, et al. Post-approval U.S. experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 253–61.
- Osmancik P, Tousek P, Herman D, et al. Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study). *Am Heart J* 2017; 183: 108–14.
- Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 817–22.
- Kim YY, Klein AL, Halliburton SS, et al. Left atrial appendage filling defects identified by multidetector computed tomography in patients undergoing radiofrequency pulmonary vein antral isolation: a comparison with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 2007; 154: 1199–205.
- Meincke F, Spangenberg T, Kreidel F, et al. Rationale of cerebral protection devices in left atrial appendage occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 154–8.
- van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, et al. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: A multicenter cohort analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 893–901.
- van den Berg NWE, Neefs J, Berger WR, et al. PREventive left atrial appendage resection for the prediction of future atrial fibrillation: design of the PREDICT AF study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019; 20: 752–61.
- Frangieh AH, Alibegovic J, Templin C, et al. Intracardiac versus transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion with watchman. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 331–8.
- Freeman JV, Varosy P, Price MJ, et al. The NCDR left atrial appendage occlusion registry. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1503–18.
- Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, et al. Antithrombotic therapy and device-related thrombosis following endovascular left atrial appendage closure. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1067–76.
- Aminian A, Schmidt B, Mazzone P, et al. Incidence, characterization, and clinical impact of device-related thrombus following left atrial appendage occlusion in the prospective global AMPLATZER Amulet Observational Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1003–14.
- Raphael CE, Friedman PA, Saw J, et al. Residual leaks following percutaneous left atrial appendage occlusion: assessment and management implications. *EuroIntervention* 2017; 13: 1218–25.

AROSUVA[®] plus
Rosuvastatin Ezetimib

neu

8 Varianten – für eine individuelle Lipidtherapie.

Arosuva[®] plus Ezetimib 5/10 · 10/10 · 20/10 · 40/10 mg

Arosuva[®] 5 · 10 · 20 · 40 mg

AROSUVA[®]
rosuvastatin



In der Green Box:
Arosuva[®] 5, 10, 20, 40 mg 28 Stück; OP II
Arosuva[®] plus Ezetimib 5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg 30 Stück; OP III
FKI siehe Seite 380

 **Gebro Pharma**

Antidiabetische Therapie mit kardiovaskulärem Benefit

A. Niessner¹, K. Huber², H. Alber³, D. Keta⁴, J. Strametz-Juranek⁵,
G. Delle Karth⁶, H. Frank⁷, A. Vonbank⁸, T. Wascher⁹

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; der ²3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital, und Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien; der ³Abt. f. Innere Med. u. Kardiologie, Klinikum Klagenfurt; dem ⁴BKH Lienz; dem ⁵Rehabilitationszentrum Bad Tatzmannsdorf; der ⁶Abteilung f. Kardiologie, Krankenhaus Nord/ Klinik Floridsdorf, Wien; dem ⁷UK Tulln; dem ⁸VIVIT, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; und dem ⁹Hanusch-Krankenhaus, Wien

Hintergrund – Was die internationalen Leitlinien sagen

Rezente Empfehlungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) [1], der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) [2] und der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) [2] befürworten eine antidiabetische Therapie mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Vorteil (Mortalitätsreduktion) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung. Von der ADA werden hier auch Patienten mit Anzeichen für ein hohes kardiovaskuläres Risiko, wie Patienten ≥ 55 Jahre mit $> 50\%$ iger Stenose der Koronararterien, Karotiden oder der Beinarterien oder Linksventrikelhypertrophie, manifester Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz, erwähnt. Im Speziellen werden die Substanzklassen SGLT-2-Inhibitoren und GLP1-RA empfohlen. Diese Präferenz basiert unter anderem auf der EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit dem SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin und der LEADER-Studie mit dem GLP1-RA Liraglutid. Einer der wesentlichen Unterschiede ist die orale Gabe von Empagliflozin im Vergleich zur täglichen subkutanen Gabe von Liraglutid. Bei der Wirksamkeit zeigt sich für SGLT-2-Inhibitoren ein besonders vorteilhafter Effekt bei der Verhinderung von Endpunkten, die mit Herzinsuffizienz assoziiert sind, spezielle Studien zu diesem Thema laufen gerade oder wurden rezent abgeschlossen.

Während die ESC die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin, Canagliflozin oder Dapagliflozin in ihren Richtlinien zu Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse empfiehlt, hebt sie die spezielle Reduktion der Mortalität durch Empagliflozin hervor. Ähnlich erwähnt die ESC bei den GLP1-RA Liraglutid, Semaglutid oder Dulaglutid, hebt hier aber auch den spezifischen Effekt von Liraglutid auf die Mortalität hervor. Für Pioglitazon, das in einer randomisierten Studie zumindest in einem kombinierten sekundären Endpunkt ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte gezeigt hat, wird von den Fachgesellschaften keine präferierte Verwendung bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Das liegt unter anderem auch an den nachteiligen Daten bezüglich Herzinsuffizienzendpunkten. Ähnlich warnt die ESC vor der Erhöhung von Herzinsuffizienzhospitalisierungen mit dem DPP-4-Inhibitor Saxagliptin.

Während die aktuellen internationalen Richtlinien einheitlich die Verwendung von SGLT-2-Inhibitoren bzw. GLP1-RA bei Diabetespatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen unabhängig vom HbA_{1c} empfehlen, gibt es unterschiedliche An-

satzpunkte bei der Priorität der Anwendung von Metformin. Während die ADA weiterhin Metformin als First-line-Therapie sieht, d. h. vor dem Einsatz eines SGLT-2 oder GLP1-RA, gehen die für europäische und damit auch österreichische Kardiologen wegweisenden Empfehlungen der ESC/EASD einen Schritt weiter und empfehlen bei Patienten, die bisher kein Metformin erhalten haben, gleich mit einem Antidiabetikum mit kardiovaskulärem Benefit zu beginnen. Während die ADA-Empfehlung auf dem vorteilhaften Wirkprofil und der jahrzehntelangen Erfahrung mit Metformin basiert, gründet sich die Empfehlung der ESC/EASD auf dem Fehlen randomisierter Studien mit Metformin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung. Entsprechend der UKPDS-Studie empfiehlt aber auch die ESC die präferentielle Verwendung von Metformin bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder mit moderatem kardiovaskulärem Risiko.

Das Ziel dieses Artikels ist es, eine Grundlage für individuelle Standard Operating Procedures (SOPs) in kardiologischen Zentren zur antidiabetischen Therapie bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Typ-2-Diabetes zu erarbeiten. Wichtig ist, dass bei der Implementierung der individuellen SOPs neben Kardiologen die Diabetologen bzw. in der Behandlung von Diabetes auch erfahrene Internisten eingebunden sind. Um das Ziel einer möglichst breiten Versorgung dieser Hochrisikopatienten mit einer optimalen antidiabetischen Therapie zu erreichen, bedarf es aber auch einer routinemäßigen – d. h. eigenständigen – Verschreibung durch Kardiologen unter Berücksichtigung des entsprechenden Wirk- und Nebenwirkungsprofils der individuellen Substanzklassen. Durch die Vorbildwirkung der Zentren und ihrer Durchsetzungsfähigkeit bei der Umsetzung moderner evidenzbasierter Therapien spielen diese eine essentielle Rolle für den leitlinien-gerechten, frühzeitigen Einsatz dieser innovativen Therapien im niedergelassenen Bereich.

Tabelle 1: Voraussetzungen für eine Verschreibung von SGLT-2-Inhibitoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Krankheit

	Regeltext	ESC/EASD	ADA
HbA _{1c}	$> 7\%$	Nein	
Second-Line-Therapie	Ja	Nein	Ja, vorher Metformin
eGFR	> 60 ml/min neu > 45 ml/min weiter	Lt. Evidenz > 30 ml/min	

Die abgegebenen Empfehlungen zur Implementierung anti-diabetischer Therapien basieren auf den internationalen Leitlinien, die aber nicht zwangsläufig auch im Regeltext des Erstattungskodex abgedeckt sind (Tab. 1). In diesen Fällen ist eine Einzelfallgenehmigung erforderlich. Ein entsprechender Textbaustein für den Antrag auf Kostenübernahme durch die Krankenkassen wird daher in diesem Artikel vorgeschlagen.

■ SGLT-2-Inhibitoren – Verschreibungsnotwendigkeit und Regeltext

Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung wie z. B. einer koronaren Herzkrankheit oder einem hohen kardiovaskulären Risiko sollen unabhängig vom HbA_{1c} auf einen SGLT-2-Inhibitor eingestellt werden. Dies soll damit auch unabhängig von einer erfolgreichen HbA_{1c} -Optimierung z. B. durch Metformin erfolgen. Bei anderen antidiabetischen Therapien ohne nachgewiesenen kardiovaskulären Benefit, insbesondere Sulfonylharnstoffe mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme, soll ebenfalls unabhängig vom HbA_{1c} eine Umstellung erfolgen. Entsprechend der Reglementierung der Neuverschreibung von SGLT-2-Inhibitoren auf Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ trotz einer Vortherapie mit einem anderen Antidiabetikum ist hier eine Einzelfallgenehmigung sinnvoll und erforderlich. Sinnvoll erscheint weiters auch die Strategie, dass das kardiologische Zentrum Metformin (z. B. mit $2 \times 500\text{ mg}$) und mit kurzer Verzögerung einen SGLT-2-Inhibitor bei einem $\text{HbA}_{1c} > 7\%$ parallel verschreibt und die Kriterien des Regeltextes damit erfüllt. Bei guter Verträglichkeit kann dann mit gesteigerter Dosierung von Metformin ein Kombinationspräparat im niedergelassenen Bereich weiter verschrieben werden.

Die lt. Regeltext notwendige $\text{eGFR} > 60\text{ ml/min}$ ist in der klinischen Praxis eine häufige Barriere in der Erstverschreibung von SGLT-2-Inhibitoren, wobei $< 45\text{ ml/min}$ auch eine bestehende Therapie zu unterbrechen ist. Diese Grenzen stehen im Gegensatz zu der in klinischen Studien verwendeten Grenze von 30 ml/min mit einer konsistenten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auch bei mittelgradig reduzierter Nierenfunktion und dem über die kardiovaskuläre Risikoreduktion hinaus nachgewiesenen nephroprotektiven Effekt. Somit ist in dem in Studien getesteten Bereich $30\text{--}60\text{ ml/min}$ bei Ersteinstellung derzeit eine Einzelfallgenehmigung notwendig bzw. *pro futuro* eine Anpassung des Regeltextes an die wissenschaftlich untermauerten Gegebenheiten.

Aus medizinischer Sicht ist in folgenden Situationen eine Verschreibung von SGLT-2-Inhibitoren kontraindiziert oder nur

mit Vorsicht durchzuführen: SGLT-2-Inhibitoren sind für Patienten mit Late-onset-Autoimmun-Diabetes (LADA) nicht geeignet. Das sind charakteristischerweise jüngere Patienten ohne typische Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes wie etwa Übergewicht. Analog dazu sind SGLT-2-Inhibitoren nicht für schlanke Patienten mit Diabetes bei gleichzeitigem Insulinmangel geeignet. Eine Einstellung unter Insulintherapie ist zwar prinzipiell möglich, sollte aber durch einen Diabetologen erfolgen.

SGLT-2-Inhibitoren sollen nicht an „sick days“, also etwa während einer Infektion, einer Exsikkose oder periinterventionell gegeben werden, da hier das Risiko einer Ketoazidose besteht. Eine ausreichende Pause von 4 Tagen präoperativ wird empfohlen. Während die niedrigere Dosierung, also bei Empagliflozin 10 mg , aufgrund der vergleichbaren kardiovaskulären Risikoreduktion zu präferieren ist, gilt dies ganz besonders für ältere Patienten ab 75 Jahren und im speziellen ab 85 Jahren mit einem erhöhten Risiko für Exsikkose. Parallel dazu ist auch eine Anpassung der Dosierung anderer Diuretika wie etwa Furosemid zu evaluieren.

Zur instabilen klinischen Situation, bei der SGLT-2-Inhibitoren nur mit Vorsicht gegeben werden sollen, gehört auch das akute Koronarsyndrom. Hier sollte mit einem SGLT-2-Inhibitor erst in einer stabilen Phase, z. B. bei Verlegung auf eine Normalstation, begonnen werden. Orientierend kann parallel mit der Therapie mit Metformin auch mit einem SGLT-2-Inhibitor begonnen werden. Da aber gerade diese Patienten besonders vom raschen Wirkeintritt der SGLT-2-Inhibitoren profitieren, sollte die Einstellung mit einem SGLT-2-Inhibitor bereits im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes erfolgen.

Eine Kontraindikation für SGLT-2-Inhibitoren stellen rezidivierende Urogenitalinfektionen dar, insbesondere durch Pilzkrankungen. Das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit stellt hingegen keine generelle Kontraindikation für SGLT-2-Inhibitoren dar, auch wenn in einer randomisierten kontrollierten Studie eine erhöhte Amputationsrate unter Canagliflozin aufgefallen ist.

■ GLP1-Rezeptor-Agonisten – Verschreibungsnotwendigkeit und Regeltext

Entsprechend internationaler Empfehlungen soll bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung wie z. B. einer koronaren Herzkrankheit oder einem hohen kardiovaskulären Risiko unabhängig vom HbA_{1c} ein GLP1-RA eingesetzt werden. Auch hier gilt, dass eine HbA_{1c} -Optimierung durch eine vorbestehende antidiabetische Therapie kein Hinderungsgrund ist, GLP1-RA einzusetzen. Dies steht jedoch im Widerspruch zum Regeltext, der eine Verschreibung nur bei einem $\text{HbA}_{1c} > 8,0\%$ sowie bereits etablierter Therapie mit einem anderen Antidiabetikum zulässt, sodass auch hier eine Einzelfallgenehmigung angestrengt werden muss (Tab. 2). Eine Kombination von GLP1-RA und SGLT-2-Inhibitor ist durch den Regeltext nicht vorgesehen, pathophysiologische Aspekte sprechen aber für einen synergistischen Effekt. Im Gegensatz zu SGLT-2-Inhibitoren können GLP1-RA jedoch bis zu einer GFR von 30 ml/min verschrieben werden. Andererseits besteht hier die zusätzliche Hürde eines $\text{BMI} > 30\text{ kg/m}^2$ im Regeltext.

Tabelle 2: Voraussetzungen für eine Verschreibung von GLP1-RA bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Krankheit

	Regeltext	ESC/EASD	ADA
HbA_{1c}	$> 8\%$	Nein	
Second-Line-Therapie	Ja	Nein	Ja, vorher Metformin
eGFR	Lt. Evidenz $> 30\text{ ml/min}$		
BMI	$> 30\text{ kg/m}^2$	Nein	

■ Praktisches Management

Der Therapiebeginn mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. mit GLP1-RA soll aufgrund der erleichterten Weiterverordnung für den niedergelassenen Bereich im Krankenhaus erfolgen. Voraussetzung für die Weiterverordnung im niedergelassenen Bereich ist eine Dokumentation aller Diagnosen im Arztbrief. Um eine optimale Adhärenz zu erreichen – insbesondere durch das Vermeiden von gastrointestinalen Nebenwirkungen – wird bei einer geplanten Kombination empfohlen, separat mit Metformin 2 × 500 mg und einem SGLT-2-Inhibitor zu beginnen und im Arztbrief bei guter Verträglichkeit eine Steigerung auf Metformin 2 × 1000 mg sowie die Verwendung eines Kombinationspräparates zu empfehlen.

Weiters wird die Verwendung einer standardisierten Patienteninfo zu „sick days“ mit konkreten Anweisungen wie z. B. „Pausieren Sie ... im Fall eines fieberhaften Infekts oder 4 Tage vor einer OP“ empfohlen. Es ist davon auszugehen, dass der Patient hier Unterstützung bei der Pausierung der richtigen Medikamente in der richtigen Situation durch den Arzt/die Ärztin für Allgemeinmedizin benötigt.

Für eine Einzelfallgenehmigung empfehlen wir, folgenden Text zu verwenden:

„Auf Basis der Leitlinien und der Studienevidenz wurde die Therapie des SGLT-2 Inhibitors [...] bei bekanntem Typ-2-Diabetes und bekannter kardiovaskulärer Erkrankung eingeleitet. Die verordnete Therapie mit [...] (in Kombination mit [...]) ist zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos (und der kardiovaskulären Mortalität) indiziert und vom HbA_{1c} unabhängig. Die Therapie soll auch bei niedrigen HbA_{1c}-Werten nicht abgesetzt werden.“

Literatur:

1. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–323.
2. American Diabetes Association. Addendum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1): S98–S110.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 405

Ezerosu 10 mg/5 mg bzw. 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/20 mg bzw. 10 mg/40 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 5 mg bzw. 10 mg bzw. 20 mg bzw. 40 mg Rosuvastatin (als Calcium). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Ezerosu 10 mg/5 mg-, 10 mg/10 mg- und 10 mg/20 mg-Filmtablette enthält 200,5 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium. Jede Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtablette enthält 205,9 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E 468), Povidon K30, Natriumlaurylsulfat (E 487), mikrokristalline Cellulose 102, Hypromellose 2910 (E 464), kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (E 470); **Filmüberzug:** Ezerosu 10 mg/5 mg – Opadry Gelb 02F220026 bestehend aus: Hypromellose 2910 (E 464) Macrogol 4000 (E 1521), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Talkum (E 553b), Eisenoxid rot (E 172); Ezerosu 10 mg/10 mg – Opadry Beige 02F270003 bestehend aus: Hypromellose 6 (E 464), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Macrogol 4000 (E 1521), Talkum (E 553b); Ezerosu 10 mg/20 mg – VIVACOAT PC-2P-308 bestehend aus: Hypromellose 2910 (E 464); Titandioxid (E 171); Talkum (E 553b); Macrogol 4000 (E 1521); Eisenoxid gelb (E 172); Ezerosu 10 mg/40 mg – Opadry Weiß 0YL28900 bestehend aus: Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910 (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 4000 (E 1521). **Anwendungsgebiete:** Ezerosu ist begleitend zu einer Diät zur Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen adäquat kontrolliert sind, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes (ULN); Einnahme während Schwangerschaft, Stillzeit und von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden; Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); Patienten mit Myopathie; Patienten die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Die 10 mg/40 mg-Stärke ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren umfassen: moderate Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Hypothyreose; persönliche oder familiäre Vorgeschichte von erblichen Muskelerkrankungen; bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität; Alkoholmissbrauch; Situationen, in denen ein Anstieg der Rosuvastatin-Plasmaspiegel auftreten kann; asiatische Patienten; gleichzeitige Anwendung von Fibraten. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Rosuvastatin und Ezetimib; ATC-Code: C10BA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 Stück.

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

update: 08/2019

Ezesim 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/20 mg bzw. 10 mg/40 mg bzw. 10 mg/80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: Jede 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/20 mg bzw. 10 mg/40 mg bzw. 10 mg/80 mg-Tablette enthält 51,631 mg bzw. 113,262 mg bzw. 236,524 mg bzw. 483,048 mg Lactose-Monohydrat und 0,0118 mg bzw. 0,0236 mg bzw. 0,0472 mg bzw. 0,0944 mg Natrium. Sonstige Bestandteile: Butylhydroxyanisol, Zitronensäure, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Propylgallat, Ascorbinsäure, Pigmentmischung PB-220001 gelb (bestehend aus Lactose-Monohydrat und Eisenoxid gelb, rot und schwarz [E 172]). **Anwendungsgebiete:** **Prävention kardiovaskulärer Ereignisse:** Ezetimib/Simvastatin wird verwendet zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand. **Hypercholesterinämie:** die Wirkstoffkombination Ezetimib/Simvastatin ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht; Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH):** Ezetimib/Simvastatin ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten. Ezesim wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft und Stillzeit; akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen; gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten); gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol; gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren Ezetimib/Simvastatin-Dosen als 10 mg/40 mg bei Patienten mit HoFH. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; ATC-Code: C10BA02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 Stück.

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

update: 08/2019

Ezerosu®

Ezetimib/Rosuvastatin

✓ **Nr. 1 in Österreich¹**

✓ **LDL-C Senkung von bis zu 70%²**



Filmtabletten zu 30 Stück in folgenden Wirkstärken³:

- 10 mg/5 mg
- 10 mg/10 mg
- 10 mg/20 mg
- 10 mg/40 mg

zusätzlich

OP III³

Ezesim®

Ezetimib/Simvastatin

Referenzprodukt: Inegy®

✓ **LDL-C-Senkung von bis zu 61%⁴**



Tabletten zu 30 Stück in folgenden Wirkstärken³:

- 10 mg/10 mg
- 10 mg/20 mg
- 10 mg/40 mg
- 10 mg/80 mg

OP III³

GEROT LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis

Quellen:

¹ It. Insight Health, MAT 08/2020 (in Einheiten)

² Hong SJ, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther 2018;40:226-241; Ballantyne et al., Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 Mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results From the EXPLORER Study). Am J Cardiol 2007;99:673-80

³ WVZ 10/2020

⁴ Fachinformation Ezesim®, Stand 02/2020

⁵ Eintritt ins WVZ mit 03/2020 (No-Box)

Palpitationen und Luftnot bei Belastung nach SM-Implantation

M. Nürnberg

Aus der 3. Med. Abteilung mit Kardiologie, Wilhelminenspital/Klinik Ottakring

Die Hauptaufgabe der Schrittmachertherapie besteht darin, Symptome zu beseitigen und die Lebensqualität zu verbessern. Die modernen DDD-Schrittmacher versuchen, bei intermittierend auftretenden Leitungsstörungen die intrinsische Überleitung zu forcieren und nur bei gestörter Überleitung die Kammer zu stimulieren (AV-Management). Dafür gibt es unterschiedliche Programmiermodalitäten: Entweder die sogenannte AAI=DDD-Funktion, die einzelne blockierte p-Wellen, aber auch Pausen bis zu 3 Sekunden zulässt und für Patienten mit der Indikation Sick-Sinus-Syndrom geeignet ist, oder die AV-Hysterese mit Verlängerung des AV-Intervalles bis 400 ms, die bei Patienten mit AV-Leitungsstörungen verwendet werden sollte.

Kasuistik

Einer 61-jährigen Patientin wurde wegen eines symptomatischen AV-Block II° Typ Mobitz II bei Belastung – dokumentiert während einer Ergometrie beim niedergelassenen Kardiologen – ein DDD-Schrittmacher implantiert. Bei intermittierend auftretendem AV-Block wurde als Programmierung die AV-Hysterese gewählt. Dieser Modus lässt keine blockierten p-Wellen zu.

Die Patientin war rasch beschwerdefrei, eine Schrittmacher-Kontrolle nach der Einwachsphase von 6 Wochen zeigte ideale Sensing- und Reizschwellenwerte. Der ventrikuläre Stimulationsanteil betrug 9 %.

Monate später stellte sich die Patientin wegen Atemnot und Palpitationen bei Belastung vor. Die Messwerte bei der Kontrolle des Schrittmachers waren weiterhin ideal, der ventrikuläre Stimulationsanteil hatte sich jedoch auf 48 % erhöht. Bei belastungsinduzierten Symptomen wurde schon auswärts eine Tl-Myokardszintigraphie durchgeführt, wo sich keine Hinweise auf eine Belastungskoronarinsuffizienz zeigten.

Als nächster Schritt wurde eine Ergometrie durchgeführt. Bei 50 Watt traten die klinischen Symptome auf. Korrelierend zeigte sich folgendes EKG (Abb. 1). Primär denkt man an ein 3: 2-Wenckebachverhalten des Schrittmachers bei Erreichen der oberen Grenzfrequenz, wobei das artefaktüberlagerte EKG keine exakte p-Wellendiagnostik erlaubt. Außerdem war die obere Grenzfrequenz bei einer 61-jährigen aktiven Patientin auf 150/min programmiert. Differentialdiagnostisch kommen somit ein atriales Undersensing oder ein intermittierender Exit-Block in Frage. Bei optimalen Messwerten von Stimulati-

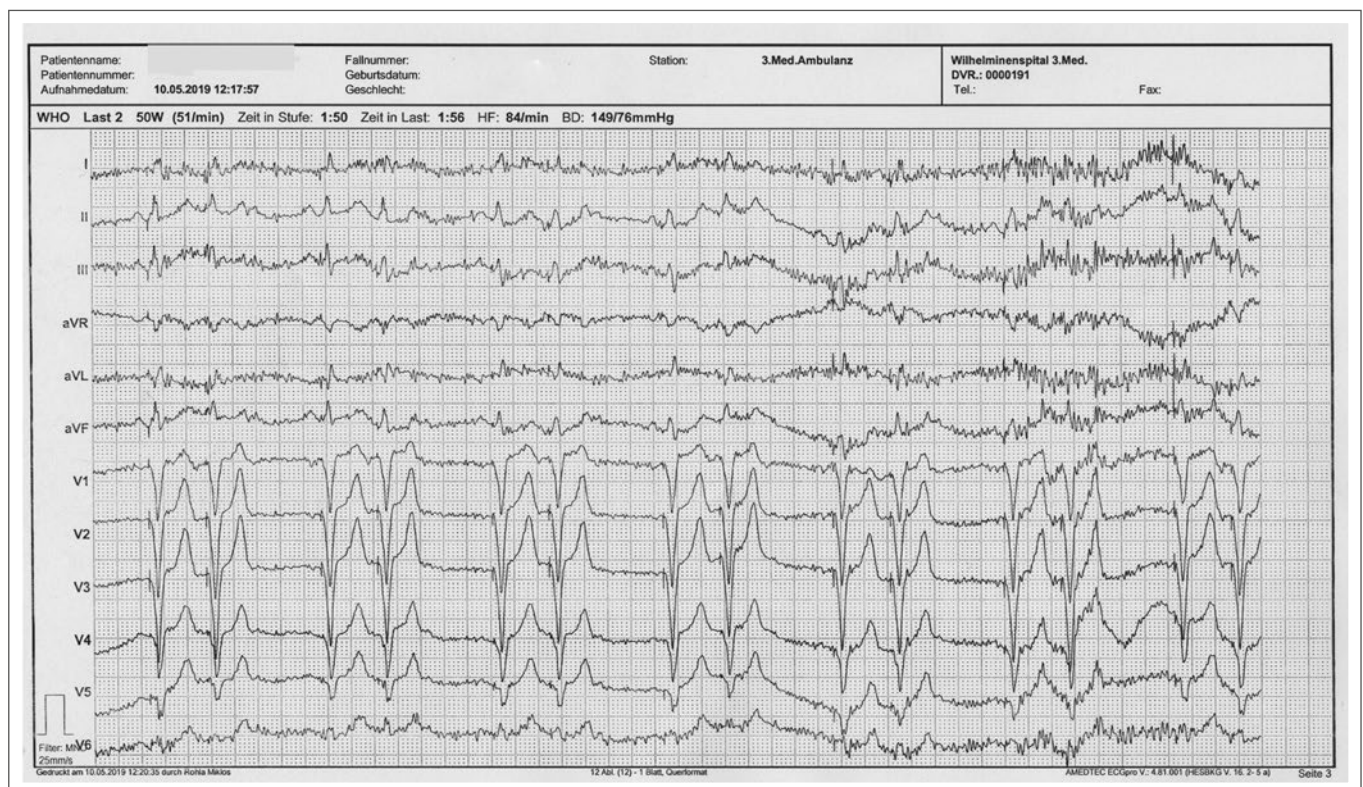


Abbildung 1: Ergometrie – Belastung 50 W

on und Wahrnehmung sowohl bei der Kontrolle als auch dokumentiert im SM-Speicher ist beides höchst unwahrscheinlich.

Die Lösung zeigt sich im telemetrisch mitlaufenden intrakardialen EKG (Abb. 2). Der Ausfall eines ventrikulären Schläges lässt

sich durch eine ventrikuläre Wahrnehmung erklären, die jedoch nicht durch eine ventrikuläre Extrasystole ausgelöst ist. Der blaue Strich des VS-Ereignisses zeigt, dass es sich um ein intermittierendes T-Wellen-Oversensing bei ventrikulärer Stimulation handelt. Durch rasche Umprogrammierung (Umschalten des ventrikulä-

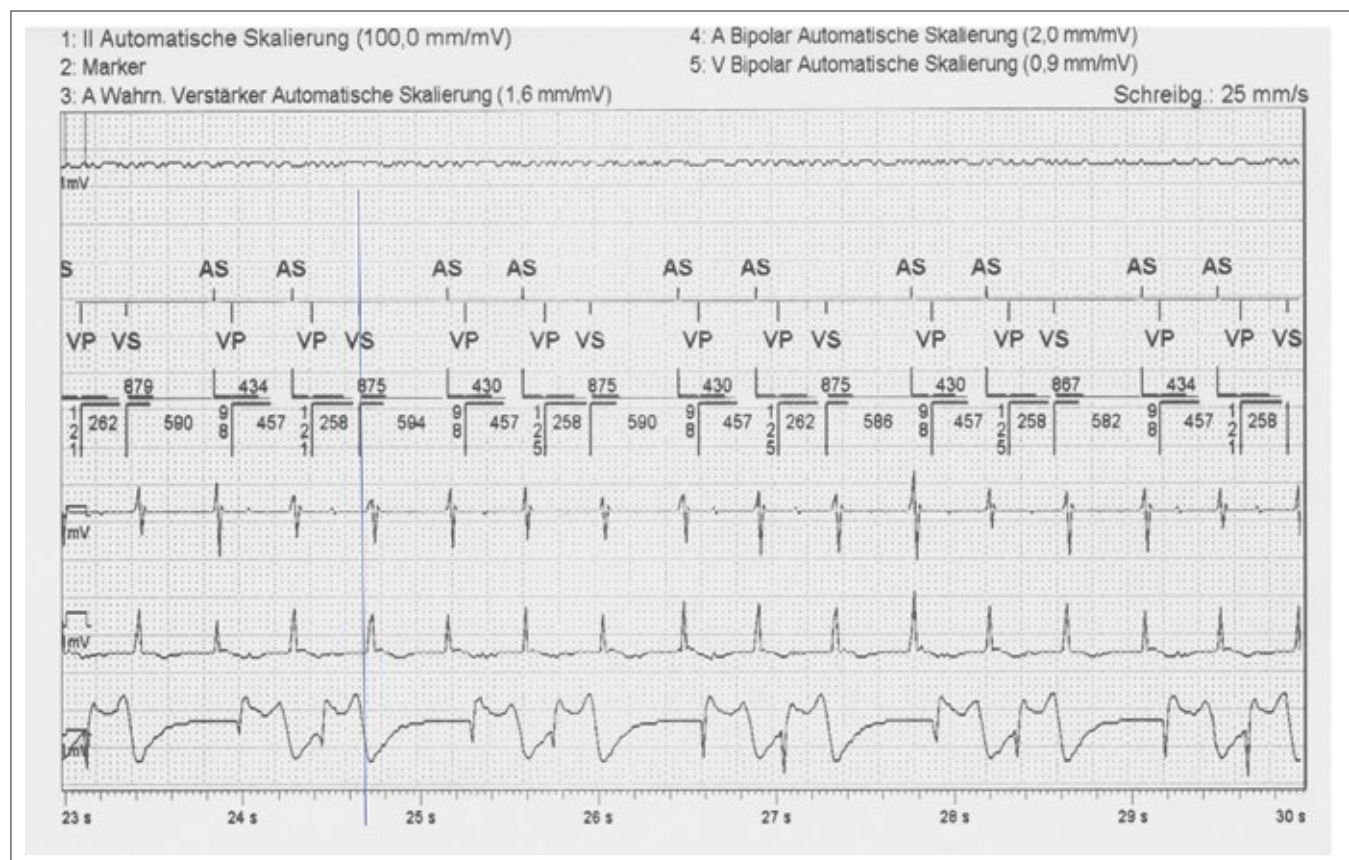


Abbildung 2: Telemetrisch übertragenes intrakardiales EKG atrial und ventrikulär.

Marker: AS = atriale Wahrnehmung, VP = ventrikuläre Stimulation, VS = ventrikuläre Wahrnehmung

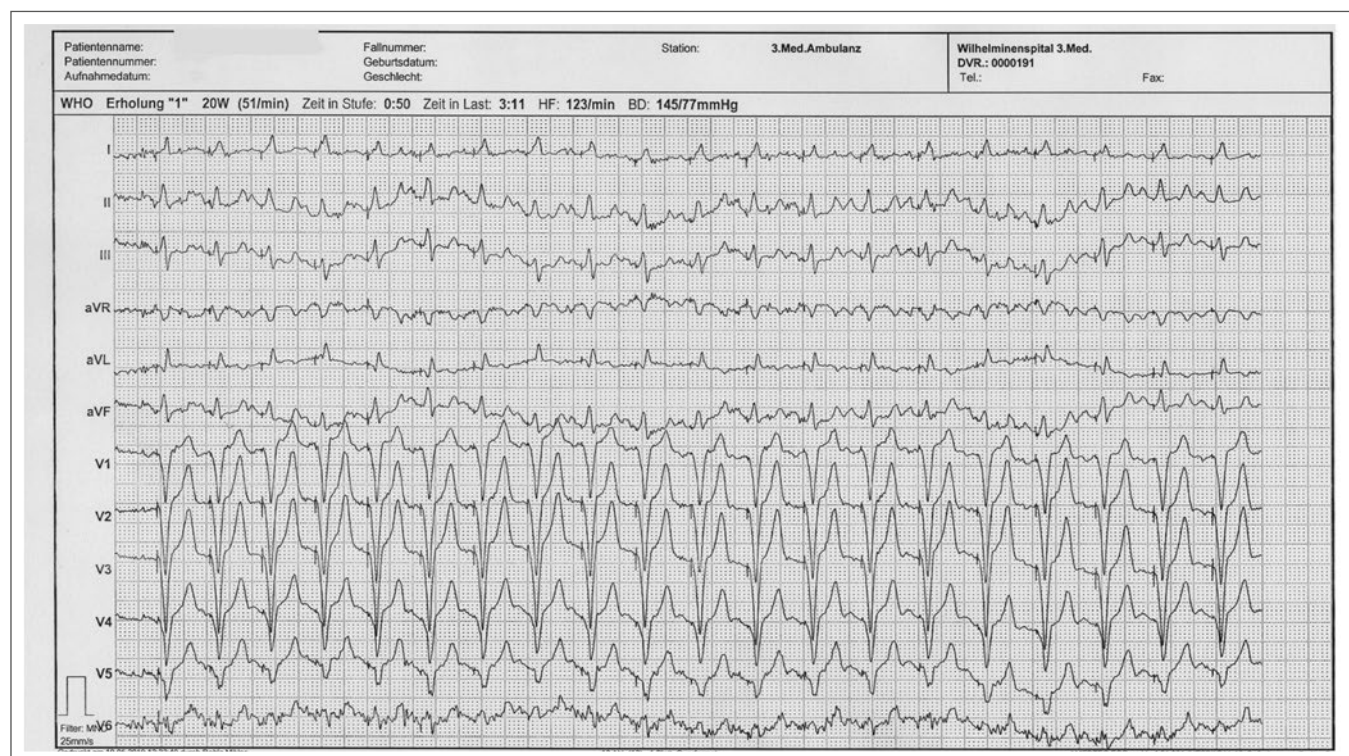


Abbildung 3: Ergometrie – Erholungsphase nach Umprogrammierung

ren Autosensing auf ein fixes Sensing von 2,5 mV) noch während der Ergometrie stellte sich wieder eine konstante 1:1-Leitung ein und die Patientin war sofort beschwerdefrei (Abb. 3).

Autosensing bedeutet, dass bei fehlender ventrikulärer Wahrnehmung die Empfindlichkeit auf 0,3 mV reduziert wird und es somit zum T-Wellen-Oversensing kommen kann. Die modernen Schrittmacher sind vor allem auch im Hinblick auf die telemedizinische Nachsorge auf Automatik programmiert – sowohl die Stimulation als auch die Wahrnehmung betreffend. In diesem Fall muss jedoch auf die Automatikfunktion der ventrikulären Wahrnehmung verzichtet werden.

Bei einer Schrittmacher-Kontrolle nach einem Jahr war die Patientin weiterhin beschwerdefrei mit einem niedrigen ventrikulären Stimulationsanteil von 8 %.

■ Fazit

Wenn Patienten bei der Schrittmacher-Kontrolle Symptome angeben und sich regelrechte Messwerte ohne Hinweise auf eine SM-Dysfunktion zeigen, sollte eine EKG-Dokumentation angestrebt werden. Bei belastungsinduzierten Symptomen bietet sich eine Ergometrie an. Diese sollte jedoch immer mit dem Programmiergerät und dadurch der gleichzeitigen telemetrischen intrakardialen EKG-Ableitung durchgeführt werden. Sie führt sehr rasch zur richtigen Diagnose. Durch adäquate Umprogrammierung des Schrittmachers lassen sich die Symptome schnell beseitigen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Nürnberg

Leiter der SM/ICD/CRT-Therapie

3. Med. Abteilung mit Kardiologie

Wilhelminenspital/Klinik Ottakring

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: michael.nuernberg@gesundheitsverbund.at

Ihre Patienten mit Typ-2-Diabetes verdienen alle den besten Schutz –

deshalb rechtzeitig mit **VICTOZA®** starten!

- **DIE EINZIGE Mortalitätsreduktion**
der einzige GLP-1-RA, der nachweislich CV-Tod und Gesamtmortalität reduziert¹
- **DIE HÖCHSTE Gewichtsreduktion**
unter jeder inkretin-basierten Therapie^{2–8}
- **DIE BREITESTE Anwendung**
als einziger GLP-1-RA sogar für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren zugelassen^{9–12}



Referenzen: 1. Cosentino, F. et al. Eur Heart J. (2019); 0.1093/eurheartj/ehz486. | 2. Pratley R et al. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397–407. | 3. Nauck M et al. Diabetes Care. 2016;39(9):1501–1509. | 4. Buse JB et al. Lancet. 2013;38(9861): 117–124. | 5. Pratley RE et al. Lancet. Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):289–297. | 6. Buse JB et al. Lancet. 2009;374(9683):39–47. | 7. Dungan KM et al. Lancet. 2014;384(9951):1349–1357. | 8. Pratley RE et al. Lancet. 2010;375(9724):1447–1456. | 9. Victoza® Fachinformation Stand 10/2019. | 10. Tamborlane, W. V et al. New England Journal of Medicine, 2019 ;381(7), 637–646. | 11. Arslanian S, Bacha et al. Diabetes Care 2018 ;41: 2648–68. | 12. Zeitler P, et al. Pediatr Diabetes 2018; 19: Suppl 27:28–46.

Fachkurzinformation: 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 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 10/2019.

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

Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2020 © Novo Nordisk Austria.

AT20VZ00014

Komplexe Diagnose, einfache Lösung: Fallbericht einer nodofaszikulären Tachykardie

R. Schönbauer¹, L. Fiedler², F. X. Roithinger²

Aus der ¹Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung Kardiologie
und dem ²Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Abteilung Kardiologie

■ Einleitung

In der heutigen Zeit haben wir durch modernste dreidimensionale Mappingsystem- und Ablationskatheter-Technologien großartige Hilfestellung zur Ablationsbehandlung von Arrhythmien. Und glücklicherweise ist die richtige Differentialdiagnose von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien im Rahmen der invasiven elektrophysiologischen Untersuchung zumeist eindeutig. Dennoch gibt es immer

wieder Fälle, bei denen die Diagnosefindung komplexer ist als angenommen. In diesen Fällen sind uns nach wie vor diagnostische Pacingmanöver, die schon vor Jahrzehnten entwickelt worden sind, sehr hilfreich.

■ Fallbericht

Eine 45-jährige Frau leidet seit ihrer Jugend an rezidivierenden, rhythmischen, tachykarden Palpitationen. Die klinische Tachykardie konnte im Vorfeld bereits mehrfach durch Gabe von Adenosin terminiert werden. Abgesehen davon bestehen keine Komorbiditäten. Aufgrund dieser Vorbefunde wurde die Indikation zur invasiven elektrophysiologischen Untersuchung und ggf. Ablation gestellt.

Nach Positionierung von vier diagnostischen Kathetern im rechtsventrikulären Apex (RVA), Sinus coronarius (CS), im hohen rechten Atrium (HRA) und am His zeigen sich in Ruhe komplett unauffällige Leitungszeiten.

Unter dekrementalem ventrikulären Pacing zeigt sich eine zentrische atriale Aktivierung. Allerdings lässt sich darunter stets die klinische Tachykardie induzieren (Abb. 1a).

Unter programmierter atrialer Stimulation zeigt sich einerseits eine duale atrioventrikuläre (AV-) Knotenphysiologie. Außerdem wird auch darunter nach einem Sprung auf die „slow pathway“-Leitung immer wieder die klinische Tachykardie mit einer Zykluslänge von 410 ms induziert (Abb. 1b).

Im Gegensatz zum Ruhe-EKG präsentiert sich die klinische Tachykardie als Breitkomplextachykardie mit typischer Linksschenkelblock- (LSB-) Morphologie (Abb. 2).

Aufgrund der dafür typischen Induktion (über „Sprung auf die Slow-pathway-Leitung“ und „Echo“) und des kurzen ventrikuloatrialen- (VA-) Intervalls (70 ms) während der Tachykardie wird

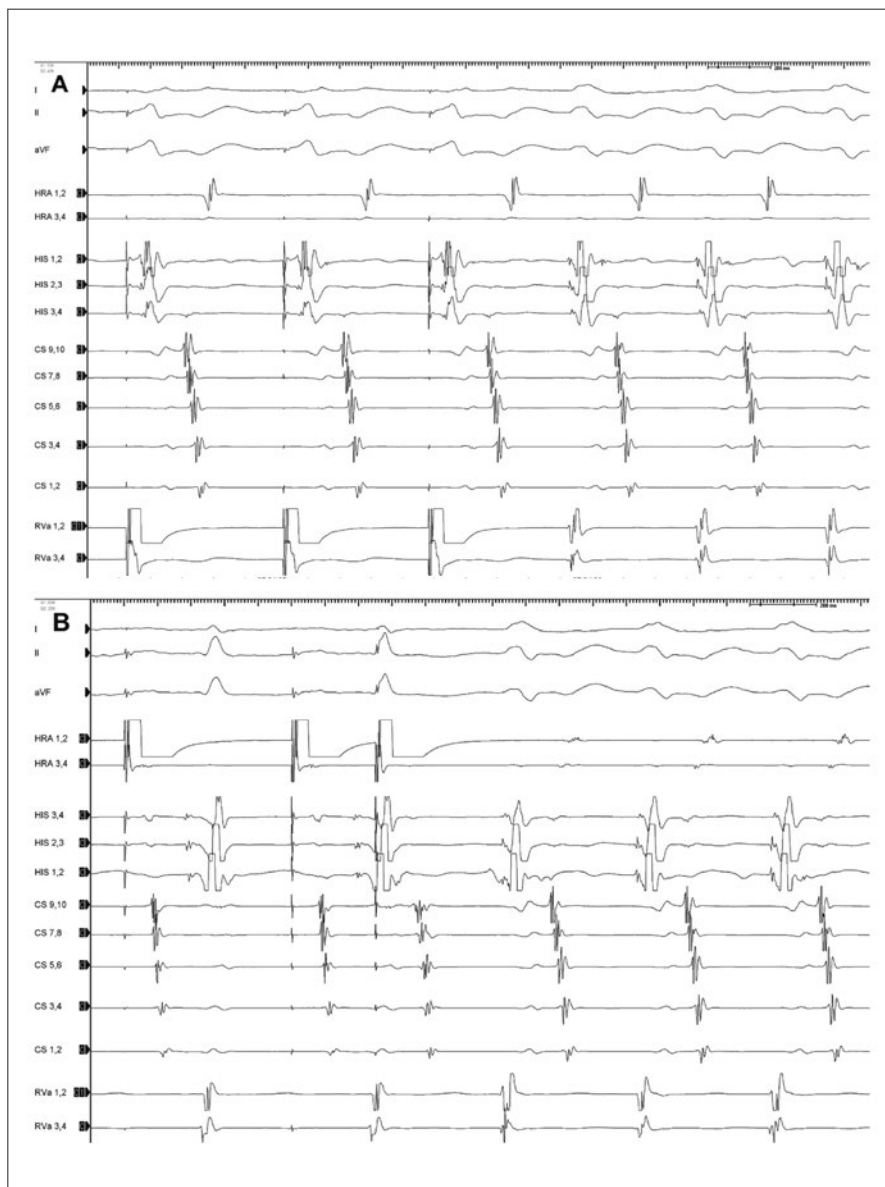


Abbildung 1: Induktion der klinischen Tachykardie. (a): Induktion der Tachykardie während inkrementalem ventrikulärem Pacing; (b): Induktion der Tachykardie durch programmierte atriale Stimulation.

Abbildung 2: Oberflächen-EKG. (a): Klinische Tachykardie; (b): Sinusrhythmus

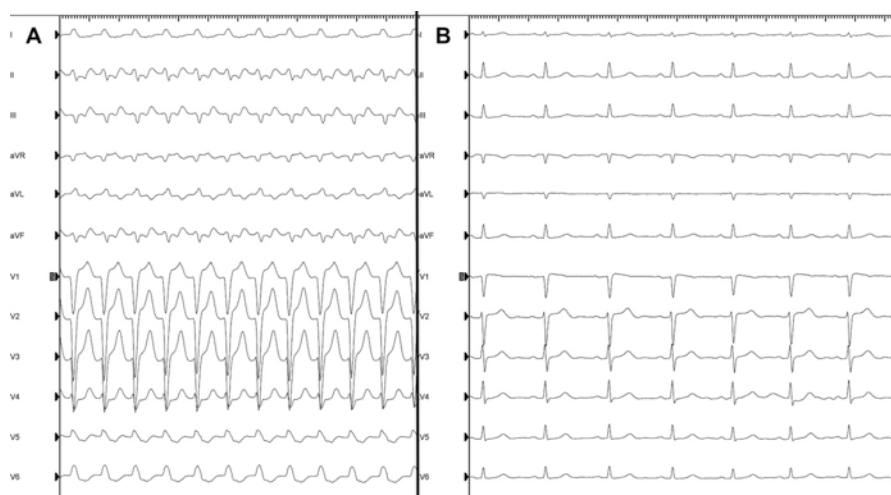


Abbildung 3: Ventrikuläres Entrainment über den rechtsventrikulären Apex (RVA) mit 370 ms während der laufenden Tachykardie, gefolgt von „post pacing“-Intervall (450 ms) und klinischer Tachykardie (410 ms); Stimulo-atriales (SA-) Intervall 180 ms; ventrikulo-atriales (VA-) Intervall 140 ms.



zunächst einmal das Vorliegen einer typischen AV-nodalen Reentrytachykardie mit LSB-Aberranz vermutet.

Um diese Verdachtsdiagnose abzusichern, erfolgt noch ein ventrikuläres Entrainment während laufender Tachykardie („Morady-Manöver“) [1]. Das Ergebnis spricht aber eindeutig gegen unsere Verdachtsdiagnose einer AV-nodalen Reentrytachykardie und für das Vorliegen einer AV-Reentrytachykardie auf dem Boden einer akzessorischen Leitungsbahn, nachdem das „Post-pacing“-Intervall nur 40 ms über der Tachykardie-Zykluslänge und das gepacete VA-Intervall nur 40 ms über dem VA-Intervall der Tachykardie liegt (Abb. 3).

Um nun doch das Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn nachzuweisen, erfolgt eine Stimulation mittels einzelner ventrikulärer Extrastimuli simultan zur His-Aktivierung während laufender Tachykardie. Hier gelingt zunächst kein atrialer „reset“ (Abb. 4a). Mit zunehmender Vorzeitigkeit des ventrikulären Extrastimulus zeigt sich dann allerdings doch eine vorgezogene atriale Aktivierung („reset“) [2] (Abb. 4b).

Zusammenfassend können die Ergebnisse der unterschiedlichen Pacingmanöver in erster Linie nur durch das Vorliegen einer antidromen atrio-ventrikulären Tachykardie (AVRT) er-

klärt werden. Nachdem die Tachykardie immer erst mit einem „Sprung“ auf den „slow pathway“ des AV-Knotens initiiert wird, ist anzunehmen, dass die akzessorische Leitungsbahn auch von dort ihren Ursprung nimmt. Da im Oberflächen-EKG eine typische LSB-Morphologie vorliegt, dürfte sie in den rechten Schenkel des Reizleitungssystems münden. Somit dürfte es sich in erster Linie um die Spezialform einer nodofaszikulären akzessorischen Leitungsbahn handeln [3] (Abb. 5).

So komplex die Diagnose dieser supraventrikulären Tachykardie war, so einfach gestaltete sich die Therapie. Durch Modifikation des „slow pathway“ durch Radiofrequenzablation an typischer Stelle war die Tachykardie in weiterer Folge nicht mehr induzierbar und auch im weiteren Verlauf blieb die Patientin frei von tachykarden Palpitationen.

■ Diskussion und Konklusion

Als „Mahaim fibers“ werden akzessorische Leitungsbahnen zusammengefasst, die als Ursprung und/oder Zielort das spezifische kardiale Reizleitungssystem haben. Die bekanntesten (weil auch häufigsten) unter ihnen stellen atriofaszikuläre Bahnen dar (typisches Mahaim), welche ihren Ursprung zumeist am lateralen Trikuspidalannulus haben und in den rech-

Projekt HerzIntakt



L. Seitz¹, H. Wallner², B. Hölzl³

Aus der ¹Anstaltsapotheke, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Schwarzach, dem ²Interdisziplinären Gefäßzentrum, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Schwarzach, und dem ³Uniklinikum Salzburg, Landesklinik St. Veit, Abteilung für Innere Medizin

■ Background

Kardiovaskuläre Erkrankungen bilden die häufigste Todesursache in Österreich [1]. Jährlich sterben etwa 4500 Menschen an einem akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt [2]. Die Prävalenz, einen Herzinfarkt zu erleiden, steigt mit zunehmendem Alter an. Als Hauptursache gilt die Atherosklerose, deren Fortschreiten durch kardiovaskuläre Risikofaktoren bestimmt wird.

Zu diesen Risikofaktoren gehören unter anderem Tabakkonsum, arterielle Hypertonie, Übergewicht und psychosoziale Faktoren [3, 4]. Studien zeigen, dass hohe LDL-Cholesterinwerte mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind [5–7]. Eine Änderung des Lebensstiles stellt die Basis jeder lipidsenkenden Therapie dar [8]. Die Notwendigkeit einer medikamentösen Lipidsenkung leitet sich vom individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko des jeweiligen Patienten ab. Ein sehr hohes Risiko haben Patienten mit einer manifesten atherosklerotischen Erkrankung. Für diese Patientengruppe besteht eine Indikation zur Sekundärprävention mittels einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie [9]. Aufgrund ihrer soliden Datenlage zur Reduktion kar-

diovaskulärer Ereignisse bilden Statine den Goldstandard der lipidsenkenden Therapie [8]. Die Therapie kann bei unzureichendem Ansprechen durch Ezetimib und im weiteren Verlauf durch einen PCSK9-Hemmer erweitert werden [10].

Das Absetzen der lipidsenkenden Therapie, allen voran die Therapie mit Statinen, ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden [11, 12]. Studien zeigen, dass Patienten Statine oftmals bereits in den ersten 12 Behandlungsmonaten absetzen [13, 14]. Des Weiteren wird eine verbesserte Adhärenz bei Patienten, bei denen eine regelmäßige Kontrolle der LDL-Cholesterinwerte durchgeführt wird, gegenüber Patienten ohne regelmäßige Kontrolle diskutiert [15, 16]. Eine Statinunverträglichkeit gehört zu den häufigsten Ursachen für das Absetzen der Therapie [17, 18].

■ Projektvorstellung

Ziel des Projektes „HerzIntakt“ ist es, kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zu beraten und zu begleiten, deren lipidsenkende Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zu überwachen und gegebenenfalls zu optimieren.

Zielgruppe sind Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko: Dazu gehören Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) und darauffolgender Intervention/Stent-Implantation mit LDL-Cholesterinwerten > 100 mg/dl zum Zeitpunkt des ACS. Das Projekt richtet sich ebenfalls an Patienten mit einer chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK), welche unter Berücksichtigung ihres kardiovaskulären Gesamtrisikos in die Hochrisikogruppe fallen.

Das Projekt beinhaltet 3 Konsultationen zwischen den Patienten und einer klinischen Apothekerin. Das erste Treffen findet dabei noch während des Krankenhausaufenthaltes im Anschluss an die Koronarangiographie/Intervention statt. Es folgen 2 weitere ambulante Termine im Abstand von 8–12 Wochen und 5–6 Monaten.

Patienten werden durch einen Kardiologen unter Berücksichtigung der Komplexität der koronaren Herzkrankheit in Kombination mit hohen LDL-Cholesterinwerten und weiteren Risikofaktoren ausgewählt und dem klinischen Apotheker/der klinischen Apothekerin zugewiesen. Es erfolgt eine kritische Überprüfung der Medikation auf mögliche Wechselwirkungen sowie Kontra-



Abbildung 1: Hochproximale subokklusive LAD-Stenose bei Hyperlipoproteinämie



Abbildung 2: Postinterventionelles Bild

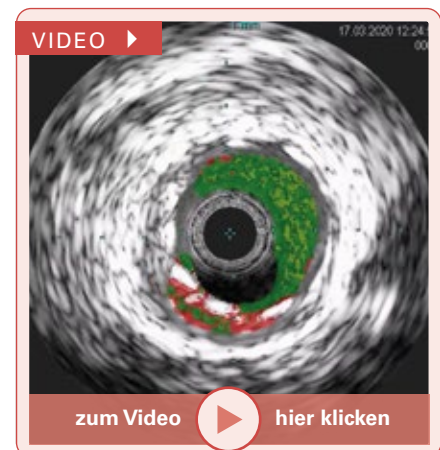


Abbildung 3: IVUS (Intravaskulärer Ultraschall) mit vorwiegend Soft-plaque-Komponenten in der virtuellen Histologie (VH)

Tabelle 1: Aufteilung der Patienten nach kardiovaskulärer Erkrankung

	Patienten mit ACS	Patienten mit chron. KHK
Gesamtzahl Patienten	15	6
Aktiv	STEMI (3) NSTEMI (5)	KHK-2 (1)
Abgeschlossen	STEMI (3) NSTEMI (3) iAP (1)	KHK-3 (2) KHK-2 (2) KHK-1 (1)

indikationen und eine Empfehlung für eine lipidsenkende Therapie durch die klinische Apothekerin. Empfehlungen werden mit dem Kardiologen und verantwortlichen Stationsarzt besprochen und umgesetzt.

Während des Erstgesprächs zwischen dem Patienten und der klinischen Apothekerin wird der Patient umfassend über die Erkrankung und die kardiovaskulären Risikofaktoren informiert. Die Assoziation zwischen hohen Cholesterinwerten und dem Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis werden diskutiert und die Vorteile einer lipidsenkenden Therapie zur Sekundärprophylaxe erklärt. Des Weiteren erfolgt eine pharmazeutische Beratung zu den neuverordneten Medikamenten. Auf Wunsch der Patienten wird ein individueller Medikationsplan erstellt. Während des 2. und 3. Termins werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der lipidsenkenden Therapie evaluiert.

Basierend auf dem kardiovaskulären Gesamtrisiko wird ein leitliniengerechter LDL-Cholesterinzielwert festgelegt. Die Therapie wird mit einem hochpotenten Statin begonnen und kann im weiteren Verlauf durch Ezetimib bzw. einen PCSK9-Hemmer erweitert werden. Das Projekt ist abgeschlossen, wenn ein Patient nach 6 Monaten seinen individuellen LDL-Cholesterinzielwert erreicht hat oder trotz maximal tolerierter Kombinationstherapie die LDL-Cholesterinwerte deutlich erhöht bleiben. Patienten, deren Werte unter einer Kombinationstherapie eines Statins mit Ezetimib weiterhin deutlich erhöht sind (z. B. LDL-C > 100 mg/dl), werden an das Stoffwechselzentrum der Landesklinik St. Veit zur Einstellung einer Therapie mit einem PCSK9-Hemmer überwiesen. Das Projekt beinhaltet zudem ein Jahr nach Abschluss ein Follow-up-Gespräch zwischen dem Patienten und der klinischen Apothekerin, durch dieses sollen Adhärenz, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie überprüft werden.

Von insgesamt 21 Patienten haben 12 das Projekt bereits abgeschlossen. Unter den Patienten, welche das Projekt bereits abgeschlossen haben, befinden sich 2 Frauen und 10 Männer im Alter von 43–81 Jahren. Tabelle 1 zeigt die Aufteilung der Patienten nach ACS und chronischer KHK.

Die Mehrheit der ACS-Patienten schloss das Projekt unter einer Monotherapie mit einem Statin ab. Eine Therapieeskalation unter Hinzufügung von Ezetimib erfolgte bei 2 Patienten. Keiner der ACS-Patienten erhielt eine Überweisung an das Stoffwechselzentrum St. Veit. Eine Überweisung an das Stoffwechselzentrum St. Veit zur Verordnung eines PCSK9-Hemmers erfolgte bei 3 Patienten mit chronischer KHK. Der Grund für diese Überweisung lag bei allen 3 Patienten in einer Unverträglichkeit gegenüber mindestens 3 unterschiedlichen Statinen.

Das Projekt wird laufend hinsichtlich der Zufriedenheit der Patienten evaluiert. Insgesamt wurde das Projekt überaus positiv und von allen teilnehmenden Patienten als sehr hilfreich bewertet.

Patientenfall 1

Alter: 64 Jahre
Geschlecht: männlich
Kardiovask. Erkrankung: KHK-3 und NSTEMI (Stentimplantation)

Risikofaktoren:

- Nichtraucher
- HbA_{1c} normal
- BP kontrolliert (antihypertensive Therapie)

Labor: Chol. 250 mg/dl, LDL-C 192 mg/dl, HDL-C 57 mg/dl

Komorbidity: Art. Hypertonie

Komedikation:

Aufnahmemedikation:

Lisinopril/Amlodipin

(5 mg/10 mg) Tbl.

Atorvastatin 40 mg Tbl.

1-0-0

0-0-1

Stationäre Medikation (nach Stentimplantation):

Lisinopril/Amlodipin

(5 mg/10 mg) Tbl.

1-0-0

Acetylsalicylsäure 100 mg Tbl.

0-1-0

Clopidogrel 75 mg Tbl. (1 Jahr)

1-0-0

Pantoprazol 20 mg Tbl.

1-0-0

Atorvastatin 40 mg Tbl.

0-0-1

Arzneimittel-bezogenes Problem (AbP): Adhärenz: Patient gibt an, zuvor seine Medikamente inklusive Atorvastatin nur unregelmäßig eingenommen zu haben.

Therapieoptimierung:

- Eskalation der lipidsenkenden Therapie: Atorvastatin/Ezetimib (Kombinationspräparat zur besseren Adhärenz)
- Adhärenz: Umstellung der mittäglichen (T-ASS) und abendlichen Medikation (Atorvastatin) auf morgendliche Einnahme, damit 3× tgl. Einnahme auf 1× tgl. Einnahme reduziert.

Ergebnis

Entlassungsmedikation:

Lisinopril/Amlodipin

(5 mg/10 mg) Tbl.

1-0-0

Acetylsalicylsäure 100 mg Tbl.

1-0-0

Clopidogrel 75 mg Tbl. (1 Jahr)

1-0-0

Pantoprazol 20 mg Tbl.

(1 Jahr – R/V)

1-0-0

Atorvastatin/Ezetimib

40 mg/10 mg Tbl.

1-0-0

2. Termin nach 8 Wochen: Chol. 127 mg/dl, LDL-C 66 mg/dl, HDL 59 mg/dl

3. Termin nach 20 Wochen: Chol. 131 mg/dl, LDL-C 70 mg/dl, HDL 59 mg/dl

Patientenfall 2

Alter: 67

Geschlecht: männlich

Kardiovask. Erkrankung: KHK CCS II (Stentimplantation)

Komorbidity: Diastolische Dysfunktion (HFpEF), Arterielle Hypertonie

Risikofaktoren:

- Nichtraucher
- HbA_{1c} normal
- BP kontrolliert

Labor: Chol. 221, LDL-C 164,8 mg/dl, HDL-C 46,4 mg/dl

Komedikation:

Aufnahmemedikation:

Metoprolol 47,5 mg

Stationäre Medikation (nach Stent-implantation)/Entlassungsmedikation:

Acetylsalicylsäure 100 mg	0-1-0
Clopidogrel 75 mg (6 m)	0-1-0
Pantoprazol 20 mg	1-0-0
Ramipril 2,5 mg	½ -0-0
Metoprolol 47,5 mg	1-0-½
Atorvastatin 40 mg	0-0-½

Termin (1. Kontrolltermin) nach 8 Wochen: Chol. 148 mg/dl, LDL-C 99,2 mg/dl, HDL-C 46,9 mg/dl

Therapieeskalation: Atorvastatin 40 mg/ Ezetimib 10 mg (Kombinationspräparat)

3. Termin (2. Kontrolltermin) nach 2 Wochen: Chol. 231 mg/dl, LDL-C 187,8 mg/dl, HDL-C 47,1 mg/dl, CK 231

Der Patient gibt an, eine Unverträglichkeit gegenüber Atorvastatin (Myopathie) entwickelt zu haben. Die Kombinations-therapie habe er aufgrund der Beschwerden nicht begonnen. Er sei indes durch seinen niedergelassenen Kardiologen nach einem 2-wöchigen Auslassversuch vor Kurzem auf Fluvastatin 80 mg umgestellt worden. Die Therapie mit Fluvastatin wird vorerst beibehalten.

4. Termin (3. Kontrolltermin) nach 22 Wochen: Chol. 223, LDL-C 164,6, HDL-C 46,8, CK 204

Der Patient berichtet unter der Therapie mit Fluvastatin über erneutes Auftreten von Muskelschmerzen. In Absprache mit seinem niedergelassenen Kardiologen wird ein Therapieversuch mit Rosuvastatin 5 mg und Ezetimib 10 mg unternommen.

Der Patient wird ca. 4 Wochen später durch seinen niedergelassenen Kardiolo-

gen aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber der aktuellen Therapie an das SVZ St. Veit zur Einstellung einer Therapie mit einem PCSK9-Hemmer überwiesen. Die aktuelle Therapie wird vom Patienten gut vertragen, die erste Kontrolle der Lipidwerte ist zum Zeitpunkt dieses Artikels noch ausstehend.

■ Conclusio

Mit dem Projekt werden kardiovaskuläre Hochrisikopatienten hinsichtlich ihrer Erkrankung und Arzneimitteltherapie beraten und über die ersten Monate in Folge einer Stentimplantation begleitet. Wirksamkeit und Verträglichkeit der lipidsenkenden Therapie werden laufend kontrolliert und die Therapie bei Bedarf optimiert. Es ergibt sich ein positiver Einfluss auf die Therapieadhärenz von Patienten, da Probleme direkt erkannt und gelöst werden. Überdies werden durch das Projekt kardiovaskuläre Hochrisikopatienten hinsichtlich einer Notwendigkeit einer Therapie mit einem PCSK9-Hemmers vorselektiert.

Literatur:

1. Statistik Austria. Todesursachen im Überblick. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/121158.html (zuletzt gesehen: 08.09.2020).
2. Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2018. Wien, Statistik Austria, 2020.
3. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke* 2012; 43: 1818–23.
4. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
5. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–39.

7. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
8. Fettstoffwechselstörungen. 3. Aufl. Arzneimittelkomm. der Dt. Ärzteschaft, Köln, 2012; 51 (Arzneiverordnung in der Praxis).
9. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. National Institute for Health and Care Excellence, London, 2014.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *JACC* 2019;73: e285–350.
11. Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 260–8.
12. Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2083–91.
13. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455–61.
14. Lemstra M, Blackburn D. Nonadherence to statin therapy: discontinuation after a single fill. *Can J Cardiol* 2012; 28: 567–73.
15. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 638–45.
16. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2007; 16: 385–92.
17. Bradley CK, Wang TY, Li S, et al. Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: Insights from the PALM Registry. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011765.
18. Stros ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–22.

Korrespondenzadresse:

Direktor Dr. Hubert Wallner
Interdisziplinäres Gefäßzentrum
Kardinal Schwarzenberg Klinikum
A-5620 Schwarzach
Kardinal Schwarzenbergplatz 1
E-Mail: hubert.wallner@ks-klinikum.at

■ Stellungnahme aus der Sicht des Lipidzentrums – Prim. Univ.-Doz. Dr. Bertram Hölzl

Eine Indikation für eine PCSK9-Hemmer-Therapie besteht immer dann, wenn die aktuellen Zielwerte mit einer Statin/Ezetimib-Kombination nicht erreicht werden bzw. eine Unverträglichkeit plausibel belegt werden kann. In der Praxis stellen LDL-Werte zwischen 70 und 100 mg/dl verschreibungstechnisch keine Hürde mehr dar, bei Hinweis auf eine KHK-Progression wird als Ziel < 55 mg/dl

durchwegs von den Kassen akzeptiert. Bei Nicht-Zielwerterreichung unter Statin/Ezetimib sollte der PCSK9-Inhibitor additiv gegeben werden, d. h. die bisherige Therapie nicht ersetzt werden.

Es stehen im Prinzip 2 gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung: Alirocumab (Praluent) 75 oder 150 mg und Evolocumab (Repatha) 140 mg, beide

Präparate werden alle 2 Wochen sc verabreicht. Als Nebenwirkung treten selten leichte Lokalreaktionen auf. Die effektive LDL-Senkung (60 % und mehr) bleibt unter Langzeitbehandlung aufrecht. Durch die optimale Zusammenarbeit von interventionellen Kardiologen und Lipidzentrum kann der bestmögliche Langzeiteffekt für den Patienten erreicht werden.

Zielwerte 2020

Parameter	Einheit	Zielwert bei Risiko			
		Niedrig	Mäßig	Hoch	Sehr hoch
Gesamt-Cholesterin	mg/dL	< 190	< 190		
LDL-C	mg/dL	< 116	< 100	< 70*	< 55*
HDL-C	mg/dL	m: > 40 f: > 48	m: > 40 f: > 48		
Non-HDL	mg/dL	< 146	< 130	< 100	< 85
Triglyceride	mg/dL	keine Zielwertangabe, < 150 mg/dL bedeutet geringeres Risiko und bei höheren Werten sollten weitere Risikofaktoren erhoben werden.			
ApoA1	mg/dL	> 125	> 125		
ApoB	mg/dL		< 100	< 80	< 65
Lp(a)	nmol/Lmg/dL	Eine einmalige Messung des Lp(a) Spiegels sollte zumindest einmalig erwogen werden, um Patienten mit sehr hohen Lp(a) Spiegeln (>180 mg/dL) zu identifizieren, welche ein ähnlich hohes Risiko wie Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie haben könnten.			

*und Reduktion um ≥ 50 % vom Ausgangswert

In der Tabelle sind die aktuellen Zielwerte für LDL, Non-HDL und Apo B bzw. auch Lp(a) – obwohl therapeutisch nur bedingt beeinflussbar – für die Höchstrisikogruppe angeführt.

Indikation für eine PCSK9-Hemmer-Therapie

Bei Triglyceridwerten > 200 mg/dL sollte das sogenannte Nicht-HDL-Cholesterin (Gesamt-Cholesterin – HDL-Cholesterin) als Zielparameter verwendet werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Bertram Hölzl
Abteilung für Innere Medizin
Landesklinik St. Veit
A-5621 St. Veit im Pongau
St. Veiter Straße 46
E-Mail: b.hoelzl@salk.at



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14783 oder mittels Eingabe von A14783 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 417

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

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

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

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



Morbus Fabry

S. Graf, C. Gatterer

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

■ Einleitung

Morbus Fabry zählt zu den häufigsten lysosomalen Speicherkrankheiten. Durch eine Mutation des *GLA*-Gens kommt es zu einer verringerten Aktivität des Enzyms Alpha-Galaktosidase A. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Glykosphingolipiden, vor allem Globotriaosylceramid (Gb3), in den verschiedenen lysosomhaltigen Zellen der Organe, in weiterer Folge zur Organschädigung. Es handelt sich also um eine Systemerkrankung mit sehr variabler Organbeteiligung.

Die Lebenserwartung ohne spezifische Therapie beträgt bei Männern durchschnittlich 50 und bei Frauen 70 Jahre. Die Prävalenz dieser chromosomal vererbten Krankheit beträgt rund 1–5/10.000 (Abb. 1).

■ Klinik und Diagnostik

Da es sich um eine Systemerkrankung handelt, ist auch die Klinik sehr variabel (Abb. 2).

Akroparästhesien sowie gastrointestinale Beschwerden treten im Kindesalter auf, Insulte bereits im jugendlichen Alter. Hypo- bzw. Anhidrose sowie Angiokeratome gelten als pathognomonische Zeichen für M. Fabry, ebenso die Vortexkeratopathie (*Cornea verticillata*), die den gefürchteten möglichen Einlagerungen unter Langzeit-Amiodaroneinnahme ähnelt. Meist kommt es durch die Gb3-Akkumulation in den Mesangiumzellen und Podozyten der Niere erst in der 3. Dekade zum Auftreten der Niereninsuffizienz bis hin zum terminalen Nierenversagen.

Die kardiale Beteiligung manifestiert sich meist erst in der 4. bis 5. Dekade und führt durch die Einlagerung von Gb3 zur hypertrophen Kardiomyopathie, beginnend mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) mit initial isolierter diastolischer Dysfunktion und mikrovaskulären Funktionsstörungen.

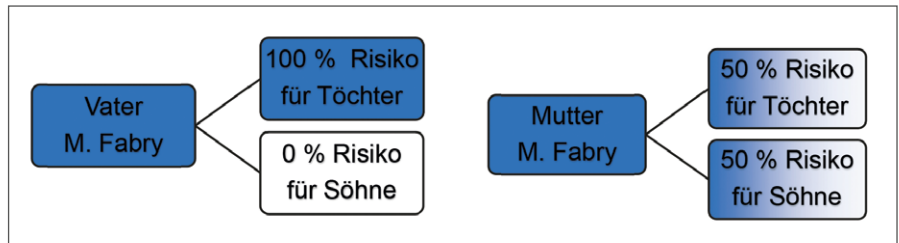


Abbildung 1: Vererbung von Morbus Fabry. (Von den Autoren zur Verfügung gestellt.)

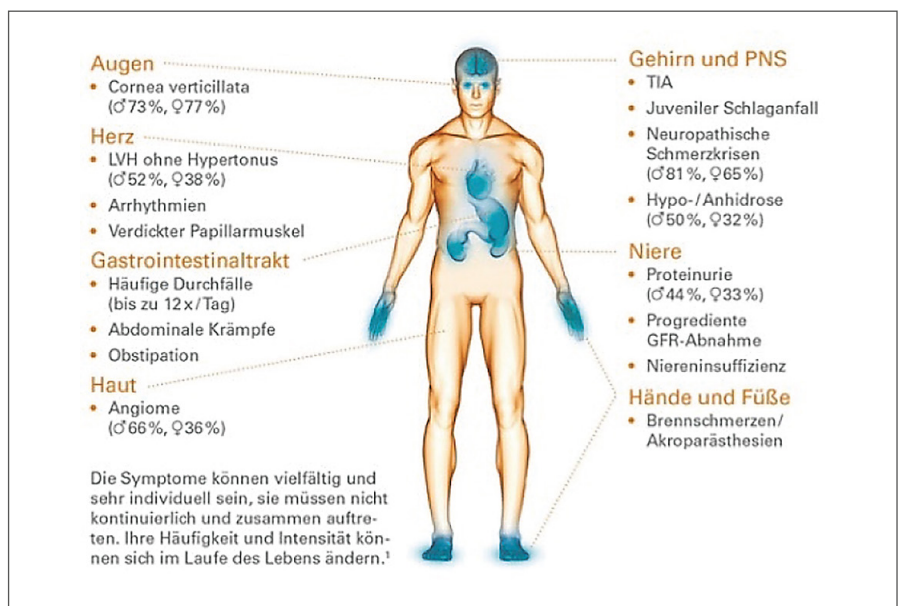


Abbildung 2: Typische Zeichen und Symptome. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Veränderungen im Reizleitungssystem können sowohl auffallend kurze AV-Zeiten als auch AV-Blockierungen oder Sinus-Bradykardie hervorrufen. In fortgeschrittenen Stadien kann es durch zunehmende Fibrosierung zur Ausbildung einer schweren Kardiomyopathie mit

Reduktion der globalen systolischen Linksventrikelfunktion, zu Vorhofflimmern und zum Auftreten von ventrikulären Tachykardien kommen.

Die **Echokardiographie** zeigt eine konzentrische LVH mit konsekutiver diastolischer Funktionsstörung sowie typischerweise eine Hypertrophie der Papillarmuskeln. Klappenverdickungen und Aortenektasie sind gelegentlich zu beobachten (Abb. 3).

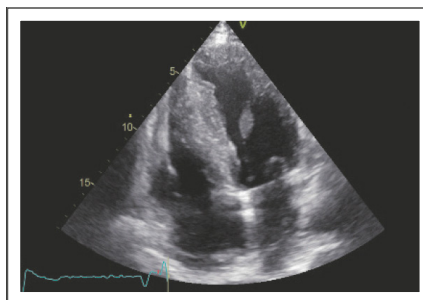


Abbildung 3: Echokardiographie: Konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie und Hypertrophie der Papillarmuskulatur. (Von den Autoren zur Verfügung gestellt.)

Bei Verdacht auf kardiale Beteiligung eines M. Fabry sollte jedenfalls eine MRT erfolgen. Erniedrigte T_1 -Relaxationszeiten sind typisch für M. Fabry und auf die Lipideinlagerung zurückzuführen, die in den frühen Stadien des myokardialen Organbefalls überwiegt. Das „Late Gadolinium

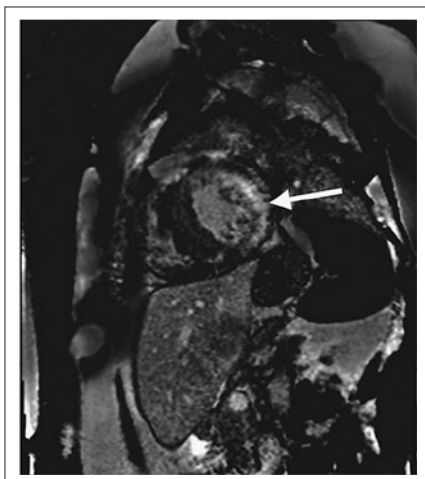


Abbildung 4: MRT: Ausgeprägtes Fibroseareal (Pfeil = „Late Gadolinium Enhancement“) in der Lateralwand. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Dietrich Beitzke, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien.)

Enhancement“ hingegen spiegelt die Ausdehnung der Fibrose wider, die sich bei Fortschreiten der Erkrankung auf

das gesamte Myokard ausdehnen kann (Abb. 4).

■ Labordiagnostik

In einem ersten Schritt sollte die Alpha-Galaktosidase-A-Enzymaktivität in den Leukozyten bestimmt werden. Ist diese signifikant verringert, bestätigt sich die Diagnose. Da bei Frauen sowie in einigen genetischen Varianten nur eine leicht verminderte oder normale Enzymaktivität vorliegen kann, ist in einem zweiten Schritt die Analyse des GLA-Gens indiziert. Weitere ergänzende Labormessungen beinhalten die Quantifizierung von Lyso-Gb3 im Plasma sowie Gb3 im 24-Stunden-Harn.

■ Therapie

Die Therapie bei kardialer Beteiligung besteht in erster Linie in der klassischen Herzinsuffizienztherapie, wobei insbesondere auf eine ggf. eingeschränkte

Nierenfunktion bzw. eine vorliegende Bradykardie Rücksicht genommen werden muss. Für die spezifische Therapie stehen mittlerweile 2 Therapieformen zur Verfügung: einerseits die Enzymersatztherapie mit Agalsidase-Alfa oder Agalsidase-Beta, die alle 2 Wochen intravenös verabreicht wird, andererseits für geeignete Mutationen die peroral einzunehmende Chaperontherapie. Auswahl und Erstverschreibung der spezifischen Therapie sollte durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen, zumal sowohl die Einleitung als auch die Art der Therapie im Einzelfall genau evaluiert werden muss.

Korrespondenzadresse:

ao. Univ.-Prof. Dr. Senta Graf
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: senta.graf@meduniwien.ac.at

Ein Patient mit dualer Pathologie: Aortenklappenstenose und ATTR-Amyloidose

C. Nitsche

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

Abkürzungsverzeichnis:

ATTR	Transthyretin-Amyloidose
CA-AS	Cardiac Amyloidosis in severe aortic stenosis
DPD	Diphosphono-1,2-Propandicarbonsäure
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
LV-Hypertrophie	Linksventrikelhypertrophie
NYHA	New York Heart Association
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TTR	Transthyretin

Ein Mitte 80-jähriger Mann wurde vom niedergelassenen Kardiologen zur weiteren Abklärung bei Aortenstenose und progredienter Belastungsdyspnoe (NYHA-Stadium III) an die kardiologische Abteilung der Medizinischen Universität Wien zugewiesen.

Anamnese

Der Patient berichtete, seine Belastbarkeit habe sich seit etwa einem Jahr schleichend reduziert. Neben einer ausgeprägten Atemnot mache sich bei leichter körperlicher Anstrengung zudem ein Schwindel bemerkbar, der den Patienten wesentlich in seiner Gangsicherheit einschränke. Stattgehabte Synkopen wurden verneint. Im Tagesverlauf zunehmende Beinödeme seien dem Patienten seit etwa einem Jahr aufgefallen. Mit besagtem Beschwerdebild sei der Patient vor etwa einem Monat beim niedergelassenen Kardiologen vorstellig geworden, der mittels Echokardiographie eine Aortenklappenstenose festgestellt habe.

An Begleiterkrankungen waren eine Hyperurikämie, eine chronische Niereninsuffizienz, eine euthyreote Struma diffusa sowie ein Z. n. Prostatektomie bei Adenokarzinom der Prostata bekannt. Die orale Medikation bei der ambulanten Erstvorstellung umfasste Allopurinol und Lasix.

Klinik

Bei Erstbegutachtung präsentierte sich der Patient mit deutlich ausgeprägten bilateralen prätibialen Beinödem bis zum Knie reichend. Die 6-Minuten-Gehdistanz lag mit 280 Metern deutlich unter der Norm.

Diagnostische Abklärung

In der transthorakalen Echokardiographie zeigte sich eine leicht reduzierte systolische Linksventrikelfunktion (EF biplan 45 %, GLS -12,6 %) mit deutlich besserer Kontraktilität der apikalen im Vergleich zu den basalen Segmenten. Hinsichtlich der Aortenklappe fanden sich ein mittlerer transvalvulärer Druckgradient von 22 mmHg, eine maximale Geschwindigkeit von 3,2 m/s und eine Klappenöffnungsfläche von 0,5 cm² bei einem Schlagvolumenindex von 21 ml/m². Zusätzlich zeigte sich eine hochgradige konzentrische Linksventrikelverdickung mit einer interventrikulären Septumdicke von 20 mm.

Zur weiteren Abklärung wurde die Durchführung einer Dobutamin-Stress-echokardiographie eine Woche später vereinbart. In dieser konnte bei Anstieg des mittleren Druckgradienten auf 42 mmHg und der maximalen Geschwindigkeit auf 4,2 m/s das Vorliegen einer True-severe-low-flow-low-gra-



Abbildung 1: Positiver kardialer Traceruptake im DPD-Scan

dient-Aortenklappenstenose verifiziert werden.

Eine hochgradige Aortenklappenstenose führt durch die erhöhte linksventrikuläre Nachlast in vielen Fällen zu einer beträchtlichen Linksventrikelhypertrophie. Bei Vorliegen anderer „red flags“ sollte jedoch auch an eine duale Pathologie von Aortenklappenstenose und kardialer Amyloidose gedacht werden.

Neben dem „low-flow pattern“ war bei diesem Patienten die Diskordanz von LV-Hypertrophie und EKG auffällig, welches einen Sokolow-Lyon-Index von lediglich 1,0 ergab und somit die beträchtliche LV-Masse nicht adäquat widerspiegelte.

■ Weitere Abklärung, Diagnosestellung

Eine ^{99m}Tc -DPD-Knochenszintigraphie und der Ausschluss von pathologischen Leichtketten in Serum und Harn bestätigten in weiterer Folge das gleichzeitige Vorliegen einer kardialen Transthyretin-Amyloidose. Eine zugrunde liegende Mutation des TTR-Gens wurde mittels genetischer Analyse ausgeschlossen.

■ Therapie

In der interdisziplinären Heart-Team-Sitzung wurde zur Behandlung der Aortenstenose eine minimalinvasive TAVI beschlossen, die in der Folge komplikationslos implantiert werden konnte. Wurde früher vermutet, dass eine TAVI bei CA-AS zwecklos sei, so konnten rezente Studien den prognostischen Nutzen eines Klappenersatzes bei diesen Patienten unter Beweis stellen.

Zusätzlich wurde der Patient auf Tafamidis eingestellt, eine TTR-spezifische Therapie, die seit Kurzem in Österreich zur Verfügung steht. Tafamidis stabilisiert TTR-Tetramere, welche in der Folge nicht mehr so leicht dissoziieren und sich im Gewebe ablagern. Bei Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie konnte für

Tafamidis versus Placebo ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.

Ob eine TTR-spezifische Therapie bei Patienten mit CA-AS zusätzlich zum Klappenersatz tatsächlich einen weiteren prognostischen Benefit erzielt, wurde bis dato nicht getestet und erfordert dringend eine randomisierte Studie.

■ Verlauf

Der Patient präsentierte sich bei der ambulanten Kontrolle 3 Monate nach TAVI in stabilem klinischem Zustand, mit lediglich geringen Beinödemen und laborchemisch fallenden kardialen Biomarkern im Vergleich zu vor der Intervention.

■ Zusammenfassung

Bei diesem Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III war echokardiographisch eine Aortenklappenstenose nachweisbar. Neben der Dis-

kordanz von ausgeprägter Hypertrophie und EKG-Befund wies ein „low-flow pattern“ im Echo auf eine gleichzeitig bestehende kardiale Amyloidose hin. Anhand des Befundes der Knochenszintigraphie und des Ausschlusses von pathologischen Leichtketten in Serum und Harn wurde die Diagnose einer kardialen ATTR gestellt.

Drei Monate nach TAVI und Beginn einer spezifischen ATTR-Therapie mit Tafamidis war der klinische Zustand des Patienten stabil und die kardialen Laborparameter hatten sich gebessert.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Nitsche
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–21
E-Mail:
christian.nitsche@meduniwien.ac.at

■ Fazit für die Praxis

Bei etwa jedem achten bis zehnten TAVI-Patienten liegt neben der Aortenklappenstenose zusätzlich eine kardiale Amyloidose vor. „Red flags“, die auf diese duale Pathologie hinweisen können, sind eine „voltage/mass discordance“, ein „low-flow pattern“ und weitere mögliche Manifestationen einer ATTR-Amyloidose wie ein (bilaterales) Karpaltunnelsyndrom. Bei klinischem Verdacht auf eine CA-AS sollten weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden, welche in erster Konsequenz eine DPD-Knochenszintigraphie und eine Leichtkettenanalyse in Serum und Harn umfassen. Die DPD-Knochenszintigraphie erlaubt bei unauffälliger Leichtkettenanalyse die nicht-invasive Diagnosestellung einer kardialen ATTR. Bei Verdacht auf kardiale Amyloidose und Nachweis abnormer Leichtketten ist unter Umständen eine Endomyokardbiopsie erforderlich.

Aktuelle Studien haben für die TAVI einen Überlebensvorteil bei Patienten mit CA-AS gezeigt. Ob eine TTR-spezifische Therapie in diesem Patientenkollektiv einen zusätzlichen klinischen Nutzen bringt, muss durch zukünftige Studien geklärt werden.

Angina pectoris und Ischämie: Mehr als die Spitze des Eisbergs behandeln!

S. Fisch

Rund 600.000 Menschen in Österreich leiden an einer koronaren Herzerkrankung; 230.000 davon unter stabiler Angina pectoris [1]. Ischämie und Angina pectoris zeigen – so neueste Erkenntnisse vom ESC 2020 [2] – ein multifaktorielles Entstehungsbild. Die Therapiealgorithmen, wie sie etwa in den 2019 aktualisierten ESC-Guidelines zu finden sind, setzen zunehmend auf eine individualisierte Therapie für den einzelnen Patienten, um eine optimale Therapie zu erreichen und Folgeschäden zu vermeiden [5].

„In den vergangenen 40 Jahren sind wir davon ausgegangen, dass die wichtigsten Auslöser für Angina pectoris Obstruktionen in den Herzkranzgefäßen waren“, leitete **Univ.-Prof. Dr. William Boden**, Boston University School of Medicine/Boston, Massachusetts, seinen Vortrag ein. Boden sprach anlässlich eines von Servier veranstalteten Symposiums im Rahmen des ESC 2020 [3]. „Folgerichtig war unser wichtigstes therapeutisches Ziel, diese Obstruktionen chirurgisch, etwa mit perkutaner koronarer Intervention, zu beseitigen.“

Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien, insbesondere der ORBITA-Studie [4], sowie die Empfehlungen von ESC [5] und ACC/AHA [6] zeigen allerdings, dass eine interventionelle Therapie einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) nicht überlegen ist. „Dies gilt auch für Subgruppen, wie etwa Patienten mit Diabetes, Hauptstammstenose oder chronischer KHK“, so Boden. Die einzige Subgruppe, für die lange Zeit keine Aussagen getroffen werden konnten, ist die mittlere bis schwere Angina mit Ischämie zur Baseline. Dies änderte sich allerdings mit dem Ergebnis des ISCHEMIA-Trials [7]. ISCHEMIA untersuchte eine mögliche Überlegenheit einer frühen invasiven Therapie plus OMT versus einer OMT alleine bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und moderater schwerer Ischämie. Auch in dieser Studie konnte keine Überlegenheit einer frühen invasiven Therapie

versus OMT in Bezug auf ischämische kardiovaskuläre Ereignisse und Tod nachgewiesen werden.

„Obstruktive Angina pectoris ist nur die Spitze des Eisbergs, auf die wir in den vergangenen 40 Jahren geschaut haben“, schloss Boden seinen Vortrag ab. „Wir müssen allerdings für eine optimale Diagnostik und Therapie von Ischämie und Angina auch unter die Wasseroberfläche sehen und die Entstehungsursachen im Management der Angina pectoris und Ischämie nicht aus den Augen verlieren.“

„In den ESC-Guidelines 2019 [5] wird der multifaktoriellen Genese der KHK mit einem neuen Ausdruck Rechnung getragen“, sagte **Univ.-Prof. Dr. Luis Gowdak** vom Heart Center Sao Paulo/Brasilien in seinem Vortrag. „Die Bezeichnung ‚coronary artery syndromes‘ weist daraufhin, dass wir es hier nicht mit einem einheitlichen Krankheitsbild zu tun haben.“

So wird nunmehr für Patienten mit einer Herzfrequenz von > 80 bpm eine andere Therapie empfohlen als für Patienten mit Linksventrikeldysfunktion oder mit niedrigem Blutdruck. Ein wichtiger Therapieansatz dabei ist Trimetazidin (TMZ). Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von TMZ ist in vielen Studien nachgewiesen worden [8–10]. Demzufolge wurde TMZ in den neuen „ESC-Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syn-

dromes“ von Klasse IIB auf Klasse IIA als Secondline-Behandlung hochgestuft. Zusätzlich gilt, dass bei ausgewählten Patienten, abhängig von Herzfrequenz, Blutdruck und Verträglichkeit, die Kombination von Betablockern und Kalziumkanalblockern plus TMZ als Firstline-Therapie empfohlen wird [5].

So weisen etwa die Ergebnisse der VASCO Angina Study [9] darauf hin, dass TMZ plus Background-Therapie mit Betablockern das Risiko für eine Ereignis-induzierte Ischämie reduziert und die funktionelle Kapazität bei Patienten mit chronischer, stabiler Angina pectoris verbessert. In einer Real-World-Studie konnte zudem eine signifikante Reduktion von AP-Anfällen unter TMZ, zusätzlich zur Basistherapie mit Betablockern, Betablockern plus Kalziumkanalblockern, Kalziumkanalblockern plus lang wirksames Nitrat sowie Betablocker und langwirksames Nitrat beobachtet werden [8] (Abb. 1).

In jeder der vier randomisierten Gruppen konnte bereits zwei Wochen nach Hinzugabe von TMZ eine signifikante, rund 30%ige Reduktion von Angina-Anfällen beobachtet werden. Dieser relativ kurze Beobachtungszeitraum ist auch deshalb wichtig, weil neu diagnostizierte Angina-Patienten engmaschig überwacht werden müssen. Mit rezenten Daten aus dem ODA-Trial [10] konnte zudem nachgewiesen werden,

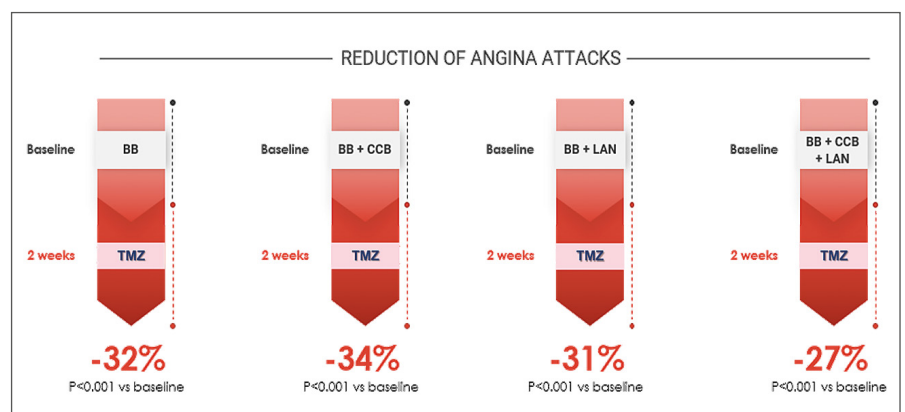


Abbildung 1: Trimetazidin kann mit allen antianginös wirksamen Medikamenten kombiniert werden. Mod. nach [8]. © Servier.

dass eine Zugabe von TMZ auch noch Jahre nach der Diagnose sinnvoll ist. In dieser Studie konnten die wöchentlichen Angina-pectoris-Anfälle mit der zusätzlichen Gabe von TMZ zur Basistherapie im ersten Jahr um 84 %, zwischen einem bis fünf Jahren um 82 %, zwischen fünf und zehn Jahren Therapie um 81 % und nach einer Krankheitsdauer von mehr als zehn Jahren um 80 % reduziert werden. „Die Zukunft der Angina-Therapie liegt in einem maßgeschneiderten Ansatz, der Therapiealgorithmen berücksichtigt, die individuellen Bedürfnisse des Patienten dabei allerdings in den Vordergrund stellt“, sagte Gowdak.

Literatur:

1. Spinka F, et al. Functional status and life satisfaction of patients with stable angina pectoris in Austria. *BMJ Open* 2019; 9: e029661.
2. ESC Congress 2020 - The Digital Experience. <https://www.escardio.org/Congresses-&Events/ESC-Congress> 29. August bis 1. September.
3. Servier-Symposium im Rahmen des ESC 2020: Managing angina and ischemic disease: what have we learned in 2020?“, 30. August 2020, 18.30–19.30 Uhr, virtuell.
4. Al-Lamee R, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 31–40.
5. Knuuti J, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
6. Dehmer GJ, et al. 2020 AHA/ACC Key Data Elements and Definitions for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1975–2088.
7. Maron DJ, et al. Ischemia Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395–407.
8. Glezer M, CHOICE-2 study investigators. Real-world evidence for the antianginal efficacy of trimetazidine from the russian Observational CHOICE-2 Study. *Adv Ther* 2017; 34: 915–24.
9. Vitale C, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO angina study. *Int J Cardio* 2013; 168: 1078–81.
10. Glezer M, ODA investigators. Effectiveness of trimetazidine in patients with stable angina pectoris of various durations: Results from ODA. *Cardiol Ther* 2020; E-pub ahead of print.

Fachkurzinformation siehe Seite 436

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

VAS_2020_001
Entgeltliche Einschaltung

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.

Morbus Fabry bei unklarer linksventrikulärer Hypertrophie

T. Buchacher

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Bei einer unklaren linksventrikulären Hypertrophie (LVH) mit einer diastolischen Wanddicke > 15 mm in einem oder mehreren Myokardsegmenten liegt bei Ausschluss einer Aortenklappenstenose und einer arteriellen Hypertonie eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) vor [1].

Als Ursache der HCM werden Mutationen in den Genen verantwortlich gemacht, die für Proteine des kardialen Sarkomers kodieren. Allerdings betreffen diese Mutationen nur 60–70 % aller HCM-Fälle [2].

Es sollte daher bei idiopathischer LVH differentialdiagnostisch eine lysosomale Speicherkrankheit, wie der Morbus Fabry, als mögliche Ursache zumindest ausgeschlossen werden [2, 3].

■ Ätiologie und Pathophysiologie

Beim Morbus Fabry liegen X-chromosomal vererbte Mutationen im Gen für die Alpha-Galactosidase A vor. Aufgrund der vorliegenden Mutation kann die Aktivität des lysosomalen Enzyms Alpha-Galactosidase A reduziert sein oder gänzlich fehlen. Dies führt zu der charakteristischen progredienten intrazellulären Akkumulation von Glycosphingolipiden, hauptsächlich Globotriaosylceramiden.

Die Enzymaktivität bestimmt den Phänotyp der Erkrankung. Zu unterscheiden sind 2 Formen: eine „klassische“ und eine „sich spät manifestierende“ Variante der Fabry-Erkrankung [3–5]. Die „late-onset“-Formen sind häufig rein kardiale Varianten mit vorrangiger Manifestation in Form einer LVH.

Ein Beispiel für eine Mutation, die primär zu einer kardialen sich spätmanifestierenden Form des Morbus Fabry führt, ist die N215S-Mutation. Bei dieser Mutation fehlen die für den klassischen Morbus Fabry typischen Organbeteiligun-

gen in Form einer Cornea verticillata, der Angiokeratome, Akroparästhesien, zerebralen Insulte und der terminalen Nierenerkrankung. Wie beim klassischen Fabry kommt es auch hier zur kardialen Beteiligung in Form einer LVH, einer Fibrose und ventrikulären als auch supraventrikulären Arrhythmien [6]. Auch bei der kardialen Variante ist der Plasma-Lyso-Gb3-Spiegel als Biomarker zu verwenden und hier ist dieser bei Männern ebenfalls höher als bei Frauen [7].

Die Erkrankung verläuft progredient mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Bei bis zu 90 % der Patienten mit Morbus Fabry kommt es im Krankheitsverlauf zu einer kardialen Beteiligung [6].

Die LVH ist unter den kardialen Manifestationen das Kardinalsymptom. Sie entwickelt sich hauptsächlich in der 3.–5. Lebensdekade. 40 % der Patienten zeigen bei der Diagnosestellung eine LVH und im Verlauf entwickelt sich diese bei bis zu 80 % der Männer. Meist liegt eine konzentrische LVH vor. Die Fabry-Prävalenz bei männlichen Patienten mit idiopathischer LVH, die älter als 30 Jahre alt sind, liegt bei 4 %. Bei bis zu 50 % der Fälle kann unter Belastung eine LVOT- (linksventrikulärer Ausflusstrakt-) Obstruktion auftreten. Auch TASH- (Transkoronare Ablation der Septum-Hypertrophie-) Prozeduren wurden bei Fabry-Patienten bereits erfolgreich durchgeführt. Weiters ist häufig eine RV-Hypertrophie (25 %) anzutreffen und auch die Hypertrophie der Papillarmuskeln ist typisch [5, 8, 9].

Die LVH ist assoziiert mit Herzinsuffizienzsymptomen, verursacht durch die diastolische Dysfunktion, die mikrovaskuläre Angina und bei einigen Patienten durch die LVOT-Obstruktion. Mit zunehmendem Alter kommt es zur charakteristischen interstitiellen Fibrose und zum fibrotischen Ersatz des Myokards. Die progressiv voranschreitende

Tabelle 1: Übersicht kardial bedingter Manifestationen von Morbus Fabry. Erstellt nach [9].

Kardiale Hypertrophie

- Meist diffus, gelegentlich asymmetrisch, eine obstruktive Kardiomyopathie imitierend
- LVOT-Obstruktion in Ruhe oder unter Provokation
- Hypertrophie der Papillarmuskeln
- RV-Hypertrophie
- Posterolateral mitt-myokardiale Fibrose, Wandausdünnung, Aneurysma

Kardiale Funktion

- EF (Ejektionsfraktion) erhalten, Narben und Hypo-/Akinesien der posterolateralen Segmente
- Global longitudinal Strain-reduziert
- Milde bis moderate diastolische Dysfunktion, restriktives Füllungsmuster nur in fortgeschrittenen Fällen, die diastolische Dysfunktion ist die Hauptursache für die Herzinsuffizienzsymptome
- Rechtsherzfunktion gewöhnlich erhalten

Arrhythmien

- Kurzes PR-Intervall ohne Präexzitation
- Erregungsleitungsstörungen, AV-Blockierungen, Blockbilder
- Bradykardie, chronotrope Inkompetenz
- Vorhofflimmern
- Ventrikuläre Tachykardien mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod

Herzklappenanomalien

- Mitralklappe verdickt, milde bis moderate Regurgitation, keine Prädisposition zur Entwicklung einer Stenose
- Mitralklappenprolaps/Mitralsegelrestriktion in der Systole bei exzessiver posterolateraler Fibrose
- Milde bis moderate Aortendilatation, bisher kein Bericht über Aortendissektion

Gefäßveränderungen

- Karotis- und Radialis-Intima-Media verdickt, Koronargefäße verdickt
- Mikrovaskuläre Dysfunktion, reduzierte koronare Flussreserve

Fibrose initiiert ventrikuläre Tachykardien, welche wiederum Ursache eines plötzlichen Herztodes des Patienten sein können [4, 6].

Weitere kardiale Beteiligungen sind Arrhythmien in Form eines kurzen PR-Intervalls ohne Präexzitation, AV-Blockierungen und Blockbilder [10].

Eine Beteiligung der linksseitigen Herzklappen ist häufig, diese führt aber nur selten zu relevanten interventionsbedürftigen Klappendysfunktionen.

Die Haupttodesursache sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Fabry-Patienten sind Herz-Kreislauf-erkrankungen [11].

■ Diagnostik

Mögliches Vorgehen/Algorithmus zur Diagnose eines Morbus Fabry

1. Entscheidend ist, dass Anamnese, Symptome, Echokardiographie und EKG in einen Kontext gebracht werden.
2. Eine isolierte LVH mit fehlenden typischen Organbeteiligungen schließt einen Morbus Fabry nicht aus (spätmanifestierende kardiale Varianten).
3. Bei Verdacht muss der Patient mit einer idiopathischen LVH > 12 mm zu folgenden typischen Symptomen befragt werden:
 - Brennende Schmerzen in Händen/Füßen?
 - Vermindertes Schwitzen?
 - Magen-Darm-Beschwerden?
 - Kleine rote Flecken auf der Haut?
 - Bekannte Nierenerkrankung?
 - Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA)?

Wenn mindestens eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet wird, kann zur Absicherung ein Bluttest zum Nachweis einer erniedrigten oder fehlenden Alpha-Galactosidase-Aktivität durchgeführt werden [9]. Hierfür stehen mittlerweile auch Trockenblutkarten-Test-Kits zur Verfügung. Bei pathologisch verringerter Enzymaktivität bei Männern und in jedem Fall bei Frauen ist zur Bestätigung eine Mutationsanalyse des GLA-Gens durchzuführen. Bei positivem Testergebnis sollten die Patienten an ein Fabry-Zentrum überwiesen werden.

■ Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Es sind bereits mehr als 900 Mutationen im GLA-Gen beschrieben. „Nonsense“-„Consensus splice site-“ und die meisten Frameshift-Mutationen resultieren in einer geringen oder fehlenden Enzymaktivität, woraus der klassische Phänotyp entsteht. Im Gegensatz dazu ist die

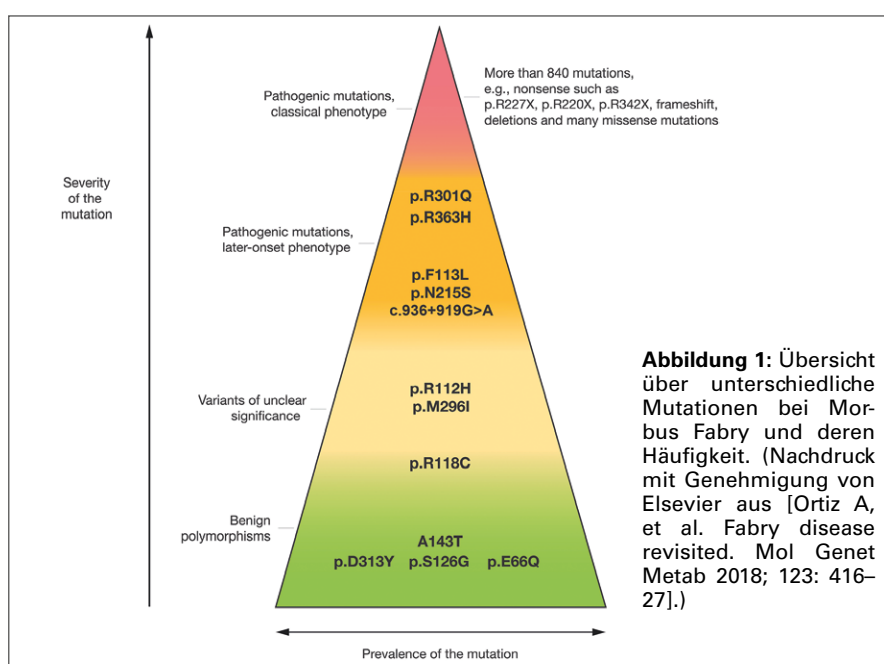


Abbildung 1: Übersicht über unterschiedliche Mutationen bei Morbus Fabry und deren Häufigkeit. (Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier aus [Ortiz A, et al. Fabry disease revisited. Mol Genet Metab 2018; 123: 416–27].)

„late onset“-Form vor allem auf Missense-Mutationen und seltene „Cryptic splicing“-Mutationen zurückzuführen, wo noch eine Rest-Enzymaktivität vorhanden ist [11–16].

In Abbildung 1 werden verschiedene Mutationsarten und ihre Prävalenz dargestellt. Die dreieckige Form zeigt die große Häufigkeit an benignen Mutationen und erklärt auch die Heterogenität der Fabry-Manifestationen [13–16].

Nach Diagnosebestätigung ist eine Herz-MRT-Untersuchung durchzuführen.

■ Fallbeispiel

- 54-jähriger, sportlicher Mann
- Vorerkrankung: Arterielle Hypertonie (Erstdiagnose 2015; Candesartan 16 mg). Seit einigen Monaten Palpitationen und depressive Verstimmung.

Im EKG zeigt sich ein Sinusrhythmus mit positivem Sokolow-Index als Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie. Das PQ-Intervall ist deutlich verkürzt, jedoch ohne eine sichtbare Deltawelle.

Weitere Untersuchungen:

- Langzeit-EKG: paroxysmales Vorhofflimmern
- Ergometrie: vereinzelt monomorphe ventrikuläre Extrasystolen
- Echokardiographie: LVH (17–18 mm Wanddicke) trotz gut eingestelltem Blutdruck.

Kardiales MRT

Mit dem zur weiteren Abklärung veranlassten Herz-MRT wird mittels Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) eine Gewebecharakterisierung vorgenommen. Hinweise auf fibrotische Veränderungen bei einem Morbus Fabry können mittels LGE bereits im Frühstadium nachgewiesen werden [1].

Zu den neueren Verfahren des kardialen MRT gehören das T1- und T2-Mapping, die beide die differenzialdiagnostische Beurteilung des Myokards erweitern. Damit lassen sich u. a. Fibrosen, aber auch Fett- oder Eiseneinlagerungen darstellen und quantifizieren. Das T1-Mapping, das in der Regel nativ, d. h. ohne Kontrastmittel angewendet wird, kann zuverlässig zwischen Morbus Fabry, LVH bei HCM und Amyloidose unterscheiden. Bei der Amyloidose finden sich sehr hohe T1-Mapping-Werte, während die Werte bei Morbus Fabry (Abb. 2) im frühen Krankheitsstadium typischerweise verringert sind [17, 18].

Das T1-Mapping bietet ein großes Potenzial für die Früherkennung von Morbus Fabry, da es die Identifizierung früher Stadien der kardialen Beteiligung ermöglicht, noch bevor morphologische Veränderungen offensichtlich sind [17–19].

Im Falle des 54-jährigen Patienten mit unklarer LVH zeigte sich in der Kombination von LGE mit dem T1-Mapping inferolateral eine vermehrte Fibrosie-

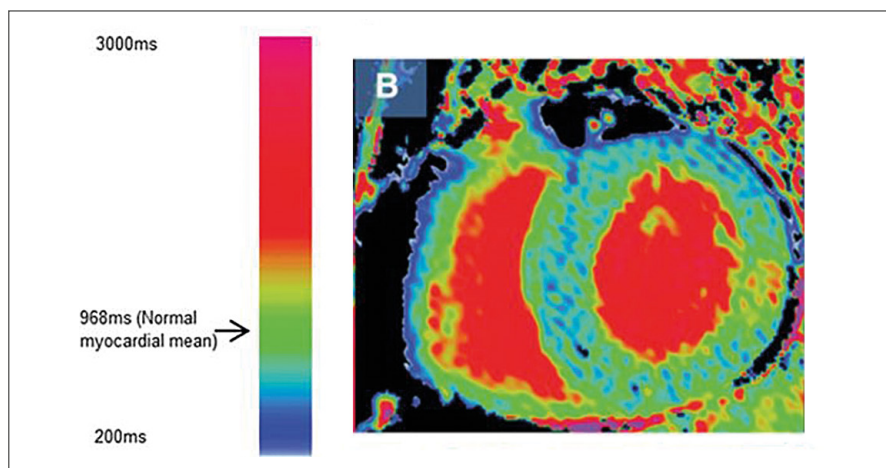


Abbildung 2: Natives T1-Mapping eines Patienten mit Morbus Fabry. Blaue Areale (niedrige T1-Mapping-Werte) finden sich v. a. im Septum-Bereich; inferolateral gibt es rote Areale (höhere Werte), die einer Fibrose entsprechen. (Nachdruck mit Genehmigung aus [D. Sado et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 392–8. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000070].)

runge, wie sie typisch für einen Morbus Fabry ist.

Die durchgeführte Gendiagnostik wies eine N215S-Mutation nach und der Biomarker Lyso-Gb3 war erhöht. Eine Enzyersatztherapie wurde eingeleitet.

Nach der Diagnose sind Screening-Untersuchungen auf Organbeteiligungen im Bereich der Augen, Nieren, HNO, Dermatologie und Neurologie zu veranlassen [9].

Wichtig: Nach erfolgter Diagnosestellung sollte ein Familienscreening durchgeführt und die Verwandten 1. Grades zu einer Untersuchung eingeladen werden. Bei positivem Genotyp und negativem Phänotyp werden jährliche Verlaufskontrollen durchgeführt [9].

Therapie

Die Indikation zur Therapie ist bei Zeichen einer relevanten Organmanifestation gegeben [9].

Verfügbar sind 2 Enzyersatztherapien (ERT) in Form der Agalsidase alfa, die auf gentechnologischem Weg aus menschlichen Fibroblasten gewon-

nen wird, oder der Agalsidase beta, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (HCO) hergestellt wird.

Studien haben gezeigt, dass eine ERT in den frühen Stadien einer Kardiomyopathie effektiv ist. Hier kann die ERT myokardiale Gb3-Einschlüsse reduzieren, das Gb3 löst sich jedoch im Kardiomyozyten nicht auf [5, 10]. Eine milde LVH kann sich sowohl bei der klassischen als auch bei der „late-onset“-Form eines Morbus Fabry unter einer frühzeitigen ERT zurückbilden. Jedoch gibt es keine Daten, die belegen, dass diese Therapie die myokardiale Fibrose vollständig verhindern kann. Bei Patienten mit ausgeprägter Fibrose führt die ERT zu keiner funktionellen Verbesserung mehr [5, 10].

Eine weitere Therapieoption ist die orale Chaperon-Therapie. Diese wirkt jedoch nur bei speziellen Mutationen [5, 10].

Literatur:

1. DKG. ESC Pocket Guidelines. Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie. 1. Aufl. Böhm Bruckmeier Verlag, Grünwald, 2016.
2. Kimura AA. Molecular etiology and pathogenesis of hereditary cardiomyopathy. *Circ J* 2008; 72 (Suppl A): A38–A48.
3. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367–73.

4. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009; 46: 548–52.
5. ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases: Key messages on Diagnosis and management of cardiac manifestations in Anderson Fabry disease and glycogen storage diseases, 2019.
6. Acharya D, Robertson P, Kay GN, et al. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2012; 35: 738–40.
7. Alharbi FJ, Baig S, Auray-Blais C. Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) as a biomarker for cardiac variant (N215S) Fabry disease. *JIMD* 2018; 41: 239–47.
8. Niemann M, Liu D, Hu K, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 37–43.
9. DGN. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry: AWMF-Registernummer: 030/134; Stand 30.06.2013, gültig bis 31.03.2017, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet. Verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien/3153-interdisziplinäre-leitlinie-für-die-diagnose-und-therapie-des-morbus-fabry. [24.02.2020]
10. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 125.
11. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11: 790–6.
12. Militar S, Ghingina C, Popescu BA, et al. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 1313–22.
13. Inoue T, Hattori K, Igara K, et al. Newborn screening for Fabry disease Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet* 2013; 58: 548.
14. Burton BK, Charrow J, Hoganson G, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Illinois: The initial 15-month experience. *J Pediatr* 2017; 190: 130.
15. Lu YH, Huang PH, Wang LY, et al. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a high-throughput and cost-effective method, DNA mass spectrometry. *J Hum Genet* 2018; 63: 1.
16. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163.
17. Militar S, Ghingina C, Popescu BA, et al. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 1313–22.
18. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *JACC Cardiovascular imaging* 2019; 12: 1230–42.
19. Roller FC, Fuest S, Meyer M, et al. Natives T1-Mapping zur Beurteilung einer kardialen Beteiligung bei Morbus Fabry. *Fortsch Röntgenstr* 2019; 191: 932–9.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Tamara Buchacher
Abteilung für Innere Medizin und
Kardiologie
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
A-9020 Klagenfurt am Wörthersee
Feschingstraße 11
E-Mail: Tamara.Buchacher@kabeg.at

Mit freundlicher Unterstützung
von Takeda

Ankündigung

13. Deutschen Kardiagnostik-Tage und
14. Leipziger Symposium Nichtinvasive Kardiovaskuläre Bildgebung
04.–06.02.2021

Leipzig

Alle derzeit verfügbaren Informationen finden Sie unter

www.kardiagnostik.de/

Fachkurzinformation zu untenstehendem Inset

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

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

REPLAGAL®

Langzeit Herz-/Nierenschutz für Patienten mit Morbus Fabry

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

Kardiale Struktur



Kardiale Funktion



Kardiale Symptome



Morbus Fabry ist eine kardio-renale Erkrankung.

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



Für ein starkes
Herz trotz
Fabry-Syndrom

* Ergebnisse einer retrospektiven Analyse einer Beobachtungsstudie an einem einzelnen Zentrum

1 Kampmann C, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:125. 2 Schiffmann R, et al. *J Pediatr.* 2010;156(5):832–837. 3 Beck M, et al. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:21–27. 4 Siegenthaler M, et al. *Int J Cardiol.* 2017;249:261–267. 5 Mehta A, et al. *Acta Paediatr.* 2005;94(447):24–27. 6 Feriozzi S, et al. Poster presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM), September 5–8, 2017; Rio de Janeiro, Brazil. C-APROM/AT/1643; 07/2020



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

REPLAGAL®
agalsidase alfa

THINK HEART

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 einherge-

hende 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 HbA1c-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.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

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

ATFRAN-19-05-2019

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und nebenstehendem Inserat

Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. *Nur für die 750 mg-Tablette:* Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 0,04 mg Tartrazin (E102) und 12,0 mg Laktose-Monohydrat. **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.

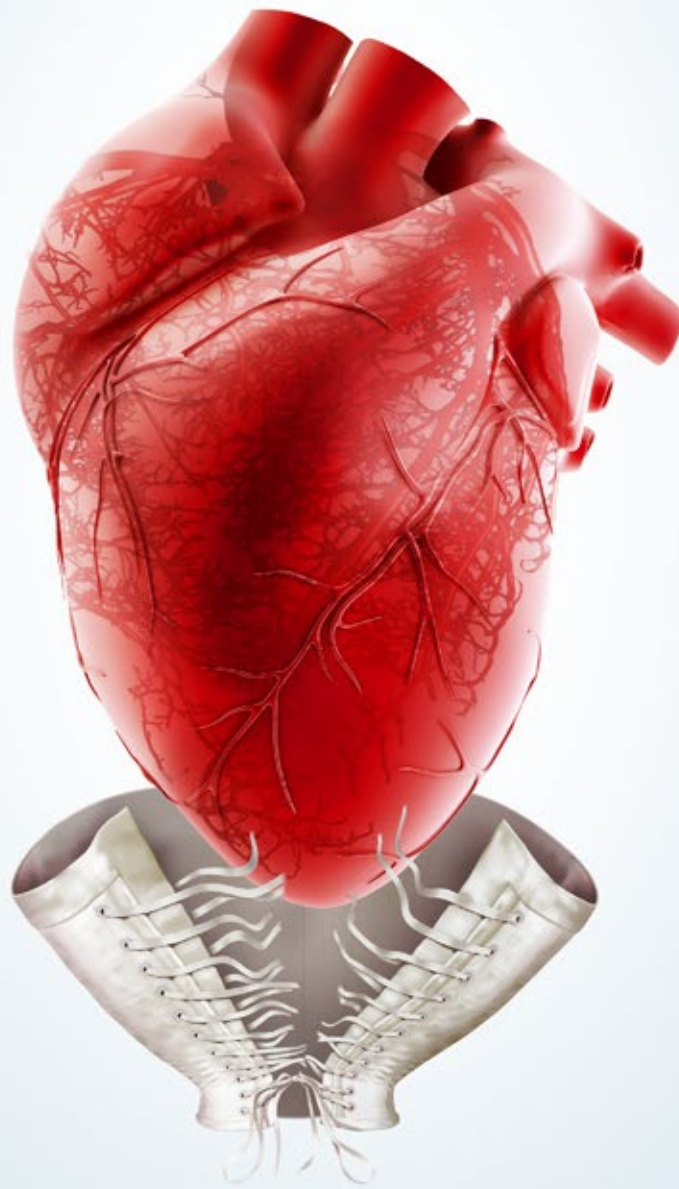
Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten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

EMPEROR-Reduced-Studie zeigt relative Risiko-reduktion um 25 % für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Empagliflozin reduzierte das relative Risiko im kombinierten Endpunkt um 25 % bei Erwachsenen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion mit und ohne Diabetes [1]. Darüber hinaus reduzierte Empagliflozin das relative Risiko einer ersten und erneuten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant um 30 % und verlangsamte signifikant die Progression der Niereninsuffizienz [1]. Die Ergebnisse waren bei Patienten mit und ohne Diabetes konsistent [1].

Die Phase-III-Studie EMPEROR-Reduced bei Erwachsenen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) mit und ohne Diabetes zeigte unter Empagliflozin eine signifikante relative Risikoreduktion um 25 % im kombinierten primären Endpunkt*. Dieser umfasst die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz [1]. Dies teilen Boehringer Ingelheim und Eli Lilly and Company mit. EMPEROR-Reduced untersuchte die Wirksamkeit von Empagliflozin (10 mg) im Vergleich zu Placebo, beides wurde zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht [1]. Die vollständigen Ergebnisse wurden auf der diesjährigen virtuellen Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) [2] vorgestellt und im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht [1].

Die Ergebnisse des primären Endpunkts waren bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes konsistent [1]. Analysen der wichtigsten sekundären Studienendpunkte zeigten, dass Empagliflozin das relative Risiko einer ersten und erneuten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 30 % senkte [1]. Darüber hinaus war die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (eGFR), die als Maß für die Nierenfunktion gilt, mit Empagliflozin geringer als unter Placebo [1]. „Die Ergebnisse der EMPEROR-Reduced-Studie zeigen, dass Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurfkraft die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz verringert und die Verschlechterung der Nierenfunktion verlangsamt.

Diese Studienergebnisse tragen dazu bei, SGLT-2-Inhibitoren als unverzichtbaren Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie zu etablieren.“, erklärt **PD Dr. Deddo Mörtl**, Universitätsklinikum St. Pölten.

In einer explorativen Analyse entsprach die bei EMPEROR-Reduced beobachtete absolute Risikoreduktion des primären Endpunkts der „Number Needed to Treat“ (NNT) von 19 Patienten über 16 Monate [1]. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass Empagliflozin das relative Risiko eines kombinierten Nierenendpunktes†, einschließlich einer Nierenerkrankung im Endstadium oder eines weitreichenden Verlustes der Nierenfunktion, relativ um 50 % senkte [1].

Die Ergebnisse von EMPEROR-Reduced hinsichtlich der Wirksamkeit von Empagliflozin wurden mit einem einfachen Dosierungsschema bei 1× täglicher Verabreichung von 10 mg Empagliflozin und ohne Notwendigkeit einer Titration erzielt [1]. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Empagliflozin [1]. Im Vergleich zu Placebo traten keine klinisch relevanten Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen wie Hypovolämie (vermindertes Blutvolumen), Hypotonie (niedriger Blutdruck), Volumenmangel (Flüssigkeitsverlust), Niereninsuffizienz (schlechte Nierenfunktion), Hyperkaliämie (hoher Kaliumspiegel) oder Hypoglykämie (niedriger Blutzucker) auf [1].

Weltweit sind über 60 Millionen Menschen von Herzinsuffizienz betroffen [3]. Jedes Jahr werden in den USA und

Europa mehr als eine Million Menschen aufgrund der Erkrankung in ein Krankenhaus eingeliefert [2]. Herzinsuffizienz führt dazu, dass das Herz nicht genügend Blut in den Körper pumpen kann. Sie ist die häufigste und schwerste Komplikation eines Herzinfarkts [4, 5]. Menschen mit Herzinsuffizienz leiden häufig unter Atemnot und Erschöpfung, was ihre Lebensqualität stark beeinträchtigen kann [6, 7]. Darüber hinaus haben Menschen mit Herzinsuffizienz oft auch eine beeinträchtigte Nierenfunktion, dies kann die Prognose erheblich verschlechtern [8]. „Herzinsuffizienz ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen insbesondere für das Herz und die Nieren sowie eingeschränkter Lebensqualität für Menschen, die mit der Erkrankung leben“, sagte **Dr. Philipp Leuschner**, Medical Director Österreich bei Boehringer Ingelheim. „Empagliflozin war der erste SGLT2-Inhibitor, der auf Grundlage der EMPA-REG OUTCOME®-Studie eine signifikante Verringerung kardiovaskulärer Todesfälle und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen zeigen konnte“. Die Ergebnisse der EMPEROR-Reduced-Studie geben Anlass zu Hoffnung, dass Empagliflozin das Leben von Millionen von Menschen mit Herzinsuffizienz positiv verändern kann, indem es kardiovaskuläre Ereignisse reduziert und das Fortschreiten von Nierenschäden verlangsamt. Wir freuen uns darauf, diese Daten weiter zu untersuchen und planen die Einreichung von Zulassungsanträgen im Laufe dieses Jahres.“

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat Empagliflozin den Fast-Track-Status für die Reduktion des Risikos eines kardiovaskulären Todes und einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Menschen mit Herzinsuffizienz erteilt [9]. Diese Einstufung beruht auf den EMPEROR-Studien, EMPEROR-Reduced und EMPEROR-Preserved. EMPEROR-Preserved untersucht im primären Endpunkt die Sicherheit und Wirksamkeit

*Empagliflozin ist derzeit nicht zugelassen zur Therapie der Herzinsuffizienz außerhalb der Behandlung von Typ-2-Diabetes. Die behördliche Prüfung ist noch nicht abgeschlossen. Die Daten dienen lediglich der fachlich-wissenschaftlichen Information.

†Der zusammengesetzte exploratorische Endpunkt beinhaltete eine chronische Dialyse oder eine Nierentransplantation oder eine anhaltende eGFR-Reduktion von ≥ 40 % der eGFR (CKD-EPI) oder eine anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73m² (für Patienten mit eGFR-Basiswert ≥ 30) oder eine anhaltende eGFR < 10 mL/min/1,73m² (für Patienten mit eGFR-Basiswert < 30 mL/min/1,73m²).

‡im Rahmen der Therapie des Typ-2-Diabetes

von Empagliflozin auf die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder den kardiovaskulären Tod bei Erwachsenen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion [10] – ein Gebiet, auf dem es bislang keine zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved-Studie werden für 2021 erwartet.

Darüber hinaus wird in der laufenden EMPA-KIDNEY-Studie die Wirkung von Empagliflozin auf das Fortschreiten einer Nierenerkrankung und das Auftreten des kardiovaskulären Todes bei Erwachsenen mit bestehender chronischer Nierenerkrankung mit und ohne Diabetes untersucht [11]. Die FDA hat Empagliflozin auch hier den Fast-Track-Status für die Behandlung von chronischer Nierenerkrankung erteilt. Dies zeigt den dringenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für Menschen, die weltweit mit dieser Krankheit leben [12]. Ergebnisse der Studie EMPA-KIDNEY werden für 2022 erwartet.

Literatur:

1. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and renal outcomes with empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; Epub ahead of print.
2. Packer M. EMPEROR-Reduced: Empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction, with and without diabetes. Presented on 29 August 2020 at the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 –The Digital Experience.
3. GBD 2017 Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–858.
4. American Heart Association. What is Heart Failure? <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure>
5. Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017; 376: 2053–64.
6. American Heart Association. Warning signs of heart failure. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/warning-signs-of-heart-failure>
7. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. The impact of chronic heart failure on health – related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 243–51.
8. Sarnak MJ. A patient with heart failure and worsening kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1790–98.
9. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Presseinformation 2019. <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/fda-fast-track-designation-chronic-heart-failure>
10. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>
11. ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>
12. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Press release. <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/fda-fast-track-chronic-kidney-disease>

Alle Links zuletzt gesehen: 14.09.2020.

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim RCV
Matthias Sturm
A-1121 Wien,
Dr. Boehringer-Gasse 5–11
E-Mail: oeffentlichkeitsarbeit@boehringer-ingelheim.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 437

Pradaxa 75 mg Hartkapseln. Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Pradaxa 75 mg Hartkapseln* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg Hartkapseln* Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 150 mg Hartkapseln* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogenbundes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln* **Kapselinhalt:** Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypolose (53.4-80.5% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen) **Kapselhülle:** Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose **Schwarze Druckfarbe:** Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln* **Kapselinhalt:** Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypolose (53.4-80.5% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen) **Kapselhülle:** Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Hypromellose **Schwarze Druckfarbe:** Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid **Anwendungsgebiete:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter $\geq$ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter $\geq$ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl $<$ 30 ml/min) – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoprotein-Hemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Gileadprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **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:** May 2020

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium in 50 ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat (E262), Essigsäure (E260, zur pH-Anpassung), Sorbitol (E420), Polysorbit 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist:

– bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** Juli 2020

Genericon – der Kombinationsexperte: Fixkombinationen fördern die Therapietreue

Viele Hypertonie-Patienten benötigen mehr als einen Wirkstoff für eine ausreichende Blutdrucksenkung [1]. Eine höhere Anzahl an verordneten Tabletten führt jedoch zu einer verminderten Therapieadhärenz, das wiederum resultiert in einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen [2]. In den aktuell gültigen ESC-Guidelines zur Behandlung der Hypertonie werden Fixkombinationen empfohlen, weil dadurch das Therapieschema vereinfacht und die Compliance erhöht wird [3].

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

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

Die praktische 1×1 Dosierung dieser Kombinationspräparate von Genericon erleichtert die tägliche Einnahme und trägt so zu einer verbesserten Therapietreue bei. Entscheiden Sie sich für Genericon, den Kombinationsexperten, denn das bedeutet für Sie eine leitliniengerechte und preiswerte Hypertonie-Therapie!

Literatur:

1. Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens* 2010; 12: 869–78.
2. Volpe M, et al. New approach to blood pressure control: Triple combination pill. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30: 72–7.
3. Williams B, et al.: 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
4. WVZ Stand 09/2020.

Fachkurzinformation siehe Seite 438, 439

Weitere Informationen:

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

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



Neue Daten der Registerstudie ETNA-AF-Europe unterstreichen klinische Relevanz von Edoxaban (Lixiana®) für die Behandlung von alternden Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Die spezifisch auf Europa bezogenen Ergebnisse aus der klinischen Routinepraxis nach einem Jahr zeigen, dass die Raten für Schlaganfall, systemische Embolie und schwere Blutung bei den mit Edoxaban behandelten Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) gering sind [1]. Die Ergebnisse sind Bestandteil der zunehmenden wissenschaftlichen Datenlage, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban in der routinemäßigen Versorgung in Europa untermauert. Das ETNA-AF-Programm ist die bislang größte prospektive, nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung eines einzelnen nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulans (NOAK).

Die Daiichi Sankyo Europe GmbH (Daiichi Sankyo) gab im August 2020 die Veröffentlichung der Ein-Jahres-Ergebnisse der laufenden Registerstudie ETNA-AF-Europe (Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with non-valvular Atrial Fibrillation) in der Fachzeitschrift *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* bekannt. Die veröffentlichten Daten unterstreichen die spezifisch auf Europa bezogenen Ergebnisse aus der klinischen Routinepraxis, die darauf hindeuten, dass die Raten für Schlaganfall, systemische Embolie und schwere Blutung in einer großen unselektierten Kohorte von Hochrisikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF), die routinemäßig mit Edoxaban (Lixiana®) behandelt werden, als gering anzusehen sind.

ETNA-AF ist eine multinationale, multizentrische Beobachtungsstudie nach der Marktzulassung, die an 13.092 Patienten

in 10 europäischen Ländern durchgeführt wird. Sie ist Teil des bislang größten prospektiven, nicht-interventionellen Studienprogramms zur Untersuchung eines einzelnen nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulans (NOAK) an Patienten mit nvVHF [1].

Literatur:

1. de Groot, JR, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: One year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; Epub ahead of print.

Weitere Informationen:

Mag. Annette Schwendemann,
PhD MBA
Product Manager
Daiichi Sankyo Austria GmbH
Europlaza, Gebäude J
A-1120 Wien, Kranichberggasse 2
E-Mail:
annette.schwendemann
@daiichi-sankyo.at



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

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

VEREIN ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG AUF DEM GEBIET DER
ARTERIOSKLEROSE, THROMBOSE UND VASKULÄREN BIOLOGIE (ATVB)

3. MEDIZINISCHE ABTEILUNG MIT KARDIOLOGIE UND
INTERNISTISCHER INTENSIVMEDIZIN
WILHELMINENSPITAL, WIEN

Herzinsuffizienz 2020

7. November 2020

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

Kongress-Sekretariat:

Congress & Study Concept GesmbH (CSC)
Frau Mag. Franziska Beckmann
Tel.: +43 699 115 16917
E-Mail: csconcept@chello.at

Fachausstellung/Sponsoring:

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
Frau Sonja Chmella
Tel.: +43 1 536 63-32
E-Mail: maw@media.co.at



www.cardio-congress.com

DISRUPT THE THREAT

TREAT FABRY DISEASE WITH

1 mg/kg
once every
2 weeks

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




Fabrazyme®
agalsidase beta
1 mg/kg/2 weeks

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35/5 mg Agalsidase Beta. Nach der Zubereitung mit 7,2/1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase Beta. Die erhaltene Lösung muss weiter verdünnt werden. Agalsidase Beta ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α -Galaktosidase A identisch. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O. **Anwendungsgebiete:** Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. **Gegenanzeigen:** Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.; ATC-Code: A16AB04. **Stand der Information:** November 2018. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

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

MAT-2001 326 v1.0 09/2020

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Krankheiten begegnen.

SANOFI GENZYME 

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 Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN* Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

***Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Oktober 2017**

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, **ATC-Code:** B01AF02. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) 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:** 03/2020

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.

WEBINAR

Herzinsuffizienz – Update 2020

13. November 2020

Zeit: Freitag, 13. November 2020, 14.00 – ca. 17.30 Uhr

Online-Programm für Ärzte und Pflege Fachpersonal

Anmeldung online: <https://registration.maw.co.at/kardiologin20>



IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 431
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/0620/PC-AT-101489

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

SimEz® 10 mg/20 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Simvastatin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg/20 mg Tablette enthält 113,262 mg Lactose-Monohydrat. **SimEz® 10 mg/40 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg/40 mg Tablette enthält 236,524 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat; Hypromellose; Croscarmellose-Natrium; mikrokristalline Cellulose; Ascorbinsäure; Zitronensäureanhydrid; Butylhydroxyanisol; Propylgallat; Magnesiumstearat; Pigmentmischung PB-220001 Yellow bestehend aus Lactose-Monohydrat, gelbem Eisenoxid (E172), rotem Eisenoxid (E172) und schwarzem Eisenoxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prävention kardiovaskulärer Ereignisse: SimEz® ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand. Hypercholesterinämie: SimEz® ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht; Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH): SimEz® ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von ungelösten, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren SimEz® Dosen als 10 mg/40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10BA02. **SimEz® 10 mg/20 mg Tabletten OP zu 30 Stück, SimEz® 10 mg/40 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

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, Natriumstärkelycolat (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). Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Genericon darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). 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.

Rosamib® 20 mg/10 mg Tabletten. Rosamib® 10 mg/10 mg Tabletten. Rosamib® 5 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Rosamib® 20 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 228,29 mg. *Rosamib® 10 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 238,39 mg. *Rosamib® 5 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 243,89 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Povidon, Natriumdodecylsulfat und Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie: Rosuvastatin/Ezetimib ist als Ergänzung zur Diät bei der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit den Einzelsubstanzen, die gleichzeitig in derselben Dosismenge wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, verabreicht werden, ausreichend kontrolliert sind. Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen: Rosuvastatin/Ezetimib wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zu senken, die mit den gleichzeitig verabreichten Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, ausreichend kontrolliert werden. **Gegenanzeigen:** Rosamib® Tabletten sind kontraindiziert: bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs (ULN). während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min). bei Patienten mit Myopathie. bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflus-

sen; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10BA06. **Rosamib® 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib® 10 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib® 5 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at.

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

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

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.
2020_10_Kombinationsexperte_LJK_01_01

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. 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 Statintherapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe die Fachinformation. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14 **Stand der Information:** Juni 2020.

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

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



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

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



Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern

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



Fachkurzinformation siehe Seite 439

Praluent® Fachinformation, Stand 06/2020.

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

www.lipidmanagement.at