

Journal für Kardio

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für

#1

NOAK
in Österreich
und weltweit^A



WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

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



In der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten
mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

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

Eliquis[®]
Apixaban



 Bristol Myers Squibb™

 **Pfizer**



ELIQUIS®

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

Alter³



Geschlecht⁶



Nierenfunktion⁴



BMI⁷



Begleit-
erkrankungen⁵



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

Referenzen:

* Warfarin.

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

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

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

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

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

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 129



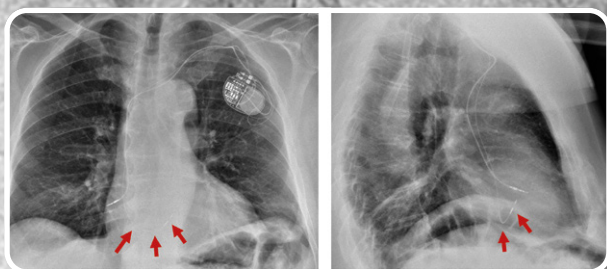
Bristol Myers Squibb™



Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Themenheft: Neue Entwicklungen bei Devices zur Therapie der Herzinsuffizienz und arteriellen Hypertonie

Cardiac Contractility Modulation (CCM™)

C. Steinwender, S. Schwarz, C. Reiter, A. Fellner, K. Saleh

Baroreflexaktivierungstherapie bei chronischer Herzinsuffizienz

Th. Sturmberger

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

F. Barbieri, A. Adunkaite, T. Senoner, A. Rubatscher, W. Schgör, M. Stühlinger, B. Pfeifer, A. Bauer, F. Hintringer, W. Dichtl

Renale Sympathikusdenervierung – Neue Aspekte 2021

T. Weber

Interatrialer Shunt zur Therapie der Herzinsuffizienz

J. Gollmer, H. Bugger

Neue Entwicklungen in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

M. Messner, M-M. Zaruba

RUBRIKEN

EKG-Beispiel

Echokardiographie aktuell

Interview

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik



Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS



Gen.ial schnell finden

NEU in der Green Box
Amlodipin/Valsartan Genericon

AMLO GEN



WICHTIG:
Denken Sie an das
Leerzeichen!



In praktischen 30 Stück Packungen verordenbar.

GENERICON

69 Brief des Herausgebers

K. Huber

Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC

71 2020 ESC-Guidelines for the management for adult congenital heart disease (ACHD)

H. Gabriel

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

76 TCT-Connect 2020

S. Harb

Themenheft: Neue Entwicklungen bei Devices zur Therapie der Herzinsuffizienz und arteriellen Hypertonie

78 Cardiac Contractility Modulation (CCM™)

C. Steinwender, S. Schwarz, C. Reiter, A. Fellner, K. Saleh

84 Baroreflexaktivierungstherapie bei chronischer Herzinsuffizienz

Th. Sturmberger

87 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

F. Barbieri, A. Adukauskaitė, T. Senoner, A. Rubatscher, W. Schgör, M. Stühlinger, B. Pfeifer, A. Bauer, F. Hintringer, W. Dichtl

94 Renale Sympathikusdenervierung – Neue Aspekte 2021

T. Weber

98 Interatrialer Shunt zur Therapie der Herzinsuffizienz

J. Gollmer, H. Bugger

104 Neue Entwicklungen in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

M. Messner, M-M. Zaruba

Rubriken

EKG-Beispiel

110 Plötzlicher Herztod – leicht zu verhindern

F. Glaser

Echokardiographie aktuell

115 Don't forget: High-Flow-High-Gradient-Aortic Stenosis

W. Weihs, G. Saurer

[▶ A14868 Softlink](#)

Interview

118 Prim. Priv.-Doz. Dr. Clemens Steinwender, Vorstand der Klinik Interne I, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin am Kepler Universitätsklinikum Linz, im Gespräch über die Anwendung eines Systems zur kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM)

H. Leitner

Aktuelles

119 Morbus-Fabry-Enzymersatztherapie (EET): bei wem, wie und womit?

T. Buchacher

122 Pharma-News

127 Medizintechnik

127 Impressum

Titelbild: Thoraxröntgen in 2 Ebenen: Die Stimulationselektrode in His-Position (Medtronic 3830 Select Secure) ist sehr dünnkalibrig (4.1 French) und ist zur besseren Darstellung mit roten Pfeilen markiert. Aus W. Dichtl et al., Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), Abb. 6, S. 91

Hintergrundbild: TAVI-Prozedur. © K. Huber

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



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

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



Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern

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



Siehe Praluent® FKI auf Seite 120
*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

www.lipidmanagement.at

Herausgeber/ Chief Editor:

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

Co-Herausgeber/ Co-Editor:

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

Editorial Office:

E-Mail: office@kup.at

Rubrikherausgeber/ Category Editor:

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

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

OA Dr. Franz Glaser, Universitätsklinikum Krems (EKG)

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

OA Dr. Wilhelm Kaltenbrunner, Klinik Ottakring, Wien (EKG)

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

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

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

Redaktionsbeirat/Editorial Board 2021:

PD Dr. Christopher Adlbrecht, Medizinische Universität Wien

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

OA Dr. Stefan Harb, LKH Graz Süd-West

PD Dr. Konstantin Krychtiuk, Medizinische Universität Wien

Dr. Evelyn Kunschitz, Hanusch-Krankenhaus Wien

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

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

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

Univ.-Prof. Dr. Volker Mühlberger, Innsbruck

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

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

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

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

PD Dr. Jolanta Siller-Matula, Medizinische Universität Wien

PD Dr. Walter Speidl, Medizinische Universität Wien

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

OA Dr. Thomas Sturmberger, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

OA Dr. Wolfgang Weihs, LKH Graz Süd-West

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

Wissenschaftlicher Beirat/Scientific Board 2021:

J. Aichinger, A

H. Alber, A

J. Auer, A

A. Bauer, A

H. Baumgartner, D

R. Berger, A

R. Binder, A

Ch. Bode, D

H. Darius, D

G. Delle-Karth, A

H. Drexler, A

L. Fiedler, A

H. Frank, A

M. Frick, A

M. Grabenwöger, A

M. Grimm, A

D. Gulba, D

C. Hengstenberg, A

U. Hoppe, A

F. Hoppichler, A

R. Koppensteiner, A

A. N. Laggner, A

G. Laufer, A

Th. F. Lüscher, UK

H. Mayr, A

B. Meier, CH

T. Neunteufl, A

O. Pachinger, A

A. Podczek-Schweighofer, A

B. Podesser, A

F. X. Roithinger, A

H. Schühlen, D

P. Siostrzonek, A

J. Sipötz, A

C. Steinwender, A

Th. Stefanelli, A

F. W. Verheugt, NL

F. Weidinger, A

J. Wojta, A

G. Zenker, A

A. Zirlik, A

Brief des Herausgebers

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die vorliegende Ausgabe des JOURNALES haben wir den Themen **Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie** gewidmet und hier vor allem Methoden, die mit technischen Errungenschaften der vergangenen Jahre (CRT, Cardiac Contractility Modulation, Baroreflexaktivierung, renale Sympathikusdenervation) oder auch interventionellen Maßnahmen (interatrialer Shunt) verbunden sind. Doch auch die neuesten Entwicklungen in der Pharmakotherapie werden angesprochen. Den Autoren, die zu diesen Themen beigetragen haben, darf ich an dieser Stelle besonderen Dank aussprechen.

Besonders hinweisen möchte ich auf unsere ESC-Editorial-Reihe, bei der diesmal der Experte H. Gabriel (MUW, Wien) zum Thema „Management of adult congenital heart disease (ACHD)“ Stellung nimmt.

Die beliebten Rubriken sowie Berichte aus Pharma und Medizintechnik schließen die Inhalte dieser Ausgabe des JOURNALES in bewährter Form ab.

Ich hoffe, Sie finden wieder für Sie interessante Informationen und verbleibe

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

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

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

Typ-2-Diabetes

DIE KRAFT MEHR ZU ERREICHEN

38%
**RRR FÜR
CV TOD^{*1,2}**



Fachkurzinformation siehe Seite 86

* 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

Die neuen Guidelines der ESC

2020 ESC-Guidelines for the management for adult congenital heart disease (ACHD)

H. Gabriel

■ Einleitung

Seit der letzten Veröffentlichung der „Guidelines on the management of grown-up congenital heart disease (CHD)“ im Jahr 2010 sind neue Erkenntnisse in Bezug auf die Betreuung dieser Patientengruppe evident geworden und führten zu einer Revision dieser Empfehlungen, welche beim Kongress der ESC am 1. September 2020 online präsentiert und im *European Heart Journal* [1] publiziert wurden.

Da dieses Patientenkollektiv durch eine steigende Anzahl von Erwachsenen auch im fortgeschrittenen Alter gekennzeichnet ist, wurde der Begriff „Grown-up CHD“ durch „Adult CHD“ (ACHD = Erwachsene mit angeborenen Herzfehler = EMAH), nicht zuletzt auch in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur, ersetzt.

■ Allgemeine Aspekte

Die Prävalenz der Patienten mit angeborenen Herzfehlern beträgt weltweit ungefähr 9/1000 der Neugeborenen mit substanzialen geographischen Variationen. Während die Zahl der Patienten mit komplexem angeborenen Herzfehler (AHF) in vielen westlichen Industrieländern bedingt durch das pränatale fetale Screening und einen daraus folgenden Schwangerschaftsabbruch abnimmt, ist sie global zunehmend. Als



H. Gabriel

Resultat der medizinischen, chirurgischen und technologischen Fortschritte der vergangenen Jahrzehnte erreichen mehr als 90 % der Neugeborenen mit AHF das Erwachsenenalter. Die Klassifikation der AHF in leicht, mittelgradig und komplex ist in Tabelle 1 dargestellt.

■ Organisation der Betreuung

Wenn Patienten mit AHF das Erwachsenenalter erreichen, ist ein Transfer in eine Betreuungseinheit für Erwachsene vorgesehen. Diesem Transfer sollte jedoch eine vorbereitende Phase der Transition vorausgehen. Es ist wichtig zu erkennen, dass die Betreuung dieser Patientengruppe ein lebenslanger Prozess ist, welcher auch Strategien für eine intensivisierte Versorgung (Advance Care Planning = ACP) beinhaltet (Abb. 1).

Diesbezügliche Positions-Artikel mit Empfehlungen für die Organisation eines ACHD- (EMAH-) Zentrums sowie des Trainings in der Subspezialisierung ACHD (EMAH) in Europa und des Advanced Care Planning (ACP) wurden von der Working Group of Grown-up (=Adult) Congenital Heart Disease publiziert.

Die vorgeschlagenen Mitarbeiter-Erfordernisse für ein ACHD- (EMAH-) Zentrum werden in Tabelle 5 der Original-Guidelines angeführt (siehe: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>)

Abkürzungen:

ACHD = Adult Congenital Heart Disease
 ACP = Advance Care Planning
 AHF = Angeborene Herzfehler
 ASD = Atriumseptumdefekt = Vorhofseptumdefekt
 AV = atrioventrikular
 AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt
 BNP = B-type natriuretic peptid
 CCT = kardiovaskuläre Computertomographie
 CHD = Congenital Heart Disease
 CMR = cardiovascular magnetic resonance
 CoA = Coarctatio Aortae = Aortenisthmusstenose
 CPET = cardiopulmonary exercise testing
 EMAH = Erwachsene mit angeborenen Herzfehler
 ESC = European Society of Cardiology
 HTAD = heritable thoracic aortic disease
 ICD = implantierbarer Cardioverter-Defibrillator

LF = Leistungsfähigkeit
 LV = linker Ventrikel
 NT-pro-BNP = N-terminal-pro-BNP
 PA = Pulmonalarterie
 PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie
 PAP = pulmonal-arterieller Druck
 PAPVC = Partial anomalous pulmonary venous connection
 PDA = Persistierender (patent) Ductus arteriosus
 PH = Pulmonalhypertonie
 RV = rechter Ventrikel
 RVOT = rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
 SCD = Sudden cardiac death
 TAPVC = Total anomalous pulmonary venous connection
 VA = ventrikuloarteriell
 VSD = Ventrikelseptumdefekt
 6MWT = 6-minute walk test

Tabelle 1: Klassifikation der angeborenen Herzfehler nach deren Komplexität. Erstellt nach Tabelle 4 in [1] mit Genehmigung der Oxford University Press

Leichte Herzfehler:

- Isolierte angeborene Veränderungen an der Aortenklappe und bikuspidale Aortenklappe
- Isolierte angeborene Veränderungen an der Mitralklappe (ausgenommen Parachute-Klappe, Klappe mit gespaltenem Segel)
- Leichte isolierte Pulmonalstenose (infundibulär, valvulär, supra-valvulär)
- Isolierter kleiner ASD, VSD, PDA
- Korrigierte ASD, Sinus-venosus-Defekt, VSD oder PDA ohne Residuen

Mittelgradige Herzfehler (korrigiert oder unkorrigiert in alphabetischer Reihenfolge):

- Anomale Pulmonalvenenmündung (partial oder komplett) = PAPVC oder TAPVC
- Anomaler Koronararterienabgang aus der PA
- Anomaler Koronararterienabgang aus dem gegenüberliegenden Sinus
- Aortenstenose, sub- oder supra-valvulär
- AVSD, partiell oder komplett, inklusive Primum-ASD (ohne Pulmonalgefäßveränderung)
- ASD *secundum*, mittelgradig oder groß unkorrigiert (ohne Pulmonalgefäßveränderung)
- *Coarctatio aortae* (Aortenisthmusstenose)
- Double chambered right ventricle
- Ebstein Anomalie
- Fallot'sche Tetralogie
- Marfan-Syndrom oder HTAD, Turner-Syndrom
- PDA, mittelgradig oder groß unkorrigiert (ohne Pulmonalgefäßveränderung)
- Periphere Pulmonalstenose
- Sinus-valsava-Aneurysma/Fistel
- Sinus-venosus-Defekt
- Transposition der großen Arterien nach arterieller Switch-Operation
- VSD mit assoziierten Abnormalitäten (ohne Pulmonalgefäßveränderung) und/oder mittelgradigem oder großem Shunt

Komplexe Herzfehler (korrigiert oder unkorrigiert in alphabetischer Reihenfolge):

- Alle AHF (korrigiert oder unkorrigiert) mit Pulmonalgefäßveränderung (inklusive Eisenmenger-Syndrom)
- Alle zyanotische AHF (unoperiert oder palliiert)
- Double-outlet-Ventricle
- Fontan-Zirkulation
- Unterbrochener Aortenbogen
- Pulmonalatresie (alle Variationen)
- Transposition der großen Arterien (außer Patienten mit arterieller Switch-Operation)
- Univentrikuläres Herz (inklusive Double inlet left/right ventricle, Trikuspidal-/Mitralatresie, hypoplastisches Linksherz-Syndrom, jede andere anatomische Variante mit funktionellem Single ventricle)
- *Truncus arteriosus*
- Weitere komplexe Abnormalitäten der AV- oder VA-Konnektion (z. B.: Heterotaxie-Syndrom, „Crisscross“-Herz, Ventrikelinversion)

AHF: Angeborener Herzfehler; ASD: Atriumseptumdefekt = Vorhofseptumdefekt; AV: atrioventrikulär; AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt; CoA = *Coarctatio aortae* = Aortenisthmusstenose; HTAD: heritable thoracic aortic disease; LV: Linker Ventrikel; PA: Pulmonalarterie; PAH: Pulmonal-arterielle Hypertonie; PAP: Pulmonalarterieller Druck; PAPVC: partial anomalous pulmonary venous connection; PDA: Persistierender (patent) Ductus arteriosus; PH: Pulmonalhypertonie; RVOT: Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion; TAPVC = total anomalous pulmonary venous connection; VA: ventrikuloarteriell; VSD = Ventrikelseptumdefekt

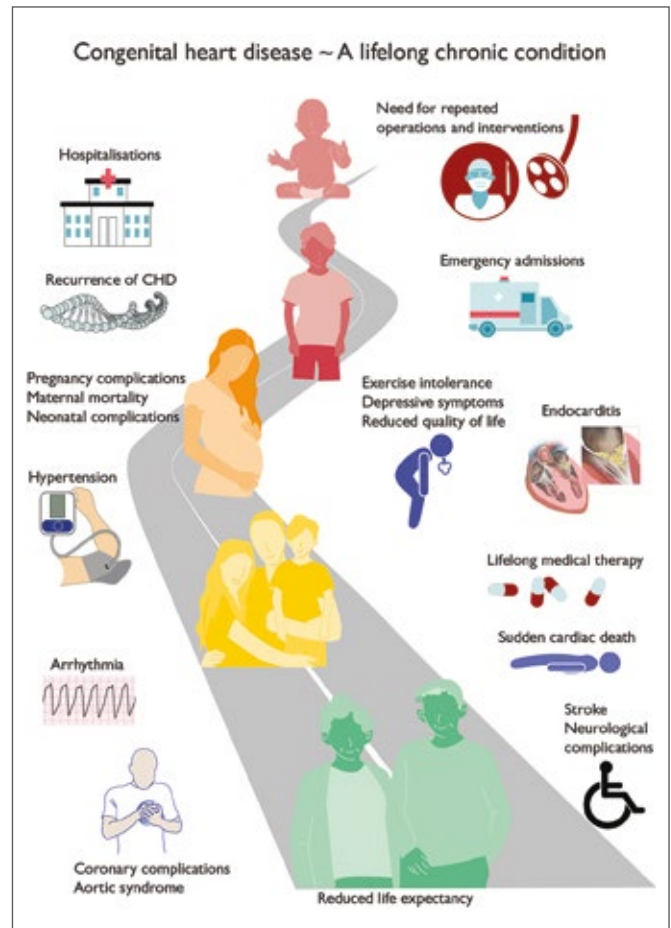


Abbildung 1: Angeborener Herzfehler – eine lebenslange chronische Erkrankung. (Nachdruck aus [1] – mit Genehmigung der Oxford University Press.)

Gerade die Transition der Adoleszenten in ein EMAH-Zentrum bedarf eines Teams mit spezialisierten Pflegepersonen, Psychologen und Sozialarbeitern, da neben den medizinischen Fragestellungen unter anderem Ängste, Depressionen oder Coping-Probleme bei diesen Patienten bekannte Belange darstellen.

Daher wird empfohlen, dass alle erwachsenen Patienten mit AHF in einem EMAH-Zentrum vorgestellt werden, damit für jeden Patienten individuell die geeignete Versorgungsebene und die Kontrollintervalle festgelegt werden.

■ Diagnostisches Work-up

Die häufigsten Symptome, die EMAH-Patienten angeben, sind Leistungseinschränkung und Palpitationen. Die selbstgeschätzte körperliche Leistungsfähigkeit (LF) korreliert schlecht mit der objektiven Messung der LF. Der kardiopulmonale Belastungstest (cardiopulmonary exercise testing = CPET) hat zur Objektivierung der Beurteilung einer Leistungseinschränkung an Bedeutung gewonnen. Der 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test = 6MWT) findet vor allem bei Patienten mit PAH seine Verwendung.

In den unterschiedlichen Biomarkerklassen wurde von den Neurohormonen die natriuretischen Peptide BNP und NT-pro-BNP am besten untersucht. Sie spielen in der Beurteilung einer Herzinsuffizienz bei diesem Kollektiv eine untergeordnete Rolle, da die Cut-Off-Variabilität von dem zugrunde lie-

genden Herzfehler und der Art der Korrektur abhängen. Am aussagekräftigsten sind die Werte der natriuretischen Peptide bei Patienten mit biventrikulärer Zirkulation, am wenigsten aussagekräftig bei Patienten mit einer Fontan-Zirkulation.

In der nicht-invasiven Bildgebung spielen die routinemäßige transthorakale Echokardiographie als First-line-Modalität, die kardiovaskuläre Magnetresonananz (cardiovascular magnetic resonance = CMR) und die kardiovaskuläre Computertomographie (CCT) eine bedeutende Rolle. Dazu bedarf es eines Mitarbeiterstabes mit ausreichender Expertise in der Durchführung und Beurteilung der Bildgebung bei EMAH-Patienten.

Die invasive Untersuchung mittels Herzkatheter ist für spezifische anatomische und hämodynamische Fragestellung vorgesehen.

■ Therapeutische Überlegungen

Herzinsuffizienz (HI)

Herzinsuffizienz betrifft 20–50 % der EMAH und ist deren Haupttodesursache. Der Schlüssel in der EMAH-Behandlung besteht daher in der HI-Prävention, dazu bedarf es eines systematischen Follow-up in EMAH-Zentren, um zeitgerechte Interventionen zu ermöglichen.

Bei einer biventrikulären Kreislaufzirkulation kann der Standard der HI-Behandlungsschemata für die EMAH-Patienten mit einem System-LV extrapoliert und auch für Patienten mit einem System-RV angewandt werden, obwohl es unklar ist, ob dadurch ein Nutzen erwartet werden kann. Die Pathophysiologie von Patienten nach einer arteriellen Switch-Operation und vor allem jene mit einem univentrikulären Herzen und Fontan-Palliation weichen von einer „regulären Zirkulation“ sehr deutlich ab, so dass eine Standard-HI-Therapie nur sehr umsichtig angewandt werden sollte.

Arrhythmien und Sudden cardiac death (SCD)

Bei EMAH-Patienten kann das gesamte Spektrum von Arrhythmien erwartet werden. Diese sind entweder durch die Malformation selbst oder durch den Zeitpunkt und die Art der Intervention bedingt. Rechtsatriale Inzisionen führen vor allem zu einer hohen Prävalenz von atrialen Tachykardien (siehe Tab. 7 der Guidelines).

Obwohl die Inzidenz für eine SCD in der EMA-Population relativ gering ist (< 0,1 %/Jahr), gibt es Patienten, wie jene nach einer arteriellen Switch-Operation, Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie oder einer Ebstein-Anomalie, die ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen. Dennoch bleibt es herausfordernd, jenen Patienten mit einem erhöhten SCD-Risiko zu identifizieren.

Die ICD-Implantation zur Primär- und Sekundprävention bei Patienten mit biventrikulärer Physiologie und LV-Systemventrikel erfolgt nach den diesbezüglichen Standardkriterien.

Pulmonale Hypertonie (PH)

PH stellt einen bedeutenden prognostischen Faktor bei Patienten mit AHF dar, der besonders bei einem Schwangerschaftswunsch oder vor einem operativen Eingriff beachtet werden

muss. Die erfolgreiche Betreuung von EMAH-Patienten mit PH benötigt die Anbindung an ein Zentrum mit multidisziplinärem Managementteam.

Betreuung von zyanotischen Patienten

Eine Zyanose ist durch einen Rechts-Links-Shunt aufgrund einer anatomischen Kommunikation des System- und Pulmonalkreislaufes auf atrialer (prätrikuspidaler), ventrikulärer oder arterieller (posttrikuspidaler) Ebene bedingt. Diese Patienten präsentieren sich als sehr heterogene Gruppe, bedingt durch die zugrunde liegende Anatomie und Pathophysiologie:

- normaler oder restriktiver pulmonaler Blutfluss und Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) oder
- erhöhter pulmonaler Blutfluss ohne Obstruktion des RVOT, die zu einer PAH und einem Eisenmenger-Syndrom führen können.

Adaptive Mechanismen, wie eine sekundäre Erythrozytose, um den Sauerstofftransport zu erhöhen, implizieren Konsequenzen für das gesamte Organsystem und stellen somit eine Multisystemerkrankung dar. Daraus resultiert ein erhöhtes Risiko sowohl für Blutungen als auch für thromboembolische Komplikationen.

Regelmäßige Phlebotomien („Aderlässe“) sollen wegen der daraus resultierenden Eisenmangelanämie sowie vermehrten zerebrovaskulären Komplikationen vermieden werden und sind nur bei Patienten mit mittelgradig/komplexen Hyperviskositäts-Syndromen indiziert (bezüglich möglicher Risikoreduktionsstrategien siehe Tab. 9 der Guidelines).

■ Zusätzlich Überlegungen

Körperliche Aktivitäten und Sport

Empfehlungen für körperliche Aktivitäten und Sportausübung müssen auf dem zugrunde liegenden Herzfehler, den möglichen Komplikationen und dem Fitnesslevel nach einem CPET basieren. Im Allgemeinen waren die betreuenden Ärzte bisher mit diesbezüglichen Empfehlungen überprotektiv. Die meisten EMAH-Patienten können ohne erhöhtes Risiko regelmäßig körperlich aktiv sein, lediglich jene mit einer Systemventrikeldysfunktion oder -obstruktion, einer Aortendilatation, mit hämodynamisch signifikanten Arrhythmien und PH erfordern erhöhte Aufmerksamkeit.

Schwangerschaft, Kontrazeption und genetische Beratung

Sexualität ist ein wichtiges Element der Lebensqualität und soll in der Beratung aktiv angesprochen werden. Die meisten EMAH-Patientinnen tolerieren eine Schwangerschaft problemlos, jene mit einem komplexen AHF haben ein erhöhtes maternales und fetales Risiko. Die Risikoabschätzung soll individualisiert erfolgen und auf der modifizierten WHO-Klassifikation basieren (siehe Tab. 10 der Guidelines).

Der funktionelle Status vor einer Schwangerschaft, die Ventrikelfunktion, der Schweregrad des Herzfehlers und vorangegangene kardiale Ereignisse sind prognostisch bedeutsam. Ein CPET vor einer Schwangerschaft kann bei der Einschätzung des maternalen und fetalen Risikos hilfreich sein. Die mater-

nale Mortalität beträgt 0–1 % und Herzinsuffizienz kompliziert die Schwangerschaft bei 11 % der Frauen, wobei jene mit einer PAH das höchste Risiko aufweisen. Zyanose stellt einen signifikanten Risikofaktor für den Fötus dar, insbesondere, wenn die periphere Sauerstoffsättigung < 85 % beträgt, ist die Lebendgeburtsrate sehr gering (< 12 %).

Kontrazeption sollte zeitgerecht diskutiert werden und dabei die Effektivität und Sicherheit der Methoden beachtet werden. Kombinierte orale Kontrazeptionspräparate sind sehr wirksam (99,9 %), sollten aber bei Patientinnen mit einem erhöhten thrombotischen Risiko (Zyanose, Fontan-Physiologie, mechanischer Klappenersatz, PAH, vorangegangenes thromboembolisches Ereignis) vermieden werden.

Künstliche Befruchtungen oder assistierte Reproduktionsmethoden wie zum Beispiel die In-vitro-Fertilisation (IVF) erhöhen das Schwangerschaftsrisiko. Die Superovulation selbst ist prothrombotisch und kann durch ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom verkompliziert werden.

Frauen in der modifizierten WHO-Klassifikationsklasse IV soll von einer Schwangerschaft oder Fertilitätsbehandlung abgeraten werden.

Ältere EMAH, intensivierte Versorgung = Advance Care Planning (ACP) und End-of-life-Care/Versorgung

Ausgehend von der Tatsache, dass heutzutage ungefähr 90 % der Patienten mit leichten, 75 % mit mittelgradigen und 40 % mit komplexen Herzfehlern das 60. Lebensjahr erreichen, ist mit einem weiteren Anstieg in den kommenden Dekaden zu rechnen. Diese älteren Patienten sind durch vermehrte Komorbiditäten und altersinhärente Veränderungen wie zum Beispiel Arrhythmien (vor allem Vorhofflimmern), Immobilität, kognitive Defizite oder veränderte psychosoziale Profile charakterisiert. Darüberhinaus wünschen sich die meisten Patienten, unabhängig von der Komplexität ihres Herzfehlers, ein Gespräch in Bezug auf die Lebenserwartung, bevor sie mit einer lebensbedrohlichen Situation konfrontiert sind. Die zeitgerechte Diskussion über eine intensivierte Versorgung gehört zu einer der schwierigsten Situationen in einer patientenorientierten gesamtheitlichen Betreuung.

ACP wird selten von Patienten direkt angesprochen, die meisten erwarten dies von dem betreuenden Team. Die Inhalte der ACP-Gespräche sind initial auf die Behandlungswünsche des Patienten fokussiert. Kommt es zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes, ist eine holistische Erhebung derselben in Bezug auf Therapieoptionen, wie zum Beispiel intensivmedizinische Maßnahmen oder ICD-Implantation, notwendig. Selbstverständlich werden alle krankheitsbezogenen medizinischen Therapien in der ACP- als auch in der End-of-Life-Phase entsprechend den Patientenwünschen und -zielen umgesetzt. Da sich deren Präferenzen in diesem oft jahrelangen Zeitraum ändern können, bedarf es auch deren periodischer Reevaluation. Familienangehörige oder Bezugspersonen sollten in alle Phasen involviert sein.

■ Schlussbemerkung

Bezüglich der detaillierten Empfehlung der einzelnen Vitien wird auf die Guidelines verwiesen. Betont sei jedoch nochmals, dass die Betreuung von EMAH-Patienten zumeist durch ein multidisziplinäres Team gemeinsam mit kardiologischen Pädiatern, AHF-spezialisierten Herzchirurgen und Anästhesisten, PAH-, Herzinsuffizienz-, Transplantations-Spezialisten, Interventionisten und invasiven Rhythmologen, Radiologen, Geburtshelfern, Psychologen, Sozialarbeitern in einem EMAH-Zentrum erfolgen soll.

Literatur:

1. Baumgartner H, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2021; 42: 563–645.

Korrespondenzadresse:

Ass. Prof. Dr. med. univ. Harald Gabriel
 Leiter der Ambulanz für Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Erwachsenenalter
 Universitätsklinikum AKH Wien/Medizinische Universität Wien
 Universitätsklinik für Innere Medizin 2
 Klinische Abteilung für Kardiologie
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: harald.gabriel@meduniwien.ac.at

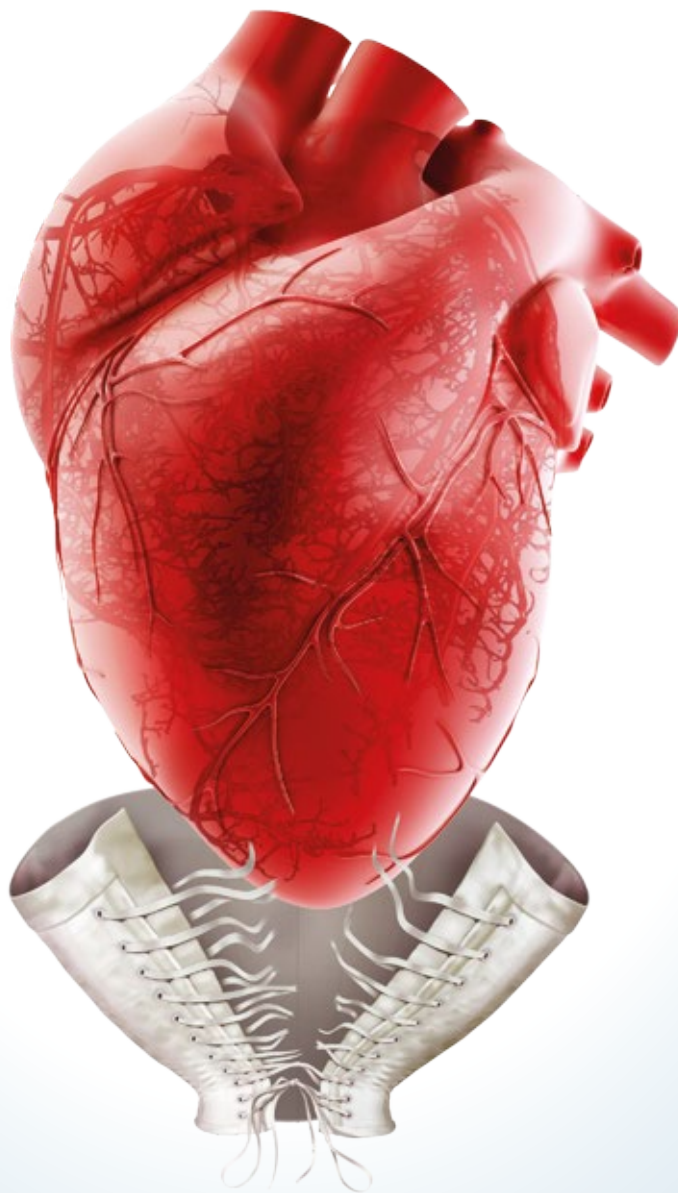
Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inset

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

Tiefenentspannung fürs Herz. Ranexa®

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

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



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

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

³ Fachinformation Ranexa®

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

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

Aktuelle Studien vorgestellt durch das Editorial-Board

TCT-Connect 2020

S. Harb

Mehr als 10.000 interventionelle Kardiologen aus der ganzen Welt treffen sich einmal im Jahr in den Vereinigten Staaten am TCT-Kongress, um die Ergebnisse der aktuellsten Studien zu diskutieren und sich mit den neuesten Techniken der Intervention am Herzen vertraut zu machen. Aufgrund der aktuellen Pandemie konnte dieses Treffen 2020 nicht stattfinden, wurde jedoch durch eine mehrtägige Online-Veranstaltung namens „TCT-Connect“ (<https://tctconnect.com>) ersetzt.



S. Harb

Eine Fülle von neuen Studien wurde präsentiert. Einige davon haben mein besonderes Interesse geweckt, daher fasse ich ihre Grundaussagen hier zusammen:

■ PROSPECT II

PROSPECT II ist eine Studie über den natürlichen Verlauf der Koronarerkrankung. Mittels infrarotnaher Spektroskopie in Verbindung mit intravaskulärem Ultraschall wurde bei 898 Patienten mit akutem Herzinfarkt nach Versorgung der infarktbezogenen Arterie im gesamten Koronargeäßsystem des Patienten weitere vulnerable Läsionen, die den Blutfluss noch nicht limitierten, gesucht und dokumentiert.

Im Rahmen der Substudie PROSPECT-ABSORB wurden 182 Patienten aus PROSPECT II in zwei Gruppen randomisiert: Beide erhielten die optimale medikamentöse Therapie, in einer davon wurde eine vulnerable Läsion mit einem inzwischen nicht mehr verwendeten resorbierbaren Polylactidscaffold (ABSORB) gestützt, in der Sham-Kontrollgruppe jedoch nicht. Nach zwei Jahren wurden die Koronararterien mit intravaskulärer Bildgebung dargestellt und vermessen. Es zeigte sich bei den mit Scaffolds behandelten Läsionen eine signifikant größere Querschnittsfläche. Ob dadurch weniger koronare Ereignisse auftreten, war aufgrund der zu geringen Fallzahl und der kurzen Beobachtungszeit nicht bestimmbar. Das ABSORB-Scaffold ist wegen zu hoher Rate später Stentthrombosen vom Markt genommen worden.

Immerhin ist das der erste randomisierte Vergleich von zusätzlichem prophylaktischem Stenting vulnerabler Läsionen mit optimaler medikamentöser Behandlung. Sollte sich in größeren Studien herausstellen, dass vorsorgliches Stenting instabiler lipidgefüllter Stenosen einen Überlebensvorteil bringt, böte sich die koronare Computertomographie an, solche lipidbeladenen „mixed plaques“ nichtinvasiv zu identifizieren.

■ FORECAST

Apropos Computertomographie: In der britischen Multicenterstudie FORECAST wurde an 1400 Patienten mit stabiler Angina pectoris gezeigt, dass durch ein Koronar-CT in Verbindung mit

der CT-FFR bei 22 % dieser Patienten auf eine Abklärung durch Koronarangiographie verzichtet werden konnte. Aus den identen MACCE-Raten kann man schließen, dass die invasive Abklärung mittels Koronarangiographie für die Patienten nicht gefährlich war. Für verschlossene Koronararterien und deren Kollateralkreisläufe ist die CT-FFR nicht anwendbar. Da die teure Berechnung der CT-FFR derzeit nur in leistungsfähigen Rechenzentren in Kalifornien erfolgt und die Firma Heartflow ihren komplexen Algorithmus nicht publiziert [1], und da in der Nicht-

CT-FFR-Gruppe deutlich mehr Ergometrien, Szintigraphien und Stressechos durchgeführt wurden, waren die Gesamtkosten der nichtinvasiven Abklärung nicht geringer. An einfacheren Berechnungsmethoden, die auch auf Standardcomputern durchführbar sein sollen, wird von anderen Firmen gearbeitet.

■ XIENCE 90/28

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko hat XIENCE 90/28 gezeigt, dass bereits nach einem (n = 1605, XIENCE 28) bis drei Monaten (n = 2047, XIENCE 90) nach Implantation medikamentenbeschichteter XIENCE-Stents auf Monotherapie mit ASS allein reduziert werden konnte. Voraussetzung für den Einschluss war die konsequente Einnahme der doppelten Plättchenhemmungstherapie seit der PCI und dass weder Stentthrombose, Herzinfarkt oder Schlaganfall aufgetreten noch eine weitere Koronarintervention nötig gewesen war.

Die Stentthromboserate blieb mit 0,2–0,3 % vom dritten bis zum zwölften Monat sehr niedrig, die statistische Aussagekraft war für dieses Ereignis jedoch nicht ausreichend.

Das Blutungsrisiko ließ sich wie erwartet deutlich senken. Verglichen wurde gegen 8061 Patienten aus der von 2008–2011 in den USA durchgeführten XIENCE-V-Studie.

■ SCOPE II

Zwei selbstexpandierende Prothesen zur interventionellen Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose wurden in SCOPE II verglichen. Nach einem Jahr zeigte sich, dass in der Gruppe mit der Corevalve-Evolut-Prothese der kombinierte Endpunkt Tod und Schlaganfall seltener auftrat, die ACURATE-neo-Prothese hingegen seltener eine Schrittmacherimplantation erforderte und öfter paravalvuläre Lecks zeigte. Die ACURATE-neo-Prothese hatte schon in SCOPE I gegen die ballonexpandierende SAPIEN-3-Prothese nicht überzeugt. Nun kommt als modifizierte Version die ACURATE neo2 auf den Markt. Diese Bereitschaft der Industrie zu Head-to-head-Vergleichen und zügigen Weiterentwicklung der teuren Aortenklappenprothesen ist wohl ein Zeichen, dass eine Vergrößerung dieses Marktes erwartet wird.

Abgesehen von SCOPE II wurde am TCT-Connect auch das Prinzip des „Unloading“ bei der Therapie der Aortenklappenstenose diskutiert: Es ist bekannt, dass bereits mittelgradige Stenosen durch jahrelange Druckbelastung zu irreversiblen strukturellen Schäden des Herzens wie Hypertrophie und verminderter Compliance führen. Damit stellt sich die Frage, ob eine frühere Entlastung des Ventrikels mittels verfeinerter TAVI-Prothesen indiziert sein wird. Studien in diese Richtung sind im Gange.

■ DISRUPT CAD III

Weitere Verbesserungen der Ergebnisse von Koronarinterventionen sind zu erwarten, wenn man wie in DISRUPT CAD III verkalkte Plaque mit intrakoronarer Lithotripsie so auflockert, dass sich die zarten Stents mit geringem Ballondruck voll entfalten lassen und der Blutstrom im Gefäß danach möglichst frei von Turbulenzen mit gleichmäßiger Verteilung der schützenden Scherkräfte an der Gefäßwand erfolgt.

Trotz der hohen Effizienz der Stosswellen zeigten sich keine Perforationen und keine Embolisationen.

Da der Umgang mit „ShockWave“-Ballonen leicht zu erlernen ist, konnten die guten Ergebnisse in dieser multizentrischen Single-arm-Studie erreicht werden, obwohl die teilnehmenden Zentren noch wenig Erfahrung damit hatten und jeweils nur einen Fall einschlossen. Jetzt sind wir auf Vergleichsstudien mit etablierten Methoden der Plaquemodifikation gespannt und warten auf Langzeitergebnisse.

■ VOYAGER PAD

In VOYAGER PAD wurde bei 6564 stabilen Patienten mit hohem vaskulärem Risiko nach Revaskularisation hochgradig stenosierter oder verschlossener Extremitätenarterien die Rolle der

additiven NOAK-Therapie untersucht. Der Arm mit ASS plus $2 \times 2,5$ mg Rivaroxaban/Tag konnte wirksamer als ASS allein Rezidive von Extremitätenischämien verhindern. Patienten mit hohem Blutungsrisiko waren ausgeschlossen. Signifikant mehr schwere Blutungen nach der TIMI-Klassifikation traten dabei nicht auf, damit ergab sich netto ein Benefit für die Patienten.

■ Win-Ratio

Das ist keine Studie, sondern eine neue statistische Methode, kombinierte Endpunkte nach Bedeutsamkeit zu reihen und dabei nicht nur den zeitlich ersten zu berücksichtigen. Die Endpunkte können nicht nur dichotome Ereignisse wie Tod oder Schlaganfall, sondern auch quantitative Angaben wie Laborwerte und Scores von Fragebögen enthalten. Durch die paarweise Zuordnung aller Patienten zu „Sieg oder Niederlage“ in Bezug auf diese Kriterien lässt sich eine Win-Ratio ermitteln, die mehr über den Benefit einer studierten Therapieoption aussagen soll als ein bloßer p-Wert.

Weitere Informationen zu diesen und vielen anderen Studien kann man sich bequem zu Hause kostenlos auf der Website der Cardiovascular Research Foundation nach Registrierung unter dem Link <https://www.crf.org/login-tctconnect2020-registration> gönnen.

Literatur:

1. Gutberlet M, Kriehoff C, Gohmann R. Werden die Karten der CT-Koronarangiographie mit der FFRCT neu gemischt? Herz 2020; 45: 431–40.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Stefan Harb
Universitätsklinik für Innere Medizin
Universitätsklinik Graz
A-8010 Graz Auenbruggerplatz 15
E-Mail: stefan.harb@medunigraz.at

Übersicht

Studie	Fakt	Hoffnung
PROSPECT II	Stenting vulnerabler mittelgradiger Stenosen führt nach 2 Jahren zu größerem Gefäßlumen	Gezielte interventionelle Prophylaxe von Plaquerupturen
FORECAST	CT plus CT-FFR erspart bei stabiler Angina pectoris in 22 % die Koronarangiographie	Weniger invasive Abklärung des chronischen Koronarsyndroms
XIENCE 90/28	Reduktion der DAPT nach DES von 12 auf 1–3 Monate	Weniger Blutungskomplikationen nach interventioneller Therapie
SCOPE II	Weniger Tod + Insult 1 Jahr nach TAVI mit COREVALVE EVOLUT versus ACURATE-neo-Prothese	Optimierung von TAVI-Prothesen zur effizienteren Therapie der Aortenklappenstenose
DISRUPT CAD III	Intrakoronare Lithotripsie zeigt keine Perforationen oder Embolien und ist leicht zu lernen	Weniger Interventionsrisiko und bessere PCI-Ergebnisse in kalzifizierten Koronarstenosen
VOYAGER PAD	Zusätzlich $2 \times 2,5$ mg Rivaroxaban nach interventioneller Therapie der PAVK senkt vaskuläre Komplikationen	Weniger rezidivierende Extremitätenarterienverschlüsse

Cardiac Contractility Modulation (CCM™)

C. Steinwender, S. Schwarz, C. Reiter, A. Fellner, K. Saleh

Kurzfassung: Die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM™) ist eine Device-basierte (OPTIMIZER®-System) Therapieoption für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (EF 25–45 %), NYHA-Klasse III/IV trotz optimierter medikamentöser Therapie und keiner CRT-Indikation. Gemäß vorhandener Evidenz kann die CCM™ hierbei die Lebensqualität und den Funktionsstatus verbessern. Eine Reduktion von Hospitalisationen und Mortalität ist nur bei bestimmten Patientengruppen (v. a. der mit größerer EF) zu erwarten.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, reduzierte Linksventrikelfunktion, Kardiale Kontraktilitätsmodulation, Gerätetherapie, NYHA-Stadium

Abstracts: Cardiac Contractility Modulation. Cardiac Contractility Modulation (CCM) is a device-based (Optimizer System) therapy option for patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (25–45%) in NYHA class III/IV despite optimized medical therapy and without fulfilling the criteria for cardiac resynchronization therapy (CRT). Published data

provide evidence that CCM improves functional status and quality of life. A reduction in hospitalizations and mortality can only be expected in patients with heart failure but more preserved ejection fraction. *J Kardiologie* 2021; 28 (3–4): 78–82.

Keywords: Heart Failure, reduced left ventricular ejection fraction, Cardiac Contractility Modulation, Device Therapy NYHA class

■ Einleitung

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt in industrialisierten Ländern je nach Definition 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung und > 10 % der Population der Über-70-Jährigen [1–4].

Die jährliche Hospitalisierungsrate von Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt 32–44 %.

Etwa die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose, vor allem durch eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder am plötzlichen Herztod [5].

Gängige Therapieoptionen für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz haben zum Ziel, die Linksventrikelfunktion, Morbidität (Lebensqualität, Belastbarkeit, Hospitalisationen) und Mortalität positiv zu beeinflussen. Zu diesen Optionen gehören neben einer optimierten medikamentösen Therapie je nach Notwendigkeit auch die interventionelle oder operative Revaskularisation und Herzklappentherapie sowie die kardiale Device-Therapie.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei NYHA-II–IV-Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) ≤ 35 % und breiten (>150 ms) QRS-Komplexen Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisationen und die Gesamtmortalität reduzieren kann [6–8].

Etwa 30 % der Patienten mit CRT profitieren allerdings als „non-responder“ nicht von dieser Therapie. Zahlenmäßig noch bedeutsamer ist jedoch die Tatsache, dass etwa 50 % der Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz nicht alle Kriterien für eine CRT erfüllen („non-indication“). Die Gesamtheit dieser Patienten („non-responders“ und „non-indication“) hat gemäß vorliegender Evidenz nur wenige Therapie-Optionen durch (andere) implantierbare kardiale

Devices, um die Lebensqualität zu erhöhen bzw. die Morbidität und eventuell Mortalität zu senken.

Die kardiale Kontraktilitätsmodulation (cardiac contractility modulation, CCM™) ist eine Device-basierte Methode, bei der während der myokardialen Refraktärzeit über Schrittmachersonden hochenergetische Impulse an das rechtsventrikuläre Septum abgegeben werden. Dadurch kommt es sowohl lokal (erhöhter Ca^{++} -Einstrom) als auch fern der Stimulationselektroden (Genexpression, Proteinregulation, Dämpfung des Sympathikotonus) zu einer Steigerung der linksventrikulären Kontraktilität und einem reversen Remodelling ohne Erhöhung des myokardialen O_2 -Verbrauchs.

■ CCM™-Therapie

Die CCM™-Therapie wird mittels des nunmehr in 5. Generation erhältlichen OPTIMIZER® Smart-Systems (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA) vermittelt, das aus einem programmierbaren Impulsgenerator (69 × 47 × 11 mm, Abb. 1) mit transkutan aufladbarem Lithium-Ionen-Akku und 2 herkömmlichen aktiv fixierten ventrikulären Schrittmachersonden besteht. Die ursprünglich für das Timing der Stimulation notwendige zusätzliche Vorhofsonde wird seit der Implementierung neuer Stimulationsalgorithmen so gut wie nicht mehr implantiert. Zum System im weiteren Sinne gehören auch das transkutane Ladegerät (wird dem Patienten mitgegeben; Ladezyklus 1×/Woche für ca. 2 Stunden; etwa 2000 Ladezyklen möglich) und ein an der Klinik verbleibendes Programmiergerät.

Wie in Abbildung 2 zu sehen, wird der in der myokardialen Refraktärphase abgegebene CCM™-Stimulus durch eine programmierbare Anzahl aufeinander folgender Impulse gebildet, die jeweils 2 Phasen mit entgegengesetzter Polarität aufweisen. Es können 1, 2 oder 3 Impulse pro Stimulus programmiert werden, eine Spannung zwischen 4,0 und 7,5 V und eine Dauer der Impuls-Phasen zwischen 5,14 und 6,6 ms. Die Dauer eines gesamten Stimulus beträgt damit etwa 20 ms.

Durch Analyse der wahrgenommenen Herzereignisse bestimmt der OPTIMIZER®, ob CCM™-Stimuli abgegeben werden. Wenn alle Timing-Kriterien erfüllt sind und damit z. B. ventrikuläre Extrasystolen ausgeschlossen werden können, er-

Eingelangt und angenommen am 13.12.2020

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

Korrespondenzadresse: Prim. PD. Dr. Clemens Steinwender, FESC, Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz, Medizinische Fakultät, Johannes Kepler Universität Linz, A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9; E-Mail: clemens.steinwender@kepleruniklinikum.at

folgt die Abgabe von CCM™-Stimuli auf einer „beat-to-beat“-Basis. Obwohl die CCM™-Therapie im Prinzip 24 Stunden möglich wäre, haben die meisten klinischen Studien diese auf 3, 5 oder 7 nicht zusammenhängende Stunden pro Tag begrenzt. Der treibende Faktor für diese reduzierte Dosierung ist die Leistungsfähigkeit des Akkus. Die Hochspannungseinstellung in Kombination mit der langen Dauer des einzelnen Stimulus erfordert wesentlich mehr Energie als herkömmliche Herzschrittmacher oder CRT-Geräte.

Im Laborversuch konnte gezeigt werden, dass die CCM™-Therapie eine Phosphorylierung myokardialer Proteine bewirkt, was sowohl zu einer Steigerung der Kontraktilität als auch einer veränderten Genexpression führt. Dadurch kommt es zu einer teilweisen Korrektur des bei chronischer Herzinsuffizienz aktiven fetalen Genprogramms mit Wiederherstellung des physiologischen adulten Genprogramms, was in besserer Ca^{++} -Homöostase sowie einem geringeren O_2 - und Energieverbrauch als auch einer reduzierten Apoptoserate resultiert. Diese Effekte werden im weiteren Verlauf auch in entfernten Myokardarealen beobachtet, wodurch ein reverses Remodelling begünstigt und eine Erhöhung der Inotropie ohne vermehrtem myokardialen O_2 -Verbrauch gewährleistet wird [9–11].

■ Studienlage

Seit den ersten Publikationen im Jahr 2001 wurden mehr als 60 Studien mit insgesamt mehreren Tausend Patienten mit CCM™-Therapie veröffentlicht. Erwähnt werden sollen hier auch die frühen und wichtigen Beiträge der Wiener Arbeitsgruppe (Prof. H. Schmidinger, Prof. G. Stix, Prof. G. Goliasch) [11–14].

Den ersten „proof-of-concept“ Durchführbarkeits- und Sicherheitsstudien folgte mit der FIX-CHF-3-Studie der Nachweis einer klinischen Verbesserung der CCM™-Patienten und damit die CE-Zulassung [12, 14].

Wesentliche klinische Ergebnisse zur Bewertung von Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit der CCM™-Therapie stammen aus der FIX-HF-4-Studie und der FIX-HF-5-Studienreihe mit mehreren Hundert eingeschlossenen Patienten: die FIX-HF-5-Feasibility-Study (Phase I), die FIX-HF-5-Pivotal-Study (Phase II) und die FIX-HF-5C-Confirmatory-Study [13, 15].

In diesen prospektiven, multizentrischen Studien wurden Patienten mit NYHA-Klasse III/IV, $\text{EF} \leq 35\%$ und schmalem QRS-Komplex zu optimierter medikamentöser Therapie alleine oder mit zusätzlicher CCM™-Therapie randomisiert.

Nachdem sich in der FIX-HF-5-Pivotal-Study zeigte, dass Patienten mit einer $\text{EF} < 25\%$ kaum von der CCM™-Therapie



Abbildung 1: OPTIMIZER®-Smart zur CCM™-Therapie. (Nachdruck mit Genehmigung von Impulse Dynamics.)

profitierten, wurden in der anschließenden FIX-HF-5C-Studie nur Patienten mit NYHA-Klasse III/IV, schmalen QRS-Komplexen und einer EF zwischen 25 % und 45 % inkludiert. Wieder erfolgte eine Randomisierung zu optimierter medikamentöser Therapie oder zusätzlicher CCM™-Therapie. Die Mehrheit der Patienten war in NYHA Klasse III und etwa 2/3 hatten eine ischämische Kardiomyopathie.

Die primären und sekundären Sicherheitsendpunkte (Freiheit von Device- und Implantations-bezogenen Komplikationen, Mortalität, Hospitalisationen, Verschlechterung der Herzinsuffizienz) wurden erreicht.

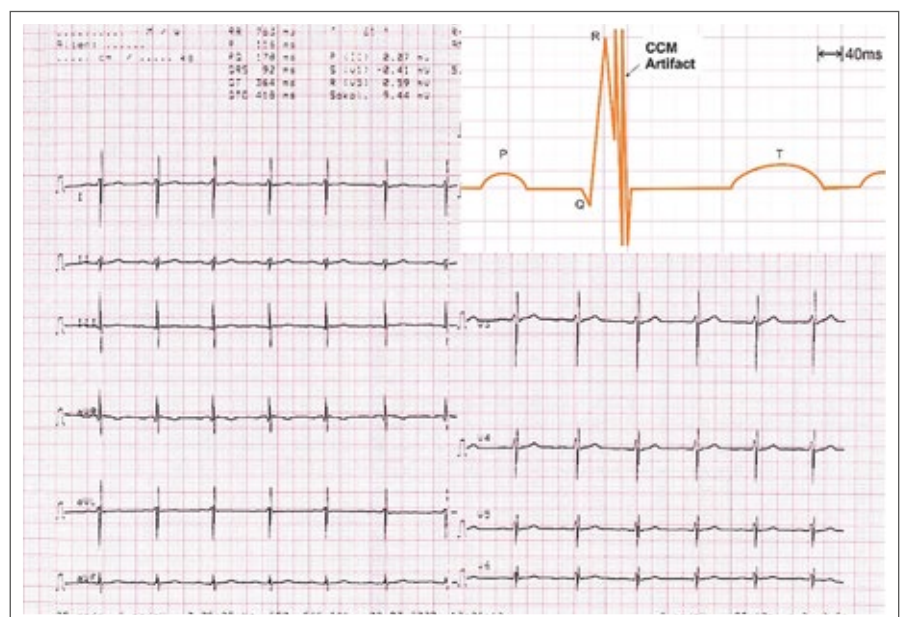


Abbildung 2: EKG eines CCM™-Patienten. CCM™-Artefakte in der zweiten Hälfte der QRS-Komplexe. Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz. (Nachdruck mit Genehmigung von Impulse Dynamics.)

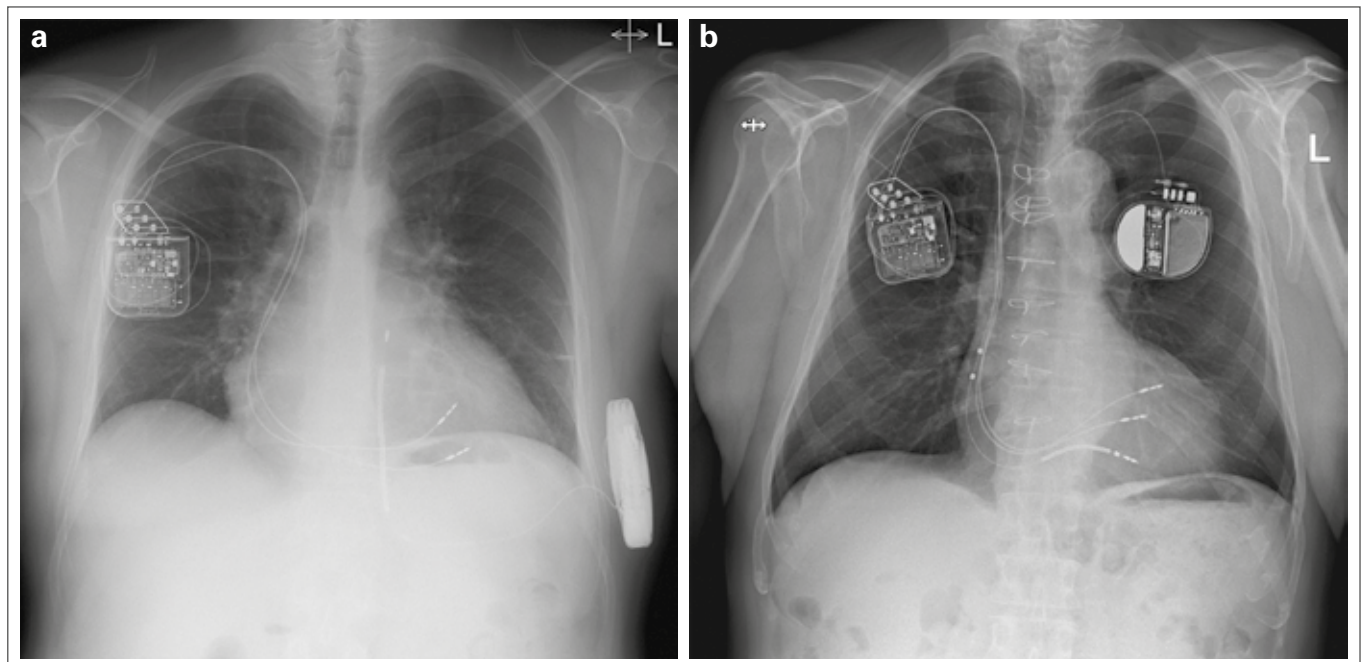


Abbildung 3: (a): CCM™-Patient mit subkutanem ICD (a.p. Thorax-Röntgen); (b): CCM™-Patient mit VDD-ICD (a.p. Thorax-Röntgen). (Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz)

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der mittlere Unterschied in der maximalen O_2 -Aufnahme (peak VO_2) zwischen der CCM™- und der Kontrollgruppe nach 24 Wochen. Dieser zeigte sich in der CCM™-Gruppe verglichen zur Kontrollgruppe signifikant verbessert. Auch die Lebensqualität (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), die Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest und die NYHA-Klasse verbesserten sich in der CCM™-Gruppe im Vergleich signifikant. Auch trat der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisation wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz in der CCM™-Gruppe signifikant seltener auf [16].

Aufgrund dieser Studienergebnisse verlieh die FDA schon 2015 (2018 verlängert) der CCM™-Therapie den Status einer „breakthrough device therapy“, da diese eine Option für Patienten darstellt, die ansonsten wenige weitere Therapiemöglichkeiten haben [17].

Die Autoren der ESC-Guidelines zur Behandlung der Herzinsuffizienz (2016) empfehlen die CCM™-Therapie für ausgewählte Patienten und weisen ebenso wie eine Meta-Analyse aller randomisierter CCM™-Studien (2019) darauf hin, dass bzgl. der Beeinflussung von Mortalität und Morbidität noch Langzeit-Studiendaten erforderlich sind, um eine breite therapeutische Anwendung zu unterstützen [18, 19].

■ Indikationen zur CCM™-Therapie

Laut offiziellen Angaben von FDA und Hersteller [17, 20] ist das OPTIMIZER®-System für die Behandlung von Herzinsuffizienz-Patienten mit NYHA-Klasse III oder ambulante Klasse IV indiziert, die trotz optimierter medizinischer Therapie symptomatisch bleiben, eine EF zwischen 25 % und 45 % aufweisen und nicht für eine CRT geeignet sind, um die Lebensqualität und den Funktionsstatus zu verbessern. Aus klinischer Sicht ergeben sich folgende mögliche Indikations-Szenarien bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

- EF $\leq$ 35 % und schmaler QRS: ICD + CCM™
- EF > 35 %: CCM™ alleine (vor allem bei schmalem QRS)
- EF $\leq$ 35 % bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie und schmalem QRS: CCM™
- EF $\leq$ 45 % bei CRT non response: CRT-P/D + CCM™

Die Indikation sind sicherlich am häufigsten in der zuoberst genannten Gruppe zu stellen. Hierfür eignet sich insbesondere die Kombination mit einem subkutanen ICD oder möglichst wenig transvenösen intrakardialen Sonden (Abb. 3a und 3b).

Bei Patienten mit einer EF zwischen 36 und 45 % gibt es aus Studienperspektive die Möglichkeit einer „stand alone“ CCM™-Therapie (Abb. 4), die – den Ergebnissen des DANISH-Trials folgend – theoretisch auch bei älteren Patienten mit einer EF $\leq$ 45 % infolge nicht-ischämischer Kardiomyopathie besteht, da in dieser Studie Patienten mit einem Alter über 59 Jahren nicht von einem ICD profitierten [21].

Sowohl in Anbetracht der geringeren Evidenz als auch der großen Anzahl an transvenösen intrakardialen Sonden ist die CCM™-Therapie bei CRT-Non-Response (Abb. 5) aus unserer Sicht eher zurückhaltend zu stellen, da das Risiko für Device-bezogene Komplikationen inklusive Infektion mit der Anzahl der implantierten Sonden korreliert [22, 23].

■ Implantation und Device-spezifische Besonderheiten

Die Implantation des OPTIMIZER®-Smart unterscheidet sich technisch nicht von der Implantation eines herkömmlichen Schrittmachersystems. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch in der Anordnung der Sonden. Für die regelrechte Funktion des OPTIMIZER®-Smart ist einerseits die Implantation von 2 rechtsventrikulären Sonden in einem Abstand von zumindest 2 cm erforderlich, andererseits kann dafür meist auf die Implantation einer Vorhofsonde verzichtet werden.

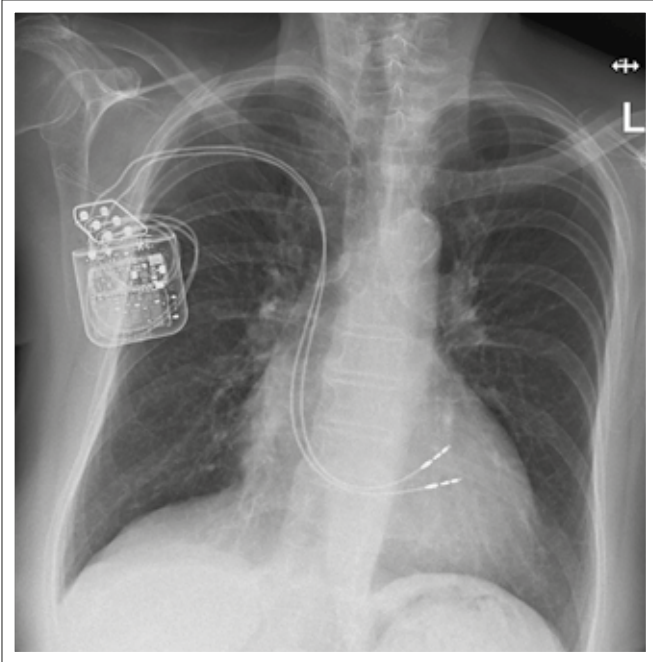


Abbildung 4: „Stand alone“-CCM™-Patientin. (a.p. Thorax-Röntgen). (Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz)

Die von der intrinsischen (oder auch stimulierten) Erregungsausbreitung weiter entfernte Elektrode („Local Sense“-Elektrode) dient zur Bestätigung der erwarteten Erregungsausbreitung und soll eine Stimulation bei ventrikulären Extrasystolen verhindern. Während für die Therapieabgabe ein korrektes Sensing beider Elektroden Voraussetzung ist, kann die Impulsabgabe über beide oder auch nur eine der beiden Elektroden angewählt werden. Dies ist insofern von praktischer Bedeutung, als der doppelt biphasische elektrische Impuls des OPTIMIZER®-Smart zu unangenehmen thorakalen Sensationen führen kann, für die aufgrund der anatomischen Nahebeziehung eine ungewollte Stimulation der anterioren Zwischenrippenmuskulatur verantwortlich gemacht wird. Sollten solche thorakalen Sensationen auftreten, was in der Praxis etwa einen von zehn Patienten betrifft, kann die verantwortliche Elektrode identifiziert und deren Stimulation deaktiviert werden. Optional kann auch die Höhe des Outputs reduziert werden.

Bei Patienten mit bereits implantiertem ICD ist während der Implantation ein Crosstalk-Test obligat, um inadäquate Therapieabgaben durch ein Double Counting des CCM™-Stimulus zu verhindern. Dies lässt sich üblicherweise durch Anpassung von Blanking- oder Refraktärperioden und durch Speichern neuer QRS-Templates bewerkstelligen.

Die CCM™-Implantation als On-top-Therapie bei CRT-Non-Response ist technisch ebenso möglich, aufgrund der Komplexität der Programmierung und zur Erzielung eines optimalen Resultates empfiehlt sich auch in dieser Situation technischer Support während der Implantation [22].

Bei Herzfrequenzen > 110/Minute wird die Therapieabgabe durch den OPTIMIZER®-Smart inhibiert, wodurch sich der therapeutische Effekt entsprechend reduzieren kann. Dies kann insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern und Neigung zu tachykarder Überleitung relevant sein, weshalb hier auf eine adäquate medikamentöse Frequenzkontrolle zu achten ist.

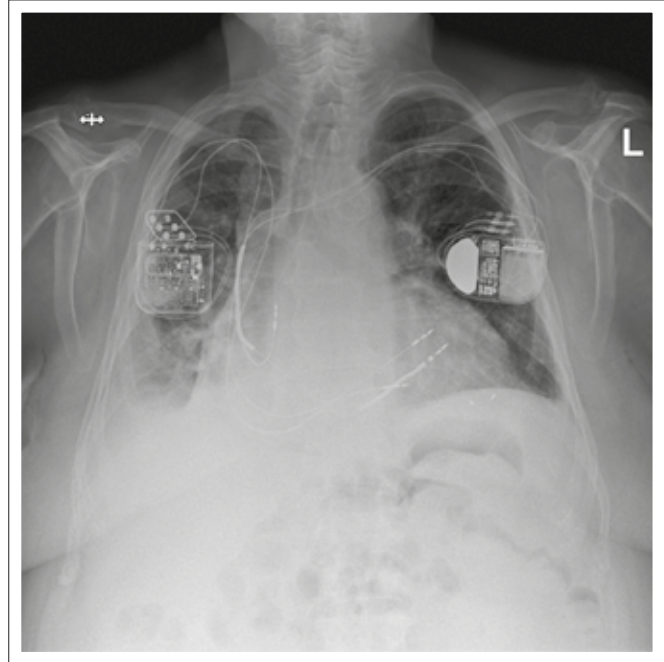


Abbildung 5: CCM™-Patient mit CRT-D (a.p. Thorax-Röntgen). (Quelle: Kepler Universitätsklinikum Linz)

Sollte ein CCM™-Patient unbeabsichtigt in ein Magnetfeld geraten, kann dies eine dauerhafte Deaktivierung des Devices zur Folge haben. Nach Auftreten einer hieraus resultierenden Fehlermeldung am Ladegerät kann eine Reaktivierung des Devices nur mittels Programmiergerät in der Schrittmacherambulanz erfolgen. Überdies besteht für die aktuelle Device-Generation (OPTIMIZER®-Smart) noch keine MR-Tauglichkeit, was mit Einführung der nächsten Generation der Vergangenheit angehört wird.

■ Eigene Erfahrungen

Seit Dezember 2017 wurden an unserer Klinik 16 Patienten mit CCM™-Therapie behandelt. Von den 16 Patienten werden derzeit noch 10 über unsere Device-Ambulanz nachgesorgt, 2 wurden in der Zwischenzeit herztransplantiert und 4 sind verstorben. Von den 4 verstorbenen Patienten stand ein Patient nach abgeschlossener HTX-Evaluierung kurz vor der Listung, ein anderer Patient hat die HTX-Evaluierung im Vorfeld abgelehnt.

Nur eine von 16 Patienten war weiblich, das mittlere Alter betrug 65 Jahre und die mittlere EF 26 %. Sechs Patienten hatten als Grunderkrankung eine ischämische und 10 eine nicht-ischämische Kardiomyopathie. Zum Zeitpunkt der Implantation befanden sich 7 Patienten im (vorübergehend gebesserten) NYHA-Stadium II und 9 Patienten im NYHA-Stadium III, kein Patient war im NYHA-Stadium IV. Zwölf Patienten waren bereits mit einem ICD versorgt, ein Patient mit einem CRT-D-System und nur bei 2 Patienten war die OPTIMIZER®-Implantation primär als Stand-alone-Device-Therapie geplant. Bei einem Patienten war ursprünglich die Implantation eines CRT-P-Systems vorgesehen, dieses Konzept musste jedoch aufgrund einer Fehlmündung sämtlicher Herzvenen in den linken Vorhof verlassen und die CCM™ als alternatives Behandlungskonzept gewählt werden.

Von jenen Patienten, die das 6-Monats-Follow-up absolviert haben, war die eine Hälfte klinisch um ein NYHA-Stadium gebessert, die andere unverändert.

Bei der bereits oben erwähnten mittleren EF von 26 % hatten 9 Patienten eine EF von < 25 % und nur 3 eine EF von ≥ 35 %. Die vorhandenen Daten, dass Patienten mit einer EF < 25 % ein geringeres Ansprechen zeigen als mit einer EF ≥ 25 %, und jene mit einer EF ≥ 35 %–45 % nochmals mehr vom Konzept der kardialen Kontraktilitätsmodulation profitieren, scheinen sich auch in unserer bisher gesammelten klinischen Erfahrung widerzuspiegeln [16, 24].

■ Zusammenfassung

Die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM™) ist eine Device-basierte (OPTIMIZER®-System) Therapieoption für Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (EF 25–45 %), NYHA-Klasse III/IV trotz optimierter medikamentöser Therapie und keiner CRT-Indikation. Gemäß vorhandener Evidenz kann die CCM™ hierbei die Lebensqualität und den Funk-

tionsstatus verbessern. Eine Reduktion von Hospitalisationen und Mortalität ist nur bei bestimmten Patientengruppen (v. a. der mit größerer EF) zu erwarten. Aufgrund der „Wirksamkeitslücke“ der CRT bei symptomatischen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und schmalen QRS-Komplexen/ fehlender Dyssynchronie hat die FDA dem OPTIMIZER® zuletzt 2018 den Status eines „Breakthrough Devices“ verliehen. In der klinischen Praxis ist aufgrund der Patientencharakteristika oft eine Kombination mit einem ICD erforderlich. Um die Anzahl transvenöser intrakardialer Sonden zur Prophylaxe entsprechender Komplikationen möglichst gering zu halten, empfiehlt sich hierbei die Kombination mit einem subkutanen oder transvenösen Single-lead-ICD. In dieser Hinsicht besonders interessant wäre ein Kombinationsgerät aus CCM™ und ICD, welches vom Hersteller in Aussicht gestellt, derzeit jedoch noch nicht verfügbar ist.

■ Interessenkonflikt

C.S. „Speakers Bureau“ von Impulse Dynamics, S.S., C.R., A.F., K.S.: kein Interessenskonflikt

Literatur:

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* England 2004; 25: 1614–9.
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531–9.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808–17.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
- Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American college of cardiology foundation/ American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e6–e75.
- Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1784–9.
- Butter C, Wellnhofer E, Schlegel M, et al. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail* 2007; 13: 137–42.
- Goliasch G, Khorsand A, Schütz M, et al. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 408–15.
- Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 650–5.
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1019–28.
- Pappone C, Rosanio S, Burkhardt D, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1307–13.
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011; 161: 329–37.
- Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. FIX-HF-5-Investigators and Coordinators. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 710–7.
- FDA Executive Summary Memorandum – Circulatory System Device Panel Meeting. Dec 4th, 2018. P180036 Impulse Dynamics' OPTIMIZER SMART System: 1–39.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SA, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of cardiac contractility modulation: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cardiovasc Ther* 2019; 9769724.
- Implantierbarer programmierbarer Pulsgenerator (IPG) OPTIMIZER® Smart: Gebrauchsanweisung. Impulse Dynamics 2020: 1–72.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–30.
- Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2008; 10: 1375–80.
- Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 41: 2012–32.
- Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. Randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail* 2018; 10: 874–83.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

Amlovalsax 5 mg/80 mg bzw. 5 mg/160 mg bzw. 10 mg/160 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg bzw. 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 80 mg bzw. 160 mg Valsartan. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Povidon (K-29/32), Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** 5 mg/80 mg- und 5 mg/160 mg-Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol, Eisenoxid gelb (E 172); 10 mg/160 mg-Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amlovalsax ist angezeigt bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörung, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase; die gleichzeitige Anwendung von Amlovalsax mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²); zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Hypotonie; Schock (einschließlich kardiogener Schock); Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose); hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen; Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker; ATC-Code: C09DB01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 30 Stück. **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 01/2018

Amlovalsax®

Amlodipin/Valsartan

Referenzprodukt: Exforge®



Fixkombination zur Behandlung der Hypertonie¹

Preisvorteil von bis zu 68 %²

- Laktosefrei¹
- Echte Monatspackung zu 30 Stück³
- Perforierte Blister
- Verbesserung der Compliance⁴



Verfügbare Wirkstärken und Packungsgrößen:

- 5 mg/80 mg
- 5 mg/160 mg
- 10 mg/160 mg

Filmtabletten
zu 30 Stück

OP III³

GEROT  LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis

¹ Fachinformation Amlovalsax®, Stand 01/2018

² Preisvergleich (KP): Amlovalsax® (5 mg/80 mg bzw. 5 mg/160 mg bzw. 10 mg/160 mg) zu 30 Stück vs. Exforge® (5 mg/80 mg bzw. 5 mg/160 mg bzw. 10 mg/160 mg) zu 28 Stück, auf Tablettenbasis, WVZ 03/2021

³ WVZ 03/2021

⁴ Die Gabe von Fixkombinationspräparaten empfiehlt sich, um die Adhärenz zu verbessern. Weber T, et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. Wien Klin Wochenschr 2019;131:489–590

Baroreflexaktivierungstherapie bei chronischer Herzinsuffizienz

Th. Sturmberger

Kurzfassung: Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfleistung verbleiben etwa 25–35 % im NYHA-Stadium III. Klinische und experimentelle Studien konnten zeigen, dass eine Sympathikusüberaktivität ein ursächlicher Faktor für Symptomverschlechterung und Krankheitsprogression ist. Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT) kann diese Dysbalance des autonomen Nervensystems günstig beeinflussen. Rezente Studien konnten zeigen, dass die BAT eine sichere Therapiemöglichkeit darstellt, einhergehend mit einer Verbesserung der Lebensqualität und Belastungsbreite. Der positive Effekt konnte auch

durch eine signifikante Reduktion der NT-pro BNP-Plasmaspiegel objektiviert werden.

Schlüsselwörter: Autonomes Nervensystem, Sympathikusüberaktivität, Barorezeptoren

Abstract: Baroreflex activation therapy in chronic heart failure. Despite significant improvements in management of patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction, 25–35% of these patients remain categorized in NYHA functional class III. Considerable clinical evidence supports a major role for activation of the adrenergic nervous system

in the contribution of heart failure symptoms and disease progression. Baroreflex activation therapy (BAT) has the potential to modulate this autonomic imbalance. Recent trials have shown, that BAT is safe and associated with improvement of patient-centered symptomatic endpoints of quality of life, exercise capacity and functional status. These results are supported by objective evidence of significant decrease of NT-pro BNP levels. *J Kardiologie* 2021; 28 (3–4): 84–6.

Key words: adrenergic nervous system; autonomic imbalance, baroreceptor stimulation

■ Einleitung

Die Europäischen Guidelines für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion geben einen sehr strukturierten Entscheidungsbaum mit Therapieempfehlungen wider [1]. Sollten Patienten unter Einnahme der Basismedikamente ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker, Betablocker und Mineralokortikoidantagonisten weiterhin symptomatisch sein, können zusätzliche Maßnahmen wie Umstellung auf Angiotensinrezeptorblocker-Nephrilysin-Inhibitoren, Ivabradin oder Resynchronisationstherapie geprüft werden. Trotz dieser etablierten Therapiemöglichkeiten verbleiben etwa 25–35 % im NYHA-Stadium III, wobei wiederum ein großer Anteil dieser Patienten für weitere Therapieoptionen wie Assist-Device oder Herztransplantation nicht infrage kommt.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Sympathikusüberaktivität mit einem schlechteren Verlauf assoziiert ist [2, 3]. Eine Möglichkeit, den Sympathikotonus zu reduzieren und die Parasympathikusaktivität zu erhöhen, stellt die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT) dar.

■ Baroreflexaktivierungstherapie

Die Baroreflexaktivierungstherapie (BAT) ist ein innovatives gerätebasiertes Therapieverfahren, welches bei Herzinsuffizienz eine gute Ergänzung zur medikamentösen Therapie sein könnte. Bei Herzinsuffizienz besteht bekanntlich eine Überaktivität des Sympathikotonus, bei gleichzeitig reduzierter Aktivität des Parasympathikus. Dadurch wird die Progression der Herzinsuffizienz begünstigt.

Die BAT soll, wie im Fall prognostisch erfolgreicher medikamentöser Therapien, die mit der Herzinsuffizienz einhergehenden neurohumoralen Veränderungen günstig beeinflussen. Beim BAT-Verfahren werden über eine Sonde am Karotissinus die Barorezeptoren kontinuierlich über elektrische Impulse stimuliert. Dadurch werden afferente und efferente Bahnen des vegetativen Nervensystems so beeinflusst, dass eine Dämpfung des Sympathikotonus und eine Aktivierung des Parasympathikus resultieren.

■ Studiendaten

Eine kleine „Single center“-Studie konnte an Patienten mit einer LVEF < 40 % und einem NYHA-Stadium III neben der sicheren Implantation eine klinische Verbesserung, objektiviert durch 6-Minuten-Gehtest, NYHA-Stadium und QoL-Score, zeigen [4].

In die randomisierte, kontrollierte Barostim-Hope-4HF-Studie wurden 146 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF < 35 % und einem NYHA-Stadium III eingeschlossen. Sowohl in der Kontrollgruppe (n = 70) als auch in der BAT-Gruppe (n = 76) erhielten die Patienten eine leitliniengerechte Medikation [5]. Die Patienten der BAT-Gruppe wurden zusätzlich mit einem implantierbaren Impulsgeber zur Barorezeptorstimulation versorgt (BarostimNeo des US-Herstellers CVRx, Minneapolis, Abb. 1–3). Die meisten Teilnehmer (93 %) waren zuvor auch schon Träger diverser kardialer Implantate (CRT, ICD). Primärer Sicherheitsendpunkt waren geräte- oder prozedurbezogene neurologische oder kardiovaskuläre Komplikationen. Bei 97,2 % aller Teilnehmer ist keine entsprechende Komplikation aufgetreten.

Die Effektivität der BAT wurde anhand der Veränderung der NYHA-Klasse, der Lebensqualität und der Belastungsbreite beurteilt. Eine klinische Verbesserung der NYHA-Klasse wurde signifikant häufiger in der BAT-Gruppe als in der Kontrollgruppe beobachtet (55 vs. 24 %, p = 0,002). Auch bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität (Minnesota-QoL-Score) schnitt die BAT-Gruppe signifikant besser ab als die Kontroll-

Eingelangt am 20.01.2021, angenommen am 19.02.2021
Aus dem Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen

Korrespondenzadresse: OA Dr. Thomas Sturmberger, Abteilung Interne 2 – Kardiologie, Angiologie & Interne Intensivmedizin, Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen, A-4020 Linz, Fadingerstraße 1;
E-Mail: thomas.sturmberger@ordensklinikum.at



Abbildung 1: Der BarostimNeo der Firma CVRx. (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von CVRx.)

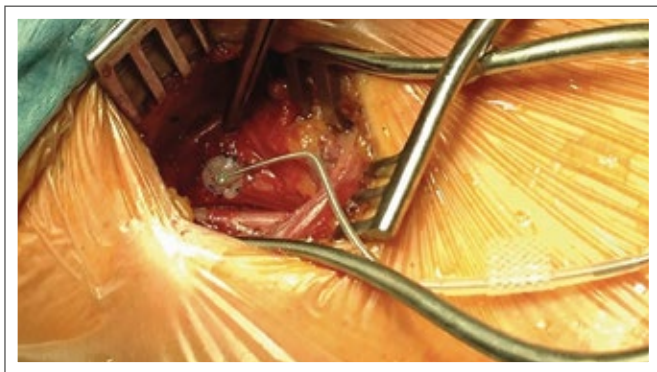


Abbildung 2: Sonde an der A. carotis interna

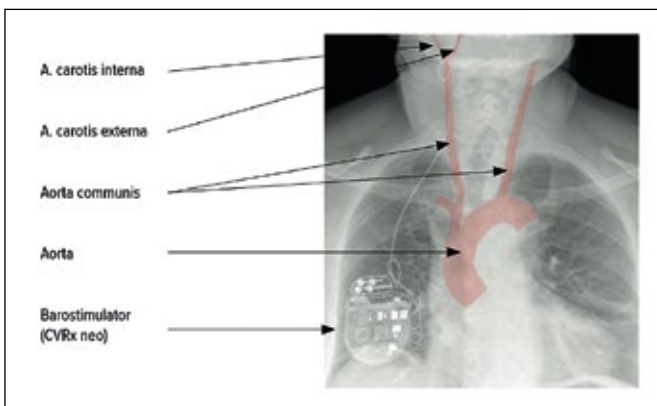


Abbildung 3: Platzierung des BarostimNeo

gruppe (-17,4 vs. 2,1 Scorepunkte, $p < 0,001$). Durch die BAT konnten auch die Biomarker (NT-proBNP) signifikant gesenkt werden ($p = 0,02$). Die Zunahme der Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest war ebenso signifikant stärker (59,6 m vs. 1,5 m, $p = 0,004$). Interessanterweise wurde in der BAT-Gruppe, deren Teilnehmer im Schnitt normotensive Blutdruckwerte hatten, keine Hypotonie beobachtet. Vielmehr wurde in dieser Gruppe ein Anstieg des Blutdrucks festgestellt, möglicherweise als Ausdruck eines verbesserten Schlagvolumens aufgrund des reduzierten Gefäßwiderstandes.

Auf Basis der Hope-4HF-Studie wurde eine prospektive, multizentrische, randomisierte Studie (BeAT-HF) initiiert [6]. Es wurden Patienten mit HFrEF im NYHA-Stadium II und III

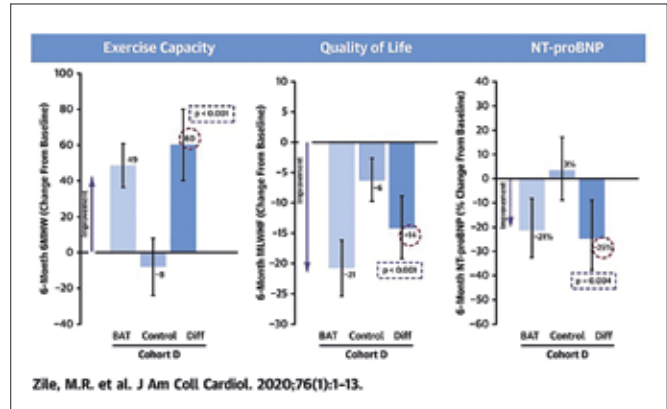


Abbildung 4: Reduktion des NT-pro BNP. (Aus [6]. Open access, Creative Commons CC-BY-NC-ND License.)

eingeschlossen mit einer LVEF $< 35\%$, einer Gehstrecke von 150–400 Meter im 6 MHW und die unter stabiler optimaler Medikation seit über 4 Wochen standen. Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung in eine BAT-Gruppe mit Implantation eines BarostimNeo-Systems plus optimaler Medikation und in eine Kontrollgruppe mit optimaler Medikation.

Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Belastungsbreite dokumentiert werden. Die Effektivität dieser Therapie konnte mit einer signifikanten Reduktion des NT-pro BNP objektiviert werden (Abb. 4).

■ Diskussion

Trotz erheblicher Fortschritte in der Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) sind viele Patienten weiterhin symptomatisch mit reduzierter Belastungsbreite, reduzierter Lebensqualität und konsekutiv, repetitiven Hospitalisierungen. Überdies ist die Polypharmazie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit diversen Komorbiditäten mit einhergehender, mangelnder Compliance kritisch zu betrachten. Daher besteht durchaus der Bedarf an neuen, nicht-medikamentösen Therapieansätzen. Die Ergebnisse der BeAT-HF-Studie sind vielversprechend, dass für Patienten, die unter Ausschöpfung der Leitlinien-gerechten Therapie weiterhin symptomatisch sind, eine Baroreflexaktivierungstherapie die Lebensqualität und Belastungsbreite signifikant verbessern kann.

Limitierend muss naturgemäß die kleine Studienpopulation herangezogen werden. Zudem war BeAT-HF keine verblindete Studie; die Kontrollgruppe erhielt keine BAT-Implantation, daher kann ein Placebo-Effekt hinsichtlich 6MHW, QOL und NYHA-Stadium nicht ausgeschlossen werden. Allerdings konnte eine Placebo-unabhängige Reduktion des NT-pro BNP-Plasmaspiegels dokumentiert werden, welche die Effektivität der BAT unterstützt.

■ Zusammenfassung

Die Baroreflexaktivierungstherapie ist eine sichere, gerätebasierte Therapie für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF im NYHA-Stadium III (oder Patienten im NYHA-Stadium II, welche rezent einem NYHA-Stadium III zuzuordnen waren) und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der Belastungsbreite.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment

of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

2. Parati G. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2021; 33: 1058–66.

3. Benedikt CR. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 1996; 94: 690–7.

4. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in

heart failure: a proof-of-concept study. Eur J Heart Fail 2014; 16: 977–83.

5. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol HF 2015; 3: 487–96.

6. Zile MR. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JACC 2020; 76: 1–13.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 70

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 Gewebehypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** April 2020

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 101 und zum Text auf Seite 124

Vastarel 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidinhydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** *Tabletten-Kern:* Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, *Tabletten-Überzug:* Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg 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 Koronararterienkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, 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**

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

F. Barbieri¹, A. Adukauskaitė¹, T. Senoner¹, A. Rubatscher¹, W. Schgör¹,
M. Stühlinger¹, B. Pfeifer², A. Bauer¹, F. Hintringer¹, W. Dichtl¹

Kurzfassung: Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist ein etabliertes Verfahren, um eine elektrische Dyssynchronie des linken Ventrikels zu korrigieren. Damit einhergehende strukturelle Einschränkungen (reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Dilatation, funktionelle Mitralsuffizienz) werden durch die CRT verbessert. Die CRT lindert Herzinsuffizienzsymptome und wirkt der Gefahr von kardialen Dekompensationen effektiv entgegen. Die klassische CRT als biventrikuläre Stimulation (BiV) basiert auf der endovaskulären Implantation einer linksventrikulären Sonde durch das kardiale Venensystem (via Sinus coronarius bzw. Vena cordis magna/möglichst lateral verlaufende Zielvene). Diese linksventrikulären Sonden wurden in der letzten Dekade technisch entscheidend verbessert (vierpolig, einschraubbar). Dadurch können nun zuvor häufig auftretende Probleme wie extrakardiale Stimulation des Nervus phrenicus oder Sondendislokationen vermieden werden. Alternativ – wenngleich invasiver – kann diese Sondenanlage von außen mittels Minithorakotomie erfolgen. Das Hauptproblem der CRT ist eine unverändert hohe Rate an sogenannten „Non-Respondern“ (ca. 30 %). Dagegen gibt es ungefähr 10 % „Super-Responder“, bei denen sich die strukturelle Herzerkrankung im Verlauf annähernd normalisiert. Drei Aspekte sind ent-

scheidend, die Non-Responderrate gering und die Super-Responderrate hoch zu halten: (1) die adäquate Patientenselektion, (2) der richtige Implantationsort der linksventrikulären Sonde, (3) die postoperative Device-Optimierung (v. a. AV-Zeit-Optimierung) und weitere Adhärenz zur maximal dosierten neurohumoralen Therapie. Alternativ zur biventrikulären Stimulation (zum Beispiel bei unpassender Venenanatomie) kommen zunehmend neue Methoden des Conduction-System-Pacing, allen voran das His-Bundle-Pacing (HBP), zum Einsatz.

Schlüsselwörter: Dyssynchronie, Non-Responder, Super-Responder, AV-Zeit Optimierung, funktionelle Mitralsuffizienz

Abstract: Cardiac Resynchronisation. Cardiac resynchronisation therapy (CRT) is an established therapeutic modality to correct left ventricular dyssynchrony. Structural consequences such as reduced ejection fraction, left ventricular dilatation and functional mitral regurgitation can be ameliorated by CRT resulting in reduced heart failure symptoms and less cardiac decompensations requiring hospitalisations. Classical CRT is performed through biventricular pacing (BiV) using an endocardially positioned left ventricular lead via

the cardiac venous system (sinus coronarius, lateral vein). Technical improvements of these electrodes have been achieved in the last decade (quadrupolarity, active fixation) preventing complications such as extracardiac stimulation (e.g. phrenic nerve) or lead dislodgement. Left ventricular leads can also be placed epicardially through mini-thoracotomy by heart surgeons. The main limitation of classical CRT is the rate of non-responders which is still around 30%. However, there are also super-responders (around 10%) who almost normalise left ventricular function at follow-up. Three aspects are key to minimize non-responder and maximize super-responder rates: (1) identification of the appropriate patient receiving CRT, (2) optimized implantation of the left ventricular lead, (3) adequate device programming (in particular, adequate AV delay) and adherence to appropriately dosed neurohumoral medication. In recent years alternatives to classical CRT have entered the clinical scenario such as His-Bundle Pacing (HBP) and other forms of conduction system pacing, e.g. in patients with non-suitable venous anatomy. **J Kardiologie 2021; 28 (3–4): 87–92.**

Key words: dyssynchrony, non-responder, super-responder, AV delay optimisation, functional mitral insufficiency

■ Kardiale Resynchronisation mittels klassischer biventrikulärer Stimulation (BiV)

Adäquate Patientenselektion für BiV

Bei Patienten mit einer LVEF < 35 % und Herzinsuffizienzsymptomatik trotz optimierter medikamentöser Therapie sollte die Möglichkeit einer CRT überprüft werden. Hier ist das 12-Ableitungs-EKG die wichtigste Informationsquelle. Eine QRS-Dauer < 130 Millisekunden schließt eine CRT aus (Ausnahme geplantes „ablate & pace“ – siehe unten) [1]. Patienten mit einem klassischen Linksschenkelblock sind optimale Kandidaten, da hier bereits im NYHA-Stadium II eine Mortalitätsreduktion im Langzeitverlauf erreicht werden kann. In der MADIT-CRT-Studie [2] reduzierte sich die Gesamtmortalität in dieser Patientengruppe um 30 %. Diese Indikation ist daher in den aktuellen Guidelines eine Klasse IA-Empfehlung.

Das Vorgehen bei Patienten mit breitem QRS-Komplex, aber ohne Linksschenkelblock-Morphologie wird seit Beginn der CRT immer wieder kontrovers diskutiert und diese Indika-

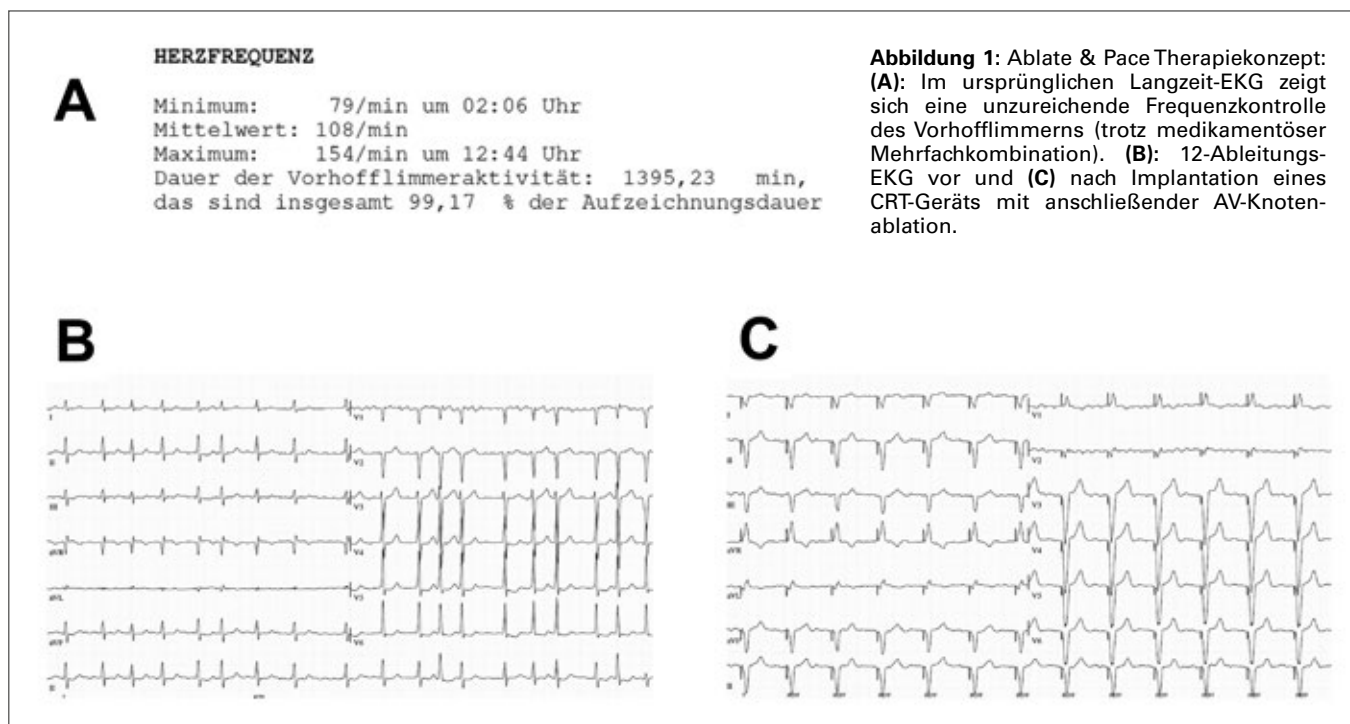
tion erhält in den unterschiedlichen Guidelines zumeist eine Klasse-IIa- oder eine Klasse-IIb-Empfehlung. Allgemein muss festgehalten werden, dass das Ansprechen auf die CRT bei einem klassischen Rechtsschenkelblock deutlich schlechter ist als bei einem Linksschenkelblock. Allerdings findet sich bei vielen CMP-Patienten kein klassischer RSB, sondern das unspezifische Bild eines oder mehrerer intraventrikulärer Leitungsblöcke. Bei deutlich verlängertem PQ-Intervall (> 250 Millisekunden) ist daher das Ansprechen auf die CRT auch bei Nicht-LSB-Morphologie, aber QRS-Verbreiterung zumeist sehr gut [3].

Bei Patienten mit Tachymyopathie aufgrund von nicht Frequenz-kontrollierbarem Vorhofflimmern oder atrialen Tachykardien sollte primär eine Ablationstherapie in Betracht gezogen werden, um den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Dies gelingt jedoch nicht immer, sodass das alte Therapiekonzept „ablate & pace“ unverändert regelmäßig zur Anwendung kommt (Abb. 1). Bei anhaltend eingeschränkter LVEF < 40 % sollte bevorzugt ein Schrittmachersystem implantiert werden, mit dem eine kardiale Resynchronisation gewährleistet ist, bevor dann zeitnah eine AV-Knotenablation erfolgt. Die rezent publizierte APART-CRT-Studie [4] hat bestätigt, dass so ein Vorgehen auch bei Patienten mit einer QRS-Dauer < 130 Millisekunden sinnvoll ist (hier spielt die native QRS-Dauer keine Rolle, da ja nach der AV-Knotenverödung der Patient durchgehend vom Schrittmacher stimuliert werden wird und die reine rechtsventrikuläre Stimulation eine vorbestehende CMP verschlechtern kann).

Eingelangt am 31.10.2020, angenommen nach Revision am 17.11.2020

Aus der ¹Universitätsklinik Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck/Tirol Kliniken, Innsbruck und der ²UMIT Tirol, Division für Gesundheitsversorgung & Tele-Health, Hall in Tirol

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. DDr. Wolfgang Dichtl, Universitätsklinik Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie), Medizinische Universität Innsbruck/Tirol Kliniken, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck;
E-Mail: wolfgang.dichtl@tirol-kliniken.at



Das Bild der „Pacing-induzierten Kardiomyopathie“ trifft man in der klinischen Routine häufig an, zumal auf Dauer die konventionelle rechtsventrikuläre Stimulation in 10–20 % der Fälle eine Kardiomyopathie verursacht. Hier hilft es, neben der bereits implantierten rechtsventrikulären Sonde eine zusätzliche linksventrikuläre Sonde zu implantieren. Diese *Upgradings* sind technisch schwieriger (Abb. 2) und durch Studien bisher schlecht untersucht (daher nur Empfehlung Klasse II). Im letzten CRT-Survey der ESC zeigte sich aber, dass fast ein Viertel aller CRT-Eingriffe solche *Upgradings* darstellen [5]. Eine

rezente randomisierte akademische Eigenstudie hat die guten strukturellen Effekte dieser Intervention hier in Innsbruck bestätigen können, wobei auch eine häufig begleitende zentrale Schlafapnoe analog mit der CRT abnimmt [6].

Optimierung der linksventrikulären Sonden-implantation

Die Implantation der linksventrikulären Sonde braucht Erfahrung und im Einzelfall zusätzliches Material wie spezielle Katheter bei ungünstiger Anatomie. Die linke Sonde muss

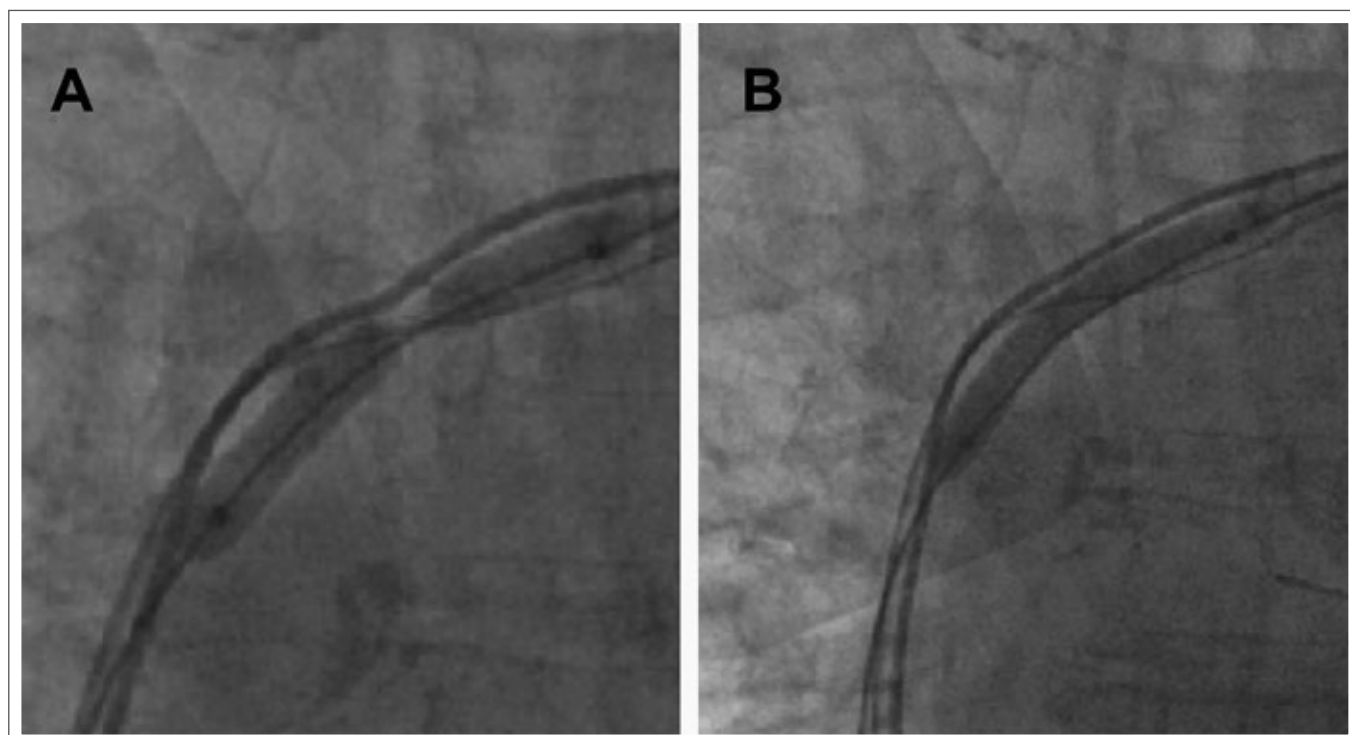
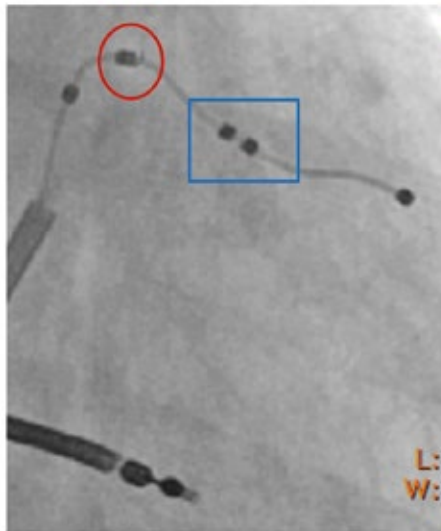


Abbildung 2: Im Rahmen eines Upgrades zeigt sich die Vena anonyma hochgradig eingengeengt (A). Vor zusätzlicher Implantation einer linksventrikulären Sonde erfolgt eine Venoplastie (B). (Gemeinsam mit Prof. Johannes Petersen von der interventionellen Radiologie/MUI im HK Labor durchgeführt).



Einschraubmechanismus zwischen den Polen 3 und 4

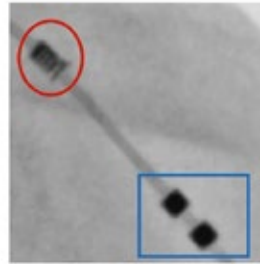


Abbildung 3: Moderne linksventrikuläre Sonden wie die Medtronic 4798 Attain Stability Quad senken die Komplikationsrate: Eine aktive Fixierung reduziert die Gefahr von Dislokationen, ein sehr enger Abstand zwischen den Polen 2 und 3 kann bei Lage in der Nähe des Nervus phrenicus hilfreich sein, um extrakardiale Stimulation zu vermeiden.

sehr enger Abstand zwischen den Polen 2&3 vermeidet extrakardiale Stimulation

ausreichend stabil liegen, und im Zweifelsfall sollte eine aktiv zu fixierende Sonde verwendet werden (Abb. 3). Quadripolare Sonden sollten standardmäßig verwendet werden (Tab. 1). In den vergangenen Jahren verschwanden bipolare LV-Sonden kontinuierlich aus dem klinischen Alltag, da vierpolige Sonden die Programmierung von > 10 Vektoren ermöglichen, sodass sich in > 95% aller Fälle zumindest ein Vektor findet, der

eine akzeptable Reizschwelle (< 2 Volt) ohne Induktion einer extrakardialen Stimulation (Phrenikusstimulation, „Zwerchfellzucken“) bietet. Eine große retrospektive Studie verglich 18.406 CRTD-Patienten mit quadripolaren LV-Sonden mit 5164 CRTD-Patienten mit bipolaren LV-Sonden und bestätigte eindrücklich den Benefit der quadripolaren LV-Sonden, auch hinsichtlich eines verbesserten Überlebens [7].

Tabelle 1: Vierpolige linksventrikuläre Sonden mit Angabe der Abstände zwischen den Polen bzw. Bezeichnung der multipolaren Programmierung (letzte Spalte rechts), je nach Hersteller.

Hersteller	Model	Form	D1 zu M2 (mm)	D1 zu M3 (mm)	D1 zu P4 (mm)	Name
Abbott	Quartet 1456Q	kleine S-Form	20	30	40	MultiPoint Pacing (MPP)
	Quartet 1457Q	doppelte Biegung	20	30	47	
	Quartet 1458Q	S-Form – kurz	20	30	47	
	Quartet 1458L	S-Form – lang	20	47	60	
Biotronik	Sentus QP L	S-Kurve	21	41	61	MultiPol-Stimulation (MPS)
	Sentus QP L/49	S-Kurve	21	36	46	
	Sentus QP S	Silikonschraube	21	41	61	
	Sentus QP S/49	Silikonschraube	21	36	46	
Boston Scientific	Acuity X4 4671(2)	gerade	12	24	36	MultiSite Pacing (MSP)
	Acuity X4 4674(2)	Spirale – kurz	20,5	28	35,5	
	Acuity X4 4677(8)	Spirale – lang	35,5	43	50,5	
Medtronic	Attain Performa 4298	doppelte Biegung	21	22,3	43,3	Multiple Point Pacing (MPP)
	Attain Performa S 4598	S-Form				
	Attain Performa Straight 4398	gerade				
	Attain Stability Quad 4798	einfache Biegung, aktive Fixierung	21	22,3	43,3	
MicroPort	NAVIGO 4LV 2D	S-Form	19	32	52	Multipoint LV Pacing (MP)
	NAVIGO 4LV ARC	doppelte Biegung	19	32	52	
	NAVIGO 4LV PILOT	gerade	13	26	46	

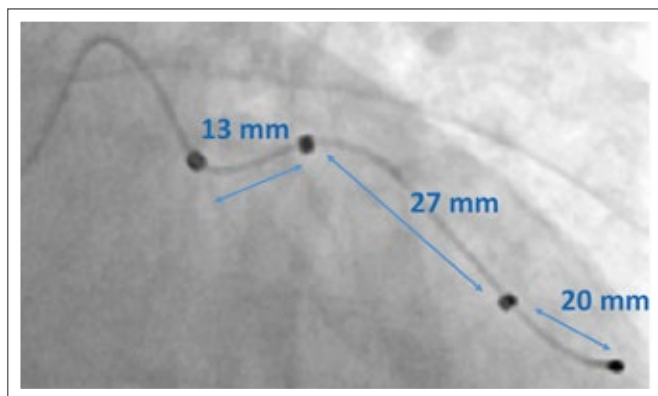


Abbildung 4: Bei passender Venenanatomie und geplanter multipoliger Stimulation können linksventrikuläre Sonden mit längeren Abständen zwischen den Polen verwendet werden (siehe Tab. 1; hier dargestellt ist die Abbott Quartet 1458QL).

In ausgewählten Fällen kann der linke Ventrikel durch eine quadripolare LV-Sonde an 2 separaten Stellen stimuliert werden. Dies wird je nach Hersteller als *Multipoint Pacing (MPP)*, *Multisite Pacing (MSP)*, *MultiPol Stimulation* u. ä. bezeichnet (Tab. 1). Hierfür gibt es Sonden mit sehr weiten Abständen zwischen den distalen und proximalen Polen (Abb. 4). Case reports mit 2 separaten LV-Sonden (diese Subform wird auch als *Multibranch Pacing* bezeichnet) wurden auch von den Autoren beschrieben [8]. Stimulation an 2 Stellen im linken Ventrikel verkürzt jedoch naturgemäß die Laufzeit der Batterie und sollte nicht standardmäßig programmiert werden. Ob bei Non-Respondern dieses Konzept das Ansprechen doch noch verbessern kann, wird unterschiedlich berichtet [9, 10].

Rein theoretisch ist es natürlich das Ziel, an der Stelle der spätesten linksventrikulären Aktivierung zu stimulieren. Zeitaufwendige und kostenintensive Ansätze, die Platzierung der LV-Sonde intraoperativ dahingehend zu optimieren, sind bisher gescheitert. Besser ist das geschulte Verständnis der anatomischen Gegebenheiten, die Stimulation möglichst lateral und basisnahe zu erreichen. In der LAO-Projektion sollten die Stimulationsorte der rechten und linken Sonden außerdem möglichst weit voneinander entfernt sein (Abb. 5). Die stimulierten Laufzeiten zwischen den beiden ventrikulären Sonden sollten dementsprechend immer > 100 Millisekunden betragen.

Holistische Nachsorge

In Innsbruck hat sich ein holistisches Konzept bewährt (das EP-Team ist für das gesamte CRT-Programm von der Indikationsstellung, über die Implantation bis zur Nachsorge verantwortlich). Für den Implanteur ist das Feedback der Patienten

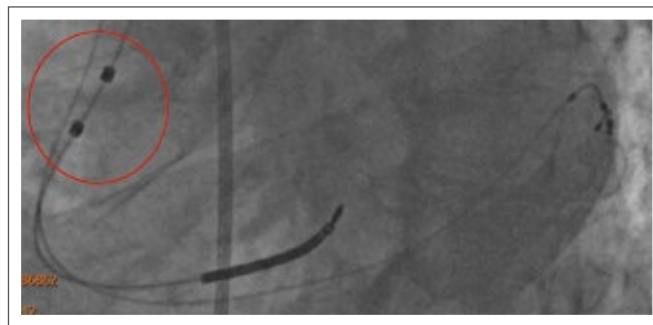


Abbildung 5: Vierpolige linksventrikuläre Sonde in lateraler Position (LAO-Projektion) im Rahmen einer CRT-D-Implantation. Bei adäquater Sinusknotenfunktion wird eine VDD-ICD-Elektrode (Biotronik Plexa proMRI S DX 65/17) verwendet, sodass mit nur 2 Elektroden das Auslangen erreicht werden kann. Die beiden Pole für die Wahrnehmung der Vorhofaktivität sind mit einem roten Kreis markiert.

im Langzeitverlauf wichtig, um Motivation durch die Responder zu erhalten und aus den Non-Responder zu lernen und bei diesen Alternativen (LVAD-Implantation, HTX) rechtzeitig in die Wege zu leiten. Von großer Bedeutung ist die wiederkehrende Optimierung der medikamentösen Therapie im Rahmen der Nachsorgekontrollen, wobei die neuen Substanzgruppen ARNI und SGLT2I die Möglichkeiten erfreulich erweitert haben. Bei Patienten mit weiterhin bestehender hochgradiger funktioneller Mitralinsuffizienz sollte zudem die Option einer Mitral-Clip-Intervention im Heart Team besprochen werden.

Die Geräteprogrammierung ist rezent Gegenstand der großen CRT-Studien. In der RESPOND-CRT-Studie wurde eine innovative Form der automatischen AV-/VV-Zeit-Optimierung mittels Messung der endokardialen Akzeleration erfolgreich getestet. In Innsbruck haben wir diese Studie mit Engagement unterstützt (29 Patienten) und den klinischen Benefit dieser Innovation im klinischen Alltag erkannt [11]. Leider haben wir aber eine hohe Dysfunktionsrate dieser speziell konfigurierten atrialen Sonde nach 1–3 Jahren erkennen müssen, die sich auch in anderen österreichischen Zentren fand [12].

Aktuelle Konzepte verfolgen eine auf IEGM-Messungen basierte AV-Zeit-Optimierung bei Patienten mit normaler oder nur gering verlängerter nativer PQ-Zeit (Tab. 2). Letztlich geht es darum, den rechten Ventrikel gänzlich oder zumindest teilweise auf natürlichem Weg über das körpereigene spezifische Reizleitungssystem aktivieren zu lassen und nur den linken Ventrikel gänzlich über die LV-Sonde zu stimulieren. Die bisher größte CRT-Studie ist die noch laufende ADAPT-RESPONSE-Studie, die die Überlegenheit einer rei-

Tabelle 2: Konzepte der AV- und VV-Zeit-Optimierung durch das CRT-Device selbst, je nach Hersteller.

Hersteller	Name	AV-Zeit Opt.	VV-Zeit Opt.	Technik	RCT
Abbott	SyncAV plus CRT	ja	nein	IEGM-basiert	
	Quickopt	ja	ja		
Biotronik	CRT AutoAdapt	ja	nein	IEGM-basiert	
Medtronic	Adaptive CRT	ja (nur wenn PQ < 220 ms)	ja	IEGM-basiert	ADAPT RESPONSE (n = 3620)
Boston Scientific	SmartDelay	ja	nein	IEGM-basiert	SMART CRT (n = 699)
MicroPort	SonR	ja	ja	endokardiale Akzeleration – korreliert mit LV dP/dt max	RESPOND CRT (n = 998)

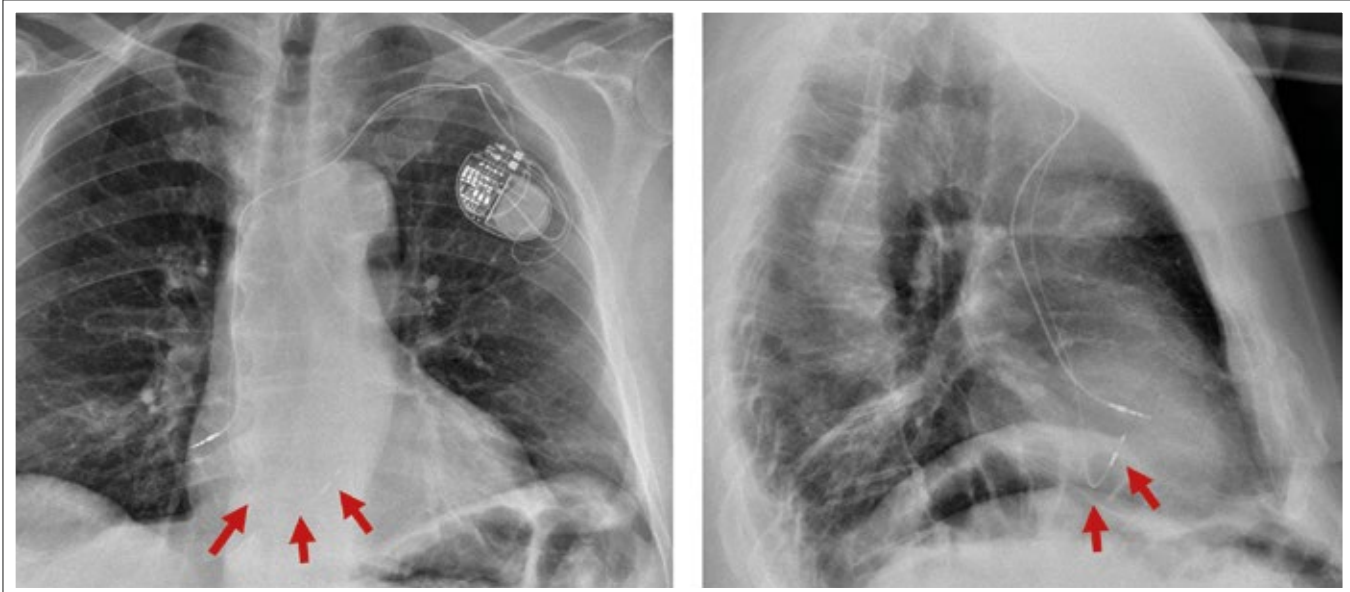


Abbildung 6: Thoraxröntgen in 2 Ebenen: Die Stimulationselektrode in His-Position (Medtronic 3830 Select Secure) ist sehr dünnkalibrig (4.1 French) und ist zur besseren Darstellung mit roten Pfeilen markiert.

nen LV-Stimulation bei normaler nativer AV-Überleitung in 3620 Patienten prospektiv testet.

Wie in vielen Bereichen der Medizin hat sich auch die Telemedizin zur Device-Nachsorge längst etabliert. Wenn die telemedizinische Überwachung adäquat durchgeführt wird, profitieren Patienten und die betreuenden Ärzte gleichermaßen [13, 14]. Ob eine drohende Verschlechterung der Herzinsuffizienz durch CRT-Geräte verlässlich genug prognostiziert werden kann, ist noch unklar. Definitiv ist die alleinige Messung der Thoraximpedanz zu wenig. Interessant ist ein multimodaler Ansatz [15] mit zahlreichen Sensoren. Hierbei werden neben

der Thoraximpedanz auch die Herzöne S1/S3, die Herzfrequenz, die Respiration (Atemfrequenz/-volumen) und die Aktivität in ein Vorhersagemodell integriert, mit dem die Gefahr einer kardialen Dekompensation bereits bis zu 30 Tage vorher mit einer Sensitivität von 70 % erkannt werden kann. Dies ermöglicht eine rechtzeitige Intervention, in der Regel die Steigerung der Diuretika. Entscheidend ist, dass Alarmer vom Gerät nicht inflationär abgegeben werden, da dies sogar die Hospitalisierungsrate unnötigerweise steigern kann [16]. In der MultiSENSE-Studie hatten die Patienten durchschnittlich weniger als 2 Alarmer pro Jahr. Die Messung der Schlafapnoe in CRT-Geräten muss dagegen noch verbessert werden [17].

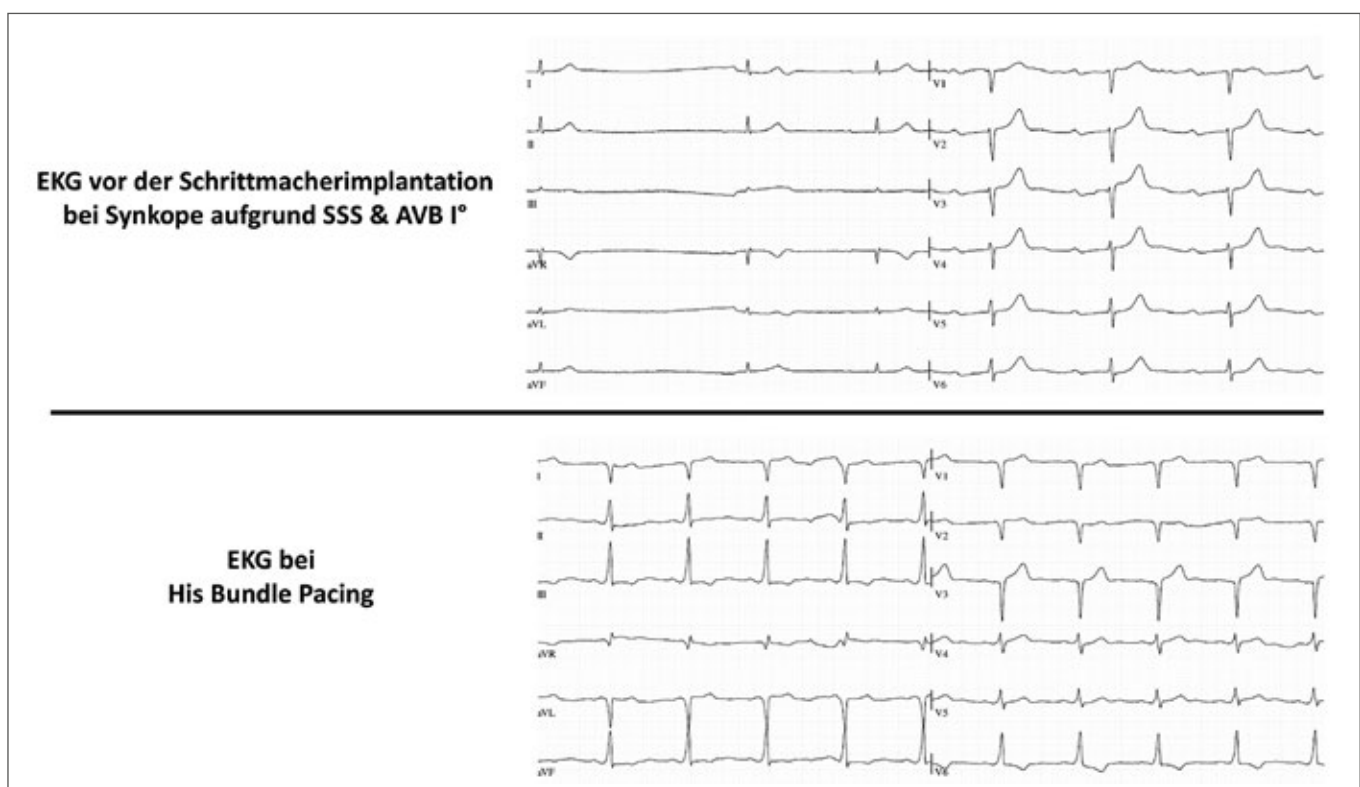


Abbildung 7: EKG vor und nach Implantation eines DDDR-Herzschrittmachers mit ventrikulärer Stimulation mittels His-Bundle-Pacing.

■ Innovation 1: Kardiale Resynchronisation mittels Stimulation des His-Bündels (His-Bundle-Pacing – HBP)

Das His-Bündel besteht aus Fasern, die sich bereits sehr weit proximal für die Impulsweiterleitung zu den Tawara-Schenkeln differenzieren (sogenannte *longitudinale Dissoziation*). Bei Schädigung einzelner Fasern resultiert ein Blockbild, welches sich jedoch durch distales Pacing (mit entsprechendem Output) korrigieren lässt [18]. Dadurch entsteht ein sogenanntes His-Bundle-Pacing, das im Falle eines intakten distalen spezifischen Reizleitungssystem eine weitgehend physiologische elektrische Aktivierung des Herzens mit entsprechend schmalen Kammerkomplexen ermöglicht (Abb. 6 und 7).

Der entscheidende Schritt bei der Implantation ist die Lokalisation des His-Potentials. Hierzu ist es vorteilhaft, auch intraoperativ ein 12-Ableitungs-EKG abzuleiten, um selektives oder nicht-selektives His-Pacing verlässlich aufzuspüren (ersichtlich durch schmale stimulierte Kammerkomplexe, eventuell mit sogenannten Pseudodeltawellen). Elektroanatomisches Mapping zur His-Lokalisation ist nur im Ausnahmefall notwendig und in der klinischen Routine weder vom Zeit- noch vom Kostenaufwand praktikabel.

Eine zusätzliche Backup-Elektrode im rechtsventrikulären Apex ist nicht notwendig, da eine spezielle Schraubelektrode mit Hilfe eines vorgebogenen Katheters in der His-Region sehr stabil verankert werden kann.

Unter HOT-CRT [19] versteht man die Kombination aus HBP und BIV (His-Optimized Cardiac Resynchronisation Therapy). Hierbei wird also neben der klassischen LV-Sonde durch den Koronarsinus auch eine RV-Sonde in His-Position implantiert. Damit kann die Kammerkomplexbreite nochmals

im Vergleich zur alleinigen BIV oder HBP signifikant reduziert werden. Dieses Konzept ist neu und es bleibt abzuwarten, ob es sich in Zukunft gerade bei CRT-P-Implantationen durchsetzen kann (ICD-Sonden können bisher nicht in His-Position implantiert werden).

■ Innovation 2: Kardiale Resynchronisation mittels Stimulation des linken Tawara-Schenkels (Left-Bundle Branch-Pacing – LBBP)

Durch Punktion durch das interventrikuläre Septum wird der linke Tawara-Schenkel direkt stimuliert, was zu einem Kammerkomplex mit relativ kurzer Dauer führt. Dadurch kann ein Linksschenkelblock korrigiert werden (zumeist handelt es sich ja nicht um einen tatsächlichen Block, sondern um eine extreme Leitungsverzögerung) [20].

■ Innovation 3: Kardiale Resynchronisation mittels sondenlosem Pacing

Zur Vollständigkeit wird auch diese Sonderform („Wireless Stimulation of the Endocardium“ – WiSE CRT) erwähnt, die erst an wenigen Studienpatienten getestet wurde [21, 22]. Aufgrund der beträchtlichen Invasivität (2 Aggregate) ist es unwahrscheinlich, dass sich diese Innovation in den nächsten Jahren in der klinischen Routine etablieren wird können.

■ Interessenkonflikt

Finanzielle Unterstützung der Firmen Boston Scientific, Abbott und MicroPort für die lokale Durchführung von Industrie-unabhängigen „investigator-initiated studies“ (UPGRADE, NICE CRT, ACaSA).

Literatur:

- Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395–405.
- Goldenberg I, Kutiyf V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014; 370: 1694–701.
- Kutiyf V, Stockburger M, Daubert JP, et al. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 645–51.
- Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018; 39: 3999–4008.
- Linde CM, Normand C, Bogale N, et al. Upgrades from a previous device compared to de novo cardiac resynchronization therapy in the European Society of Cardiology CRT Survey II. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1457–68.
- Barbieri F, Adukauskaitė A, Heidbreder A, et al. Central sleep apnea and pacing-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2021; 139: 97–104.
- Turakhia MP, Cao M, Fischer A, et al. Reduced mortality associated with quadripolar compared to bipolar left ventricular leads in cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: 426–33.
- Barbieri F, Berger T, Pfeifer BE, Dichtl W. Comparison of conventional resynchronization therapy to multipoint pacing using two separate left ventricular leads by non-invasive imaging of cardiac electrophysiology. *Eur Heart J* 2015; 36: 3237.
- Niazi I, Baker J II, Corbisiero R, et al; MPP Investigators. Safety and efficacy of multipoint pacing in cardiac resynchronization therapy: the MultiPoint Pacing Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 1510–8.
- Leclercq C, Burri H, Curnis A, et al. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *Eur Heart J* 2019; 40: 2979–87.
- Brugada J, Delnoy PP, Brachmann J, et al. Contractility sensor guided optimization of cardiac resynchronization therapy – results from the RESPOND-CRT trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 730–8.
- Senoner T, Barbieri F, Semmler G, et al. Long-term performance of an atrial lead capable of accelerometer based detection of cardiac contractility in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *PLoS One* 2019; 14: e0222269.
- Varma N, Piccini JP, Snell J, et al. The relationship of level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2601–10.
- Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al; IN-TIME study group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME). *Lancet* 2014; 384: 583–90.
- Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, et al. A multisensor algorithm predicts heart failure events in patients with implanted devices: results from the MultiSENSE study. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 216–25.
- Van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al; DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011; 124: 1719–26.
- Barbieri F, Dichtl W, Heidbreder A, et al. Sleep apnea detection by a cardiac resynchronization device integrated thoracic impedance sensor: a validation study against the gold standard polysomnography. *PLoS One* 2018; 13: e0195573.
- Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His Bundle Pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2319–30.
- Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-optimized cardiac resynchronization therapy to maximize electrical resynchronization: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e006934.
- Zhang S, Zhou X, Gold MR. Left bundle branch pacing. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 3039–49.
- Auricchio A, Delnoy PP, Butter C, et al; Collaborative Study Group. Feasibility, safety, and short-term outcome of leadless ultrasound-based endocardial left ventricular resynchronization in heart failure patients: results of the wireless stimulation endocardially for CRT (WiSE-CRT) study. *Europace* 2014; 16: 681–8.
- Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, et al. Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: the SELECT-LV study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2119–29.

Ankündigung

Herzschrittmacher Curriculum 2021 Theoretischer Sachkundekurs

Wissenschaftliche Leitung:	PD Dr. Markus Stühlinger
Termin und Ort:	20.–22. September 2021 Schloss Wilhelminenberg A-1160 Wien, Savoyenstraße 2
Veranstalter:	AG Rhythmologie der Österreichisch Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) Österreichische Gesellschaft für Thorax- und Herzchirurgie (ÖGTHC)
Online Anmeldung:	https://registration.maw.co.at/schrittmacher21
Teilnahmegebühr:	EUR 660.– EUR 600.– für ÖKG Mitglieder oder ÖGTHC Mitglieder (Preise inkl. 20% MwSt.)
Organisation/Kontakt:	MAW – Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft A-1010 Wien, Freyung 6 Frau Sonja Chmella, Frau Barbara Horak, Frau Marielle Wenning Tel.: (+43/1) 536 63 -32, -34 oder 85 E-Mail: kardio@maw.co.at

HERZINSUFFIZIENZ- PATIENTEN WOLLEN NUR ETWAS MEHR ZEIT.¹

Sie haben die Möglichkeit
das Leben Ihrer Patienten
zu verändern



Kardiale
Resynchronisationstherapie
(CRT)



**PATIENTEN MIT
CRT-GERÄT
LEBEN LÄNGER:
DIE ÜBERLEBENSRATE
NACH 5 JAHREN
BETRÄGT 86,5%²**

Von einem eingeschränkten Leben zu
einem erfüllten Leben.
Halten Sie Herzpatienten am **Leben³**, **aktiv⁴**
und **fern⁵** vom Krankenhaus mit fortschrittlicher
Medizintechnologie.

**Wie viele Ihrer Patienten wollen
zurück ins Leben?**

REFERENCES

- Heart Failure Society of America (HFSA) 22nd Annual Scientific Meeting. What Do Heart Failure Patients Really Want, and Do Doctors Get it? - Medscape Medical News - Nov 06, 2018. <https://www.medscape.com/viewarticle/904440>
- Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. Eur Heart J. Sep 2013;34(33):2592-2599.
- Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: Results of the EU-CERTICD controlled multicenter cohort study. Eur Heart J. 2020 May 6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa226
- White-Williams C, Fazeli PL, Kirkin JK, Pamboukian SV, Grady KL. Differences in health related quality of life by implant strategy: Analyses from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. J Heart Lung Transplant. 2020;39(1):62-73. doi:10.1016/j.healun.2019.10.002
- Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008;52(23):1834-1843

Medtronic
Further, Together

Renale Sympathikusdenervierung – Neue Aspekte 2021

T. Weber

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren konnte durch randomisierte Studien mit Sham-Kontrollgruppen ein klarer Nachweis für die Blutdrucksenkung durch Radiofrequenz- oder Ultraschall-basierte renale Sympathikusdenervierung erbracht werden. Dies gilt in Abwesenheit oder Anwesenheit antihypertensiver Medikamente. Weitere wichtige Aspekte wie die Auswahl der optimalen Patientengruppe(n) oder der intraprozedurale Nachweis einer effektiven Ablation sind Gegenstand intensiver Forschung. Daten über zumindest 3 Jahre belegen die Sicherheit der Intervention. Ein

Einsatz der Methode in der klinischen Routine wird derzeit in internationalen und nationalen Guidelines nicht empfohlen.

Schlüsselwörter: Renale Sympathikusdenervierung, Blutdrucksenkung, Sicherheit, Sham kontrollierte klinische Studie

Abstract: Renal sympathetic denervation. New aspects 2021: Recently, randomized sham controlled trials clearly established the blood pressure lowering effect of radiofrequency- or ultrasound-based renal sympathetic denervation. This holds

true in the absence or presence of antihypertensive drugs. Important aspects such as the selection of optimal patient groups or intraprocedural markers of effective ablation are currently under intensive investigation. Longtime data prove the safety of the method. At present, the use of renal sympathetic denervation in clinical routine is not recommended in international and national guidelines. *J Kardiologie* 2021; 28 (3–4): 94–7.

Key words: Renal sympathetic denervation, blood pressure lowering, safety, sham-controlled clinical trial

■ Einleitung

Eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems ist eine der wesentlichen Ursachen für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der primären (früher: „essentiellen“) Hypertonie [1]. Diese Überaktivität lässt sich mit entsprechenden komplexen Messungen (Noradrenalin-Spillover, „muscle sympathetic nerve activity“) nachweisen. Im klinischen Alltag ist der Einsatz von Medikamenten, die dieser Überaktivierung entgegenwirken (Alphablocker, Betablocker, zentrale Antisymphathikotonika), zur Behandlung von Bluthochdruck häufig.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, vor der Entwicklung antihypertensiver Medikamente, wurden chirurgische Eingriffe zur Reduktion des Sympathikotonus (Splanchnikektomie) und damit des Blutdrucks erfolgreich durchgeführt [2], aber wegen starker Nebenwirkungen wieder verlassen. Eine minimal-invasive Variante, die kathetergestützte renale Sympathikusdenervierung (RDN), wurde 2009 vorgestellt [3]. Die Idee dahinter war, dass die sympathische Versorgung der Nieren (sowohl efferent als auch afferent [4]) eine besonders große Bedeutung für die Blutdruckregulation hat [5]. Tatsächlich wurden in den ersten unkontrollierten [3] und dann auch in randomisierten [6] Studien, die bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie durchgeführt wurden, beträchtliche Blutdrucksenkungen bei nur geringem Nebenwirkungsprofil beobachtet.

Es folgte in kurzer Zeit die Entwicklung zahlreicher neuer Devices, sowie in einigen Ländern eine rasche Übernahme der RDN in den klinischen Alltag. In Österreich wurden nach dem Beginn 2010 mit 35 Eingriffen im Jahr 2012 bereits 151 Eingriffe durchgeführt [7]. Diese exponentielle Entwicklung wurde nach Veröffentlichung der unerwarteten Ergebnisse der SYMPPLICITY HTN-3-Studie [8] gestoppt. In dieser randomisierten, Sham-kontrollierten Studie wurden 535 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie mittels RDN oder Sham-Eingriff behandelt. Die Intervention erfolgte mittels Radiofre-

quenzablation mit dem steuerbaren Symplicity-Katheter, der eine einzige Ablationselektrode aufwies. Der systolische Office-Blutdruck (oSBD) nach 6 Monaten (primärer Endpunkt) war in der RDN-Gruppe um 14,1 mmHg und in der Sham-Gruppe um 11,7 mmHg gefallen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant und klinisch nicht relevant. Der Unterschied im 24-Stunden-SBD betrug knapp 2 mmHg. In umfangreichen Nachanalysen wurden verschiedene Problemfelder der Studie identifiziert, u. a. eine häufig inkomplette Denervierung (mangelnde Erfahrung der Interventionalisten) und starke Schwankungen in der tatsächlich eingenommenen Medikation (die die Effekte der RDN verwässert haben könnten).

Im Gegensatz zu den neutralen Ergebnissen von SYMPPLICITY-HTN-3 standen die Resultate der DENERHTN-Studie [9]. Hier wurden 106 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zu einer standardisierten antihypertensiven Stufentherapie alleine oder mit RDN randomisiert. Die Intervention wurde mit einem Ultraschall-basierten Katheter durchgeführt. Primärer Endpunkt war der Abfall des Tages-Durchschnitts des SBD nach 6 Monaten (primärer Endpunkt). Dieser war in der RDN-Gruppe um 5,9 mmHg größer als in der Nicht-RDN-Gruppe, was sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant war. Aufgrund der offenen Fragen nach SYMPPLICITY HTN-3 und der vorhandenen positiven Signale, sowie auch des in allen Studien guten Sicherheitsprofils der RDN, wurden nach umfangreichen Diskussionen neue Studienprogramme begonnen (s. u.).

■ Neue Studien zur Effektivität der RDN

In den vergangenen Jahren wurden mehrere randomisierte, Sham-kontrollierte Studien zur RDN durchgeführt, teils mit einem Multi-Elektroden-Radiofrequenz-Katheter (SPYRAL HTN OFF MED [10], SPYRAL HTN ON MED [11], SPYRAL HTN OFF MED Pivotal [12], Desch et al. [13]), teils mit einem Multi-Elektroden-Radiofrequenz-Ballon (REDUCE HTN: REINFORCE [14]), teils mit einem Ultraschall-basierten Katheter (RADIANCE-HTN SOLO [15] (Tab. 1). Während die Ultraschall-basierte RDN im Stamm der Nierenarterien durchgeführt wird, hat sich für die Radiofrequenz-basierte RDN mit dem Multi-Elektroden-Katheter gezeigt, dass Ablationen sowohl im Nierenarterien-Stamm als auch in den Nierenarterien-Ästen erforderlich sind [16], was durch das neue

Eingelangt und angenommen am 02.11.2020

Aus der Abteilung für Innere Medizin 2 (Kardiologie und Intensivmedizin), Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Weber, FESC, Abteilung für Innere Medizin 2 (Kardiologie und Intensivmedizin), Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: thomas.weber3@liwest.at

Tabelle 1: Randomisierte, sham-kontrollierte Studien zur Blutdrucksenkung durch renale Denervierung.

Akronym	Technik	Patienten	24-Stunden-BD Baseline (RD/ Sham) (mmHg)	Patientenzahl (RDN/Sham)	Primärer End- punkt	Blutdrucksenkung (RDN/Sham) (mmHg)*	Blutdruck- differenz (mmHg)*
SPYRAL HTN OFF MED	RF	ohne AH	153/99//152/99	38/42	24-Std-DS 3 Mon	-5,5/-4,8//0,5/-0,4	-5,0/-4,6
SPYRAL HTN ON MED	RF	1-3 AH	152/97//151/98	38/42	24-Std-DS 6 Mon	-9/-6//1,6/-1,9	-7,0/-4,3
SPYRAL HTN OFF MED pivotal	RF	ohne AH	151/98//151/99	166/165	24-Std-DS 3 Mon	-4,7/-3,7//0,6/-0,8	-4,0/-3,1
RADIANCE- HTN SOLO	US	ohne AH	143/87//144/89	74/72	Tages-DS 2 Mon	-8,5/-5,1//2,2/-2,6	-6,3/-2,6
Desch et al.	RF	4,4/4,3 AH	140/78//140/81	35/36	24-Std-SBD 6 Mon	-7/-2,8//3,5/-2,1	-3,5/-0,7
REDUCE HTN: REINFORCE	RF	ohne AH	148/86 // 149/86	34 / 17	24-Std-BD 8 Wo 6 Mon	-5,3/-2,6//8,5/-4,6 (-16,7/-9,1//9,5/-5,5)	3,2/2,0 (-7,2/-3,6)

*Werte des 24-Stunden-Monitorings (Tagesdurchschnitt bei RADIANCE-HTN-SOLO, sonst 24-Stunden-Durchschnitt). RF: Radiofrequenz; US: Ultraschall

Design des Katheters auch möglich ist. Als Vergleich: In der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie wurden im Durchschnitt 11,2 Ablationen pro Patient im RDN-Arm durchgeführt, in der SPYRAL-HTN-OFF-MED-Studie allerdings 43,8 Ablationen. Die exakte und konsequente Durchführung der Ablation wurde durch konsequentes „Proktoring“ in den Studien gewährleistet. Besonders die Studien, die bei Patienten durchgeführt wurden, die keine antihypertensiven Medikamente einnahmen (SPYRAL HTN OFF MED, SPYRAL HTN OFF MED pivotal, RADIANCE-HTN SOLO), können aufgrund des aufwendigen Studiendesigns (Randomisierung, Sham-Kontrollgruppe, Qualität der Durchführung der Studien) sowie des Fehlens von medikamentösen Einflüssen als „Proof of concept“ für die antihypertensive Wirksamkeit der RDN gelten.

Aufgrund der prinzipiell positiven Entwicklung gibt es auch wieder neuere technische Entwicklungen. Neben den bekannten Wirkprinzipien Radiofrequenzablation und Ultraschall-basierte Ablation erscheint die Injektion kleiner Mengen von Alkohol in den perivaskulären Raum der Nierenarterien zur Neurolyse interessant. Eine offene Studie zeigte eine relevante Blutdrucksenkung nach 6 Monaten [17]. Die Ergebnisse der laufenden Sham-kontrollierten Studien sind aber abzuwarten.

■ Wann ist mit einer optimalen Blutdrucksenkung durch RDN zu rechnen?

Die nun grundsätzlich gut belegte Blutdrucksenkung durch RDN unterliegt aber – wie auch die medikamentöse Blutdrucksenkung [18] – einer ausgeprägten individuellen Schwankungsbreite. Eine der Kernfragen im Jahre 2021 ist somit jene nach der richtigen Patienten-Auswahl, somit jener Patienten, bei denen mit einem möglichst guten Blutdruckeffekt gerechnet werden kann.

Es wurde eine lange Liste möglicher Prädiktoren einer guten BD-Senkung nach RDN untersucht. Das einzig wirklich konsistente Ergebnis ist die Tatsache, daß die BD-Senkung nach RDN direkt mit der Höhe des Ausgangs-BDs korreliert. Das bedeutet, dass es bei höherem Ausgangs-BD zu einer stärkeren BD-Senkung kommt. Dieses Phänomen ist aber nicht für die RDN spezifisch. Es wird nach dem altösterreichischen Neurologen und Psychiater Joseph Wilder (geb. 1895 in Ostgalizien, gestorben 1976 in USA) „Wilders principle“ genannt [19], der das „Aus-

gangswert-Gesetz“ erstmals 1931 beschrieben hat. Das Prinzip gilt ebenso für die medikamentöse BD-Senkung [19], aber auch die medikamentöse Lipidsenkung oder Herzfrequenzreduktion [19]. Bei der RDN ist das Prinzip bei Registerdaten, wie z. B. im österreichischen TREND-Register [20], und in Observationsstudien gut nachweisbar, in randomisierten Studien ebenso, wenn man die RDN-Gruppe und die Sham-Gruppe getrennt analysiert [21]. Dies legt nahe, dass der Effekt zumindest zum Teil ein statistischer ist und durch „regression to the mean“ erklärt werden kann. „Echte“ Effekte der RDN bzw. „echte“ Prädiktoren der BD-Senkung durch RDN könnte man nur durch eine statistische Korrektur um die Änderung des BDs, die in der Placebo-Gruppe (idealerweise: Sham-Gruppe) auftritt, ermitteln. Bei den meisten Studien, die Prädiktoren für die BD-Senkung nach RDN untersucht haben, handelt es sich allerdings um Observationsstudien ohne Placebo- (Sham-) Gruppe.

In diesen Untersuchungen wurden u. a. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Gewicht/Body-Mass-Index, Nierenfunktion und das Ausmaß des kardiovaskulären Risikos untersucht [22]. Die Ergebnisse sind meist inkonsistent, in den neueren Sham-kontrollierten Studien waren diese Parameter nicht mit einer besseren oder schlechteren BD-Senkung nach RDN assoziiert.

Erhöhte Gefäßsteifigkeit ist ein typischer Marker bei therapieresistenter Hypertonie [23]. In früheren Studien war eine isolierte systolische Hypertonie (ISH), die typisch für steife Gefäße ist und die häufigste Hypertonieform im Alter darstellt, mit einem schlechteren Ansprechen auf RDN assoziiert [24]. Dies führte dazu, dass ISH-Patienten nicht in die neueren RDN-Studien eingeschlossen werden konnten. Rezente Langzeitdaten aus dem Global-Symlicity-Register sprechen aber dafür, dass auch ISH-Patienten von einer RDN profitieren können [22]. Ein genaueres Maß für erhöhte Gefäßsteifigkeit – im Vergleich zum erhöhten Pulsdruck bei ISH – stellt eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit dar. In einer Observationsstudie mit invasiv gemessener Pulswellengeschwindigkeit war das Ansprechen auf RDN bei ISH-Patienten nur dann geringer, wenn sie eine höhere Pulswellengeschwindigkeit aufwiesen [25].

Pathophysiologisch ebenfalls gut erklärbar ist, dass in einer Observationsstudie ein Zusammenhang zwischen einer einge-

schränkten Baroreflexsensitivität (die ja mit der Sympathikusaktivität korreliert) und dem Ansprechen auf RDN bestand [26].

Der Einfluss der Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz) auf die BD-Senkung nach RDN war in verschiedenen Studien ebenfalls inkonsistent [22, 27], ebenso der Einfluss der begleitenden antihypertensiven Medikamente [28].

Eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz könnte ein – allerdings insensitiver – Marker einer erhöhten Sympathikusaktivität sein. In der Sham-kontrollierten SPYRAL-HTN-OFF-MED-Studie kam es nach 3 Monaten zu einer geringen, aber signifikanten Abnahme der 24-Stunden-Herzfrequenz in der RDN-Gruppe, nicht aber in der Sham-Gruppe [29]. Eine 24-Stunden-Herzfrequenz über dem Median (73,5 Schläge/Minute) war ein Prädiktor für eine deutlich stärkere BD-Senkung durch RDN im Vergleich zur Sham-Gruppe.

■ Gibt es prozedurale Marker, die das Vorliegen einer kompletten RDN beweisen?

Im Gegensatz zu anderen Katheterinterventionen (z. B. Stentimplantation, Ablation bei Vorhofflimmern), bei denen intraprozedurale Parameter einer erfolgreichen Intervention etabliert sind, gibt es für die RDN keinen einfach erhebbaren prozeduralen Erfolgsmarker [4]. In einer *Post-hoc*-Analyse der SYMPLICITY-HTN-3-Studie war die Zahl der Ablationen ein Prädiktor für die BD-Senkung [21]. Zumindest für die RF-basierte RDN dürfte weiter etabliert sein, dass eine zirkumferentielle Ablation sowie Ablationen nicht nur in der Hauptarterie, sondern auch in deren Ästen für eine optimale Effektivität erforderlich sind. In einer Single-Center-Observationsstudie war das Auftreten von „Notches“ und Spasmen nach RF-basierter RDN mit einer besseren BD-Senkung assoziiert [30]. Möglicherweise könnte ein Mapping durch elektrische Stimulation renaler Nerven „Hot spots“ identifizieren, deren Ablation eine besonders gute BD-Senkung bringt. Dies wurde im Tierversuch gezeigt [31]. Beim Menschen wurde zumindest die problemlose Machbarkeit der Stimulation in Nierenarterien berichtet [32].

■ Wie sind die Sicherheitsdaten der Methoden?

Obwohl die RDN ein invasives Verfahren ist, sind die Daten zur prozeduralen Sicherheit exzellent. In den randomisierten Sham-kontrollierten Studien [8, 10–12, 15] liegen die Komplikationsraten in den RDN-Gruppen durchwegs auf dem Niveau der Sham-Gruppen, sowohl für die Intervention als auch für die Nachsorgedauer von meist einem halben Jahr. In einem Langzeit-Register [22], das immerhin 1749 Patienten 3 Jahre nach RDN umfasst, lag die Rate an neu aufgetretenen > 70%igen Nierenarterienstenosen bei 0,3% (6 von 1749). Kreatininanstiege > 50 % wurden in diesem Register bei 25 Patienten (1,4 %) berichtet. Insgesamt kann die RDN somit als sichere Methode betrachtet werden.

■ Die Rolle der Adhärenz und der Patienten-Präferenzen

In den initialen Studien, z. B. SYMPLICITY-HTN-3, wurden Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingeschlossen,

die unter antihypertensiver Kombinationstherapie standen (z. B. 5,2 Antihypertensiva in SYMPLICITY HTN-3 [8]). Trotz der Vorgabe, die Medikation während der Studie nicht zu ändern, kam es in dieser Studie bei etwa 40 % der RDN- und Sham-Patienten zu einer Änderung der Dosis oder der antihypertensiven Substanzklasse. Die deutliche BD-Senkung in der Sham-Gruppe in SYMPLICITY-HTN-3 ist ein starkes Indiz für eine Änderung der Adhärenz während der Studie, allerdings wurde in dieser Studie noch kein laborchemisches Monitoring der Antihypertensiva durchgeführt. Dies war aber – aufgrund der Ergebnisse von SYMPLICITY-HTN-3 – eine der Änderungen im Design der neueren Studien und führte auch zu interessanten Beobachtungen: So ließen sich in den Studien, die explizit ohne antihypertensive Begleittherapie durchgeführt wurden, bei 14,5 % (SPYRAL HTN OFF MED [10]) und 7 % (SPYRAL HTN OFF MED Pivotal [12]) der Patienten Antihypertensiva nachweisen. In der SPYRAL-HTN-ON-MED-Studie [11] war die Adhärenz (definiert als nachweisbare Blutspiegel aller verordneten Antihypertensiva) während der Studiendauer variabel, sie betrug initial 62,5 %, nach 3 Monaten 55 % und nach 6 Monaten 62,5 %. Etwa ein Viertel der Patienten wechselte nach 3 und nach 6 Monaten von adhärenz zu nicht adhärenz oder umgekehrt.

Prinzipiell wäre die RDN als einmalige Intervention eine Möglichkeit, das Problem der variablen Adhärenz zu antihypertensiven Medikamenten zumindest teilweise zu umgehen. In einer Zusammenfassung von Patientenbefragungen [33] mit mehr als 1600 Patienten waren die Patienten, die noch keine Antihypertensiva einnahmen, die signifikante Nebenwirkungen bei Einnahme von Antihypertensiva erlitten und die Hypertonie als deutliches Problem ansahen, am ehesten bereit, sich einer RDN zu unterziehen.

■ Die Rolle der RDN in rezenten Guidelines

In den aktuellen Guidelines der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) [34], die 2018 und somit vor oder kurz nach Publikation der neueren RDN-Studien erschienen sind, wird die RDN für die Routinebehandlung der Hypertonie nicht empfohlen. Im Österreichischen Blutdruckkonsens 2019 [35] konnten die neueren Studien schon berücksichtigt werden. Auch hier wurde die RDN für die klinische Routine nicht empfohlen. Darüber hinaus wurde aber angeführt: *„Bei ausgewählten Patienten mit resistenter Hypertonie und gesicherter Medikamenten-Compliance (Screening in Blut oder Harn) und nach Abklärung an einem Spezial-Hypertoniezentrum kann die Anwendung eines interventionellen Verfahrens*

■ Relevanz für die Praxis

- Die Blutdrucksenkung durch renale Sympathikusdenervierung kann als erwiesen betrachtet werden.
- Die RDN ist auch im Langzeitverlauf eine sichere Intervention.
- Im Mittelpunkt intensiver Forschung stehen derzeit die Frage nach den Patientengruppen, bei denen eine RDN eine optimale Blutdrucksenkung bewirkt, sowie die Frage nach einem intraprozeduralen Marker für eine effektive Denervierung.
- Internationale und nationale Blutdruck-Guidelines empfehlen derzeit (noch?) keinen Einsatz der RDN in der klinischen Routine, wenngleich manche Patientengruppen eine einmalige Katheterintervention im Vergleich zu einer jahrelangen medikamentösen Blutdrucktherapie bevorzugen würden.

bei Scheitern der medikamentösen Therapie als Option gerechtfertigt sein, insbesondere im Hinblick auf das gute Sicherheitsprofil der RDN. Die Behandlung sollte idealerweise im Rahmen kontrollierter Studien oder klinischer Register stattfinden.“

■ Interessenkonflikt

Vortragshonorare: Medtronic; Grants für wissenschaftliche Studien in Zusammenhang mit RDN: Medtronic

Literatur:

- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058–66.
- Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension: the effect of radical (lumbodorsal) splanchnicectomy on the hypertensive state of one hundred and fifty-six patients followed one to five years. *Arch Surg* 1944; 49: 180–93.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
- Kiuchi MG, Esler MD, Fink GD, et al. Renal denervation update from the international sympathetic nervous system summit: JACC State-of-the-Art Review. *JACC* 2019; 73: 3006–17.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003; 41: 621–4.
- Esler MD, Krum H, Sobotta PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Mühlberger V, Ulmer H. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2015. *J Kardiologie* 2017; 24: 7–12.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957–65.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of anti-hypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390: 2160–70.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-OFF MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2346–55.
- Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1444–51.
- Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1202–8.
- Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension. *JACC Cardiovascular Interventions* 2020; 13: 461–70.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335–45.
- Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *JACC* 2015; 66: 1766–75.
- Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-mediated renal denervation using the peregrine system infusion catheter for treatment of hypertension. *JACC Cardiovascular Interventions* 2020; 13: 471–84.
- Paz MA, de-La-Sierra A, Saez M, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4071.
- Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J* 2015; 36: 576–9.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Effects of renal denervation documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. *PLoS one* 2016; 11: e0161250.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 219–27.
- Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension. *JACC* 2020; 75: 2879–88.
- Alsharari R, Lip GYH, Shantsila A. Assessment of arterial stiffness in patients with resistant hypertension: Additional insights into the pathophysiology of this condition? *Am J Hypertens* 2020; 33: 107–15.
- Ewen S, Ukena C, Linz D, et al. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 193–9.
- Fengler K, Rommel KP, Hoellriegel R, et al. Pulse wave velocity predicts response to renal denervation in isolated systolic hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005879.
- Zuern CS, Eick C, Rizas KD, et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *JACC* 2013; 62: 2124–30.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Blood pressure changes after renal denervation are more pronounced in women and nondiabetic patients: findings from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. *J Hypertens* 2019; 37: 2290–7.
- Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J* 2020; 41: 1588–99.
- Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 743–51.
- Weber T, Kellermaier J, Witberg KT, et al. Changes in renal artery dimensions are associated with clinical response to radiofrequency renal denervation: a series of studies using quantitative angiography and intravascular ultrasound. *J Hypertens* 2017; 35: 2069–76.
- Lu J, Wang Z, Zhou T, et al. Selective proximal renal denervation guided by autonomic responses evoked via high-frequency stimulation in a pre-clinical canine model. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001847.
- Tsioufis KP, Feyz L, Dimitriadis K, et al. Safety and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients. *Euro-Intervention* 2018; 14: e1334–e1342.
- Schmieder RE, Kandzari DE, Wang TD, et al. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *J Hypertens* 2021; 39: 162–8.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Weber T, Arbeiter K, Ardel F, et al. [Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019]. *Wi Ki Wo* 2019; 131: 489–590.

RENALE DENERVIERUNG SENKT NACHWEISLICH DEN BLUTDRUCK

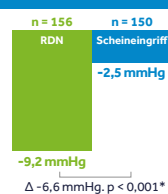
KLINISCH SIGNIFIKANTE SENKUNGEN DES BLUTDRUCKS MIT UND OHNE MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG MIT DEM MEDTRONIC SYMPPLICITY SPYRAL™ SYSTEM ZUR RENALEN DENERVIERUNG.

Weitere Einzelheiten zur klinischen Evidenz finden Sie unter <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/therapien-prozeduren/cardiovascular/rdn/klinische-daten.html>.

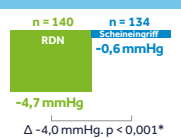
SPYRAL HTN-OFF MED PIVOTSTUDIE¹

Veränderung von Baseline bis zum 3 Monat

Punktuelle SBD



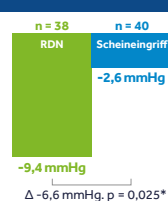
24-Stunden-SBD



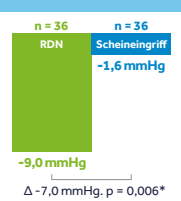
SPYRAL HTN-ON MED PILOTSTUDIE²

Veränderung von Baseline bis zum 6 Monat

Punktuelle SBD



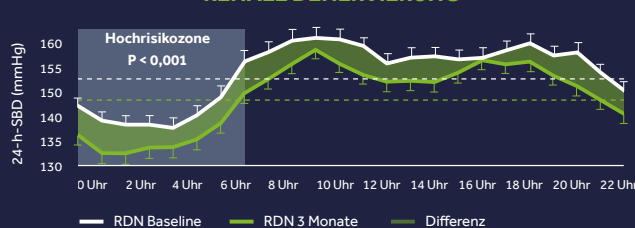
24-Stunden-SBD



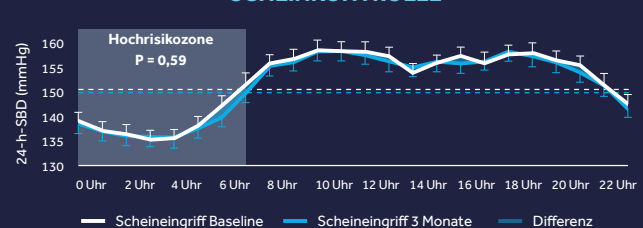
RDN SENKT DEN BLUTDRUCK ÜBER EINEN ZEITRAUM VON 24 STUNDEN

Veränderung von Baseline bis zum 3 Monat der SPYRAL OFF MED Pivotstudie¹

RENALE DENERVIERUNG



SCHEINKONTROLLE



HERVORRAGENDES SICHERHEITSPROFIL FÜR DAS MEDTRONIC SYMPPLICITY SPYRAL™ RENAL DENERVATION SYSTEM¹

- Keine geräte- oder verfahrensbezogenen schweren unerwünschten Ereignisse (drei Monate und drei random.)^{1,2,3}
- Verfahrens- und Langzeitsicherheit nach drei Jahren in klinischer Praxiserfahrung^{4,5,6}
- Keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion^{4,5,6}
 - Kein beschleunigter Abfall der eGFR nach drei Jahren⁶
 - Keine neue Nierenarterienstenose > 70 %⁶



DIE VORTEILE WIRKEN „RUND UM DIE UHR“

Senkt den Blutdruck 24 Stunden am Tag, auch zu den Hochrisikozeiten.



Interatrialer Shunt zur Therapie der Herzinsuffizienz

J. Gollmer, H. Bugger

Kurzfassung: Die Herzinsuffizienz mit erhaltener oder moderat reduzierter Ejektionsfraktion (HFpEF/HFmrEF) gehört zu den häufigeren kardiovaskulären Erkrankungen, deren Prävalenz stetig zunimmt. Betroffene leiden unter einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe und Hospitalisierungen aufgrund einer kardialen Dekompensation, die Prognose scheint kaum besser als bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). Pathophysiologisch sind erhöhte Füllungsdrücke des linken Herzens in Ruhe und insbesondere unter Belastung ursächlich an der Symptomatik beteiligt. Neben einer differenzierten Diuretikatherapie stehen weiterhin keine anderen Medikamente zur Verfügung, die nachhaltig eine Reduktion der Symptomatik oder gar eine Verbesserung der Prognose bewirken. Die interventionelle Anlage eines interatrialen Vorhofshunts zur Reduktion des linksatrialen Drucks stellt eine neue und vielversprechende Therapieoption für Patienten mit HFpEF/HFmrEF dar, die aktuell in klinischen Studien untersucht wird. Bisherige Ergebnisse zeigen, dass die Etablierung eines interatrialen

Shunts sicher vorgenommen werden kann, dass es hämodynamisch zu einer Reduktion der Füllungsdrücke kommt, und dass die Patienten zumindest symptomatisch und evtl. sogar prognostisch von dem Verfahren profitieren könnten. In dieser Übersichtsarbeit werden die verfügbaren Verfahren sowie deren Sicherheit und Effektivität entsprechend den aktuell verfügbaren Studiendaten erläutert.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion, HFpEF, Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Pumpfunktion, HFmrEF, Interatriales Shuntdevice, IASD, therapeutischer Vorhofshunt

Abstract: Interatrial shunting for treating heart failure. Heart failure with preserved or mid-range ejection fraction is a frequent cardiovascular disorder with continuously increasing prevalence. Patients suffer from reduced exercise capacity, exertional dyspnea, and heart failure hospitalisation, and the prognosis may be as poor as for patients with heart failure

with reduced ejection fraction (HFrEF). Elevated left ventricular filling pressures at rest and especially during exercise causally contribute to heart failure symptoms. Besides a symptomatic therapy using diuretics, no other drugs have demonstrated a consistent reduction of symptoms or even a prognostic benefit in clinical trials. Interventional creation of an atrial left-to-right shunt to lower left atrial filling pressures represents a novel and promising therapeutic approach for patients with HFpEF/HFmrEF that is currently under investigation in clinical trials. Available data show that device implantation is safe, lowers left atrial filling pressure, and that this therapy may reduce symptoms and may potentially even improve overall prognosis. In this review, we discuss the available devices and their safety and efficacy based on the currently available clinical trial data. **J Kardiologie 2021; 28 (3-4): 98-102.**

Key words: heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, heart failure with mid-range ejection fraction, interatrial shunt device, IASD

■ Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das basierend auf kardialen Funktionsstörungen und/oder kardialen Strukturdefekten zu einer verringerten kardialen Auswurfleistung oder zu erhöhten intrakardialen Drücken führt und durch typische Symptome wie beispielsweise eine reduzierte körperliche Belastbarkeit, Müdigkeit, Belastungsdyspnoe und Beinödeme charakterisiert ist [1]. Die Herzinsuffizienz erstreckt sich über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion (EF). Symptomatik und Prognose der klassischen HFrEF können durch eine stufenweise medikamentöse Therapie und Aggregattherapie günstig beeinflusst werden und stellen eine Erfolgsgeschichte der medizinischen Forschung dar.

Ein großer Teil der Herzinsuffizienzpatienten leidet allerdings an einer HFpEF oder HFmrEF, die gemäß der Leitliniendefinitionen somit eine EF $\geq 50\%$ bzw. $\geq 40\%$ aufweisen [1]. Während die Prognose dieses Kollektivs kaum besser als bei der HFrEF ist, gibt es bislang keine Therapie, die neben Diuretika die Symptomatik und insbesondere die Prognose relevant verbessert. Da steigendes Alter *per se*, aber auch zahlreiche (alters-assoziierte) Komorbiditäten wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus oder chronische Niereninsuffizienz eine wesentliche Rolle in der Entwicklung und Progression der Erkrankung spielen, wird der Anteil an HFpEF und HFmrEF am gesamten Herzinsuffizienz-Kollektiv

tiv, aber auch die absolute Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankungen in den kommenden Jahren deutlich zunehmen. Die Entwicklung therapeutischer Optionen für Patienten mit HFpEF und HFmrEF hat daher in den vergangenen Jahren enorm an Bedeutung gewonnen.

■ Aktuelle therapeutische Situation

Die medikamentösen Therapieempfehlungen der Leitlinien für Patienten mit HFpEF oder HFmrEF beschränken sich aktuell auf eine differenzierte Diuretikatherapie, die bei Herzinsuffizienzpatienten über das gesamte Spektrum der EF die Symptomatik bessert. Medikamente, die bei HFrEF zu einer Mortalitätssenkung geführt haben, scheinen bei einer EF $\geq 40\%$ diesen prognostisch günstigen Effekt nicht zu zeigen. Im TOPCAT-Trial war bei Patienten mit einer EF $\geq 45\%$ der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, verhindertem kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz nicht reduziert, obwohl sich eine Reduktion im Einzelendpunkt der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz zeigte [2]. Die Interpretation der Ergebnisse wurde allerdings aufgrund möglicher Unterschiede in der Therapieadhärenz zwischen unterschiedlichen Teilnehmerstaaten erschwert [3, 4].

Ebenfalls konnte eine Therapie mit Valsartan/Sacubitril im PARAGON-HF-Trial den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit einer EF $\geq 45\%$ gegenüber einer Monotherapie mit Valsartan nicht signifikant senken. Allerdings ergab eine Untersuchung von vordefinierten Subgruppen, dass Frauen oder Patienten mit einer EF $\leq 57\%$ eine signifikante Senkung dieses Endpunktes aufwiesen, sodass eine Behandlung von ausgewählten Patienten sinnvoll sein könnte [5].

Eingelangt am 10.11.2020, angenommen am 11.11.2020

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, LKH Universitätsklinikum Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Heiko Bugger, FESC, Klinische Abteilung für Kardiologie, LKH Universitätsklinikum Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: heiko.bugger@medunigraz.at

Studien mit ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten, und Betablockern blieben insgesamt weitgehend inkonklusiv. Einen Stellenwert in der HFpEF-Therapie haben allerdings Lebensstil-Interventionen erreicht, für die zumindest eine Reduktion der Symptomatik gezeigt werden konnte, sowie die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten, die an der Pathogenese der HFpEF und HFmrEF beteiligt sein dürften [6].

■ Konzept atrialer Links-Rechts-Shunt

Patienten mit HFpEF weisen im Vergleich zu Herzgesunden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung erhöhte linksatriale (LAP) und linksventrikuläre Füllungsdrücke (LVEDP) auf, was unabhängig von der Ätiologie des HFpEF-Syndroms einen gemeinsamen pathophysiologischen Faktor bei allen HFpEF-Patienten darzustellen scheint. Unter Belastung steigt der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) in der Rechtsherzkatheteruntersuchung schneller und massiver an als bei Herzgesunden, und zwar sowohl bei Volumenbelastung als auch bei körperlicher Anstrengung [7, 8]. Der erhöhte PCWP in Ruhe und insbesondere unter Belastung führt zu Dyspnoe und bedeutet eine Einschränkung der Prognose [9, 10]. Zudem korrelieren der PCWP und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) unter Belastung invers miteinander, ein erhöhter PCWP geht also mit einer schlechteren Belastungskapazität einher [11, 12]. Daten aus Subgruppenanalysen des ESCAPE-Trial deuten zudem darauf hin, dass mit steigendem pulmonal-arteriellem Druck das Risiko für Dekompensationen steigt [13].

Die therapeutische Senkung des LAP verspricht daher unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ein erfolgsversprechendes, obwohl kein komplett neues Konzept zu sein. Die Idee eines therapeutischen Shunts auf Vorhofebene gründet sich nämlich auf Beobachtungen an Patienten mit Mitralklappenstenose und begleitendem atrialem Septumdefekt (ASD), dem sog. Lutembacher-Syndrom. Bereits Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurde beschrieben, dass diese Patienten seltener an Dyspnoe, pulmonaler Hypertonie und pulmonaler Kongestion leiden als Patienten mit Mitralklappenstenose ohne ASD. Schon damals wurde die Funktion des ASD als Überlaufventil für den LA diskutiert [14].

Die Annahme, dass eine therapeutische Senkung des LAP die Symptomatik und ggf. auch Prognose von HFpEF-Patienten verbessern könnte, wird durch Daten aus dem CHAMPION-Trial bestärkt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Steuerung der diuretischen Therapie, basierend auf kontinuierlich gemessenem pulmonalarteriellem Druck mittels eines implantierten PA-Drucksensors, zu einer signifikanten Reduktion von Symptomatik und Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz führte [15, 16]. Zwischenzeitlich sind verschiedene Devices entwickelt worden, deren Implantation einen dauerhaften interatrialen Links-Rechts-Shunt vermitteln, insbesondere unter körperlicher Belastung und deren therapeutisches Potenzial aktuell bei HFpEF- und HFmrEF-Patienten, teilweise sogar bei HFrEF-Patienten, in klinischen Phase-3-Studien untersucht wird.

■ InterAtrial Shunt Device (IASD®)

Das erste Device mit einer publizierten Machbarkeitsstudie war 2014 das IASD® Device der Firma Corvia Medical [17]. Zur Be-

stimmung der optimalen Shuntgröße sowie zur Berechnung der zu erwartenden hämodynamischen Effekte erfolgten computer-gestützte Simulationen, basierend auf Daten aus 2 Studien mit Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei HFpEF-Patienten [18]. Die besten Ergebnisse zeigten sich bei einer Shuntgröße zwischen 8 und 9 mm, da sich hierbei eine ausreichende Abnahme des LAP zeigte, ohne dass sich ein zu großer Shuntfluss negativ auf das Herzzeitvolumen auswirkte. Bei 8 mm Shunt-Größe wurde in Ruhe ein Shuntfluss von ca. 1,4 L/min errechnet, was einem Verhältnis von pulmonalem zu systemischen Fluss (Q_p/Q_s) von 1,3:1 entspricht. Da unter Belastung der Druck im linken Atrium stärker steigt als der Druck im rechten Atrium, erhöht sich dann auch der Fluss durch den Shunt auf rechnerisch 2,8 L/min. In den Simulationen zeigte dies den gewünschten Effekt. Der PCWP nahm in Ruhe von 10 mmHg auf 7 mmHg und unter Belastung sogar von 28 mmHg auf 17 mmHg ab.

Das IASD® besteht aus einem selbstexpandierbaren Nitinolgerüst, das sich nach Entfaltung und Implantation als zwei dem Septum anliegende Drahtgeflecht-Scheiben mit einem zentralen Kanal darstellt (Abb. 1). Die Scheiben dienen der Verankerung des IASD® an den links- und rechts-atrialen Seiten des Septums und der zentrale Kanal (8 mm Durchmesser) ermöglicht letztlich passiv den Links-Rechts-Shunt. Das Device wird kathetergestützt in gefalteter Form über einen femoral-venösen Zugang zum interatrialen Septum vorgebracht. Nach transeptaler Punktion wird zunächst der linksatriale Anteil des IASD® entfaltet, danach erfolgt die Entfaltung des rechtsatrialen Anteils, was der finalen Freisetzung und Implantation des Devices gleichkommt.

■ Klinische Studien zum IASD®

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen Daten aus 3 klinischen Studien zum IASD® vor (Tab. 1). In allen 3 Studien wurde ein symptomatisches HFpEF/HFmrEF-Kollektiv mit im Rechtsherzkatheter nachgewiesenen erhöhten Füllungsdrücken untersucht [19–21]. Die initial durchgeführte Machbarkeitsstudie konnte an 11 untersuchten Patienten nach einem Monat eine Reduktion des PCWP von 5 mmHg zeigen, was nach 12 Monaten mit einer Reduktion der NYHA-Klasse und einer besseren Leistung im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) einher ging. In der folgenden Phase-I-Studie REDUCE LAP-HF wurde in einer multizentrischen Open-label-Single-arm-Studie 64 Patienten mit HFpEF/HFmrEF das Device implantiert. Hier wurde nach 6 Monaten eine Reduktion des PCWP unter Belastung von 3 mmHg beobachtet. Allerdings waren die Patienten nun bereits körperlich belastbarer als zuvor, sodass sich nach Normalisierung auf die Belastbarkeit eine weitaus deutlichere Senkung des PCWP zeigte. Dementsprechend zeigte sich sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten eine anhaltende Reduktion der NYHA-Klasse im Median von III auf II, eine bessere Leistung im 6MWT, sowie eine höhere Lebensqualität basierend auf dem MLwHF-Fragebogen [22]. In einer Analyse der Mortalitätsrate der untersuchten Patienten zeigte sich nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 739 Tagen eine höhere Überlebensrate, als sie durch den MAGGIC-Score vorhergesagt wurde [23]. Der MAGGIC-Score ist ein validiertes Prognosemodell der Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), welches aus Daten von über 40.000 Patienten aus klinischen Studien und Observationsstudien erstellt wurde [24].

Es folgte mit der REDUCE LAP-HF-I-Studie eine randomisierte, Sham-kontrollierte, doppelblinde Studie. Wesentliche Einschlusskriterien waren eine EF von $> 40\%$, NYHA-Stadium III oder IV, sowie ein invasiv gemessener PCWP von > 25 mmHg unter ergometrischer Belastung. 44 Patienten wurden 1:1 randomisiert. Hierbei zeigte sich nach einem Monat eine signifikant größere Reduktion des PCWP unter Belastung in der Behandlungsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ($-3,5 \pm 6,4$ mmHg vs. $-0,5 \pm 5,0$ mmHg), womit die Studie ihren primären Effizienzepunkt erfüllte. Nach einem Jahr zeigten sich Trends zu einer symptomatischen Verbesserung mit verbesserter NYHA-Klasse und weniger Hospitalisierungen, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen [25]. Dennoch sind die Ergebnisse konsistent mit der initialen Open-label-Studie. Aktuell läuft mit REDUCE LAP-HF II eine multizentrische, randomisierte, Sham-kontrollierte und verblindete Phase-3-Studie zur Eva-

luation von Sicherheit und Effizienz des IASD® bei HFpEF- und HFmrEF-Patienten. Die Studie hat kürzlich die Rekrutierungsphase abgeschlossen, in der über 600 Patienten eingeschlossen wurden. Untersucht wird ein hierarchisch gegliederter primärer Endpunkt aus 1.) Tod/Schlaganfall, 2.) Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, und 3.) Lebensqualität. Erste Ergebnisse dieser Studie werden in Kürze und mit Hochspannung erwartet.

■ Sicherheit des IASD®

In den bisherigen 3 Studien erscheint das Verfahren insgesamt sicher. In REDUCE LAP-HF trat innerhalb von 6 Monaten keiner der definierten Sicherheitsendpunkte aus Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, systemische Embolie oder Notwendigkeit einer chirurgischen Implantat-Bergung auf [26]. Nach einem Jahr waren 3 Patienten verstorben, darunter ein Patient an einem Schlaganfall. In der REDUCE LAP-HF-I-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Implantationsgruppe und der Kontrollgruppe in Bezug auf die untersuchten Sicherheitsendpunkte aus Tod, embolischem Schlaganfall, Device-bezogenen Komplikationen oder Nierenfunktionsstörung. Insbesondere kam es zu keinem Schlaganfall, Device-Embolisation oder Device-Verschluss in der Implantationsgruppe.

Neben diesen untersuchten Endpunkten wurden mögliche negative Langzeitfolgen eines interatrialen Shunts diskutiert. So könnte es langfristig durch die Volumenbelastung des rechten Herzens und der Lungenstrombahn zu einem Lungenhochdruck und Rechtsherzversagen kommen, wie es bei großen kongenitalen ASDs beobachtet wird. Die bisherigen Daten geben dahingehend aber Entwarnung. Zwar war der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex (RVEDI) nach 6 Monaten in REDUCE LAP-HF I nach IASD®-Implantation leicht erhöht, allerdings zeigte sich keine weitere Progredienz nach 12 Monaten [25]. Die RV-Funktion war zu keinem untersuchten Zeitpunkt eingeschränkt. Der pulmonalarterielle Druck sank im Beobachtungszeitraum sogar eher ab. Auch das Flussverhältnis Qp:Qs von ca. 1,3:1, welches beim IASD® beobachtet wurde, spricht gegen eine relevante Belastung des rechten Ventrikels. Bei Patienten mit kongenitalem ASD wird der

Device	Name/Firma	Shunt-durchmesser
	IASD® Corvia Medical, Inc.	Ø 8 mm
	Ventura® Interatrialer Shunt V-Wave, Ltd.	Ø 5 mm
	Atrial flow regulator Occlutech	Ø 8-10 mm

Abbildung 1: Interatriale Shunt-Devices in klinischer Testung. Abdruck mit Genehmigung.

Tabelle 1: Durchgeführte Studien und klinische Ergebnisse unterschiedlicher Shunt-Devices

Name/Hersteller	Bisherige Studien	Kollektiv	Beobachtungszeiträume	Klinische Endpunkte
IASD® Corvia Medical, Inc	– Machbarkeitsstudie <i>Monozentrisch, einarmig</i> – REDUCE LAP-HF <i>Multizentrisch, offen, einarmig</i> – REDUCE LAP-HF I <i>Multizentrisch, randomisiert, verblindet, sham-kontrolliert</i>	Insgesamt 119 Patienten Kollektiv: HFpEF/HFmrEF	1–36 Monate	NYHA ↓ [17, 22, 25] Hospitalisierungen ↓ [25] Lebensqualität ↑ [17, 22] Belastbarkeit ↑ [17, 20, 21, 22] Prognostiziertes Überleben ↑ [23]
V-Wave Device V-Wave, Ltd.	– Pilotstudien 1. Generation <i>Monozentrisch, einarmig</i> – Pilotstudie 2. Generation <i>Monozentrisch, einarmig</i>	1. Generation 48 Patienten (HFREF/ HFpEF) 2. Generation 6 Patienten (HFREF/ HFmrEF)	3–12 Monate	NYHA ↓ [27, 28, 29] Lebensqualität ↑ [17, 28, 29] Belastbarkeit ↑ [27, 28, 29]
Atrial flow regulator® Occlutech	– AFR PRELIVE <i>Monozentrisch, einarmig</i>	36 Patienten Kollektiv: HFREF/HFmrEF/ HFpEF	3 Monate	NYHA ↓ [30] Lebensqualität ↑ [30] Belastbarkeit ↑ [30]

Verschluss leitliniengemäß erst ab einem Qp:Qs-Verhältnis von > 1,5:1 mit Zeichen der Rechtsherzbelastung empfohlen.

Die Sorge, dass durch den Shuntfluss das Herzzeitvolumen zu stark reduziert werden könnte, wurde durch die bisherigen Daten ebenfalls entkräftet. Es zeigte sich im Gegenteil sogar eine Erhöhung des Herzzeitvolumens sowohl in Ruhe als auch unter Belastung im Vergleich zu den Werten vor Implantation des IASD® [26].

Die bekannte Assoziation eines persistierenden Foramen ovale mit einem kryptogenen Schlaganfall begründet die Befürchtung, dass ein interatrialer Shunt das Risiko für paradoxe Embolien erhöhen könnte. Zwar wurden relevante Rechts-Links-Shunts weder in den Simulationen noch in den bisherigen echokardiographischen Nachbeobachtungen beobachtet, allerdings kann dadurch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es zumindest über kurze Phasen einzelner Herzzyklen doch zu einem solchen Flussphänomen kommt. Bislang wurde keine paradoxe Embolie nach IASD®-Implantation in den publizierten Studien berichtet.

V-Wave

Das V-Wave-Device besteht ebenfalls aus einem selbstexpandierbaren Nitinolgerüst, welches uhrglasförmig aufgebaut ist und analog dem IASD® kathetergestützt implantiert wird (Abb. 1). Der Shuntdurchmesser ist mit 5 mm kleiner als beim IASD®. Im Unterschied zum IASD® hatte das Device in der ersten Generation eine eingebaute Klappe mit 3 Taschen aus Schweineperikard, welche die oben beschriebene Gefahr paradoxer Embolien ausschließen sollte. Eine 2016 veröffentlichte Studie an 10 Patienten zeigte nach 3 Monaten einen um 6 mmHg reduzierten PCWP, eine Verbesserung der NYHA-Klasse, eine längere Gehstrecke im 6MWT sowie eine bessere Lebensqualität laut KCCQ-Fragebogen [27]. In einer weiteren Studie an 38 Patienten (30 Patienten mit HFrEF, 8 mit HFpEF) mit einem Follow-up von 12 Monaten offenbarte sich jedoch das wesentliche Problem des Designs, da es nach 12 Monaten bei 36 % der Patienten zu einer Stenose und bei 14 % der Patienten zu einem kompletten Verschluss der eingebauten Klappe gekommen war [28]. Dieser ungeplante Verlauf ermöglichte einen Vergleich zwischen Patienten mit erhaltenem Shunt und solchen mit verschlossenem Shunt. Während die Patienten mit verschlossenem Shunt keine Änderung des PCWP aufwiesen, reduzierte sich der PCWP bei den Patienten mit offenem Shunt um ca. 5 mmHg. Zudem zeigte sich bei offenem Shunt eine niedrigere Ereignisrate von Hospitalisierungen, Todesfällen, LVAD-Implantationen sowie Herztransplantationen [28]. Dieser direkte Vergleich ist ein weiterer guter Indikator für die grundsätzliche Wirksamkeit des Therapieprinzips.

In der zweiten Generation des V-Wave-Device wurde daher auf die eingebaute Klappe verzichtet. Die Ergebnisse der ersten 6 Patienten wurden kürzlich veröffentlicht. Mit dem neuen Device kam es nicht zu Verschlüssen, aber zu Verbesserungen des NYHA-Stadiums, der Gehstrecke im 6MWT und der Lebensqualität laut KCCQ-Fragebogen [29]. Im Vergleich zum IASD® ist das Qp:Qs-Verhältnis beim V-Wave mit ca. 1,1–1,2:1 etwas niedriger. Aktuell werden Sicherheit und Wirksamkeit des V-Wave in einer multizentrischen, randomisierten, verblin-

VASTAREL® 35mg

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.

deten Studie (RELIEVE-HF-Trial) untersucht. Es sollen insgesamt 500 Patienten mit Herzinsuffizienz (mind. NYHA III) eingeschlossen werden, die entweder an HFpEF oder HFmrEF leiden, aber auch an HFrEF erkrankt sein können. Auch hier wird ein hierarchisch gegliederter primärer Endpunkt aus 1.) Tod, 2.) Herztransplantation/LVAD, 3.) Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und 4.) Veränderung im 6MWT untersucht. Die Studie befindet sich aktuell noch in der Rekrutierungsphase.

■ Atrial Flow Regulator

Der Atrial Flow Regulator der Firma Occlutech® besteht aus einem zentral fenestrierten Nitinol-Drahtgeflecht, wobei der Durchmesser des zentralen Kanals je nach Version des Device zwischen 8 mm und 10 mm variiert (Abb. 1). Initial wurde das Device bei über 100 Patienten mit therapierefraktärem pulmonaler arteriellem Hypertonus verwendet, um einen Rechts-Links-Shunt zu schaffen [30]. Nun wurde der Atrial Flow Regulator in einer prospektiven, nicht-randomisierten Open-label-Studie (AFR-PRELIVE-Studie) an 36 Patienten mit Herzinsuffizienz (16 Patienten mit HFrEF, 20 Patienten mit HFpEF) auf Sicherheit untersucht. Das Device konnte in allen Patienten erfolgreich implantiert werden und ein Links-Rechts-Shunt war auch nach 3 Monaten in allen Patienten nachweisbar. Der PCWP konnte bei den HFpEF-Patienten um ca. 5 mmHg reduziert werden [30]. Insgesamt konnte bei einigen individuellen Patienten eine Verbesserung von Symptomatik (NYHA-Klasse, KCCQ-Fragebogen, 6MWT) oder von Surrogatparametern (NT-proBNP, PCWP) erreicht werden.

■ Weitere Verfahren

Neben implantierbaren Shunt-Devices im Bereich des atrialen Septums gibt es methodisch noch andere Ansätze, wie kathetergestützt eine LAP-Senkung erreicht werden soll. Der „Levoatrial-to-coronary sinus Shunt“ der Firma Edwards (auch als perkutane Atriotomie bezeichnet) nutzt ein Nitinolgerüst, welches über den Koronarsinus implantiert wird und eine Verbindung zwischen dem linken Atrium und dem Koronarsinus herstellt. In einer ersten Machbarkeits- und Sicherheitsstudie konnte das Device in 8 von 11 Herzinsuffizienz-Patienten (HFpEF oder HFrEF) erfolgreich implantiert werden [31]. Erfolgreich implantierte Devices verursachten innerhalb einer medianen Beobachtungszeit von 201 Tagen keinerlei Komplikationen. Eine Senkung des PCWP und eine Reduktion der NYHA-Klasse konnte bei der überwiegenden Zahl an Patienten erreicht werden. Weiterhin sind Systeme in der Entwicklung, bei denen entweder mittels Radiofrequenzablation (NoVA Global Adjustable Shunting System) oder mechanisch (Alleviant Medical, Inc.) eine interatriale Shunt-Verbindung hergestellt werden soll, die ohne Device-Stabilisierung durchgängig gehalten werden soll.

■ Schlussfolgerung

Die interventionelle Anlage eines atrialen Links-Rechts-Shunts scheint nicht nur sicher durchführbar zu sein, sondern auch die Symptomatik bei Patienten mit HFpEF und HFmrEF effektiv zu reduzieren. Große randomisierte Studien, deren Ergebnisse teilweise schon in Kürze zu erwarten sind, werden Einblicke in weitere Endpunkte wie Hospitalisierungen und Mortalität erlauben, und außerdem auch Daten zu Patienten mit HFrEF liefern.

Es darf abschließend spekuliert werden, dass die LAP-Senkung nicht nur in der Herzinsuffizienz, sondern auch im Bereich weiterer häufiger kardialer Erkrankungen, wie z. B. bei Herzklappenerkrankungen, durch Senkung des LAP günstige Effekte bewirken könnte.

■ Interessenkonflikt

HB ist als Berater für Corvia Medical, Inc. tätig.
JG: Kein Interessenkonflikt

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
2. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spirolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–92.
3. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131: 34–42.
4. de Deus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spirinolactone metabolites in TOPCAT – New insights into regional variation. *N Engl J Med* 2017; 376: 1690–2.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Anand JS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609–20.
6. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 36–46.
7. Andersen MJ, Erbsøll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 444–51.
8. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 588–95.
9. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014; 35: 3103–12.
10. Metra M, Faggiano P, D'Alaia A, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 943–50.
11. Maeder MT, Thompson BR, Htun N, Kaye DM. Hemodynamic determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2012; 18: 702–10.
12. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, et al. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018; 39: 2810–21.
13. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, et al. Hemodynamic predictors of heart failure morbidity and mortality: fluid or flow? *J Card Fail* 2016; 22: 182–9.
14. Sambhi MP, Zimmerman HA. Pathologic physiology of Lutembacher syndrome. *Am J Cardiol* 1958; 2: 681–6.
15. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 658–66.
16. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 453–61.
17. Malek F, Neuzil P, Gustafsson F, et al. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *Int J Cardiol* 2015; 187: 227–8.
18. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail* 2014; 20: 212–21.
19. Søndergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 796–801.
20. Hasenfuss G, Gustafsson F, Kaye D, et al. Rationale and design of the reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure (Reduce LAP-HF) Trial. *J Card Fail* 2015; 21: 594–600.
21. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation* 2018; 137: 364–75.
22. Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P, et al. One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e003662.
23. Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S, et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 62–9.
24. Sartipy U, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 173–9.
25. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 968–77.
26. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhardt D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016; 387: 1298–304.
27. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2016; 387: 1290–7.
28. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, et al. Interatrial shunting for heart failure: Early and late results from the first-in-human experience with the V-Wave system. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2300–10.
29. Guimarães L, Bergeron S, Bernier M, et al. Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure. *EuroIntervention* 2020; 15: 1426–8.
30. Paitzoglou C, Özdemir R, Pfister R, et al. The AFR-PRELIVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention* 2019; 15: 403–10.
31. Simard T, Labina M, Zahr F, et al. Percutaneous atriotomy for levoatrial-to-coronary sinus shunting in symptomatic heart failure: First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1236–47.

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



1) Praxbind® Fachinformation
AT/SPAF/0321/PC-AT-102120

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Praxbind®
idarucizumab

Closing the Circle

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 (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Kapselhülle:** Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen(II,III) oxid, Kaliumhydroxid. Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln: **Kapselinhalt:** Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Kapselhülle:** Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen(II,III) oxid, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) bei erwachsenen Patienten • eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen • Akute, klinisch relevante Blutung • Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. • Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. • Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt • Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteininhibitoren: systemisch verabreichtes Ketokonazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentavir • Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHALT 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:** Jänner 2021

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

Neue Entwicklungen in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

M. Messner, M-M. Zaruba

Kurzfassung: Aufgrund der sich verändernden Demographie in einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft nimmt die Prävalenz der Herzinsuffizienz deutlich zu. Behandlungsalgorithmen mit ACE-Hemmern, Betablockern und MRA haben sich in der Vergangenheit bei HFrEF-Patienten gut bewährt, jedoch besteht nach wie vor eine hohe Morbidität und Sterblichkeit. Neueste Daten zeigen sowohl für den ARNI Sacubitril/Valsartan wie auch für die SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin bei symptomatischen Patienten mit HFrEF eine Prognoseverbesserung. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz könnten zukünftig der Myosin-Aktivator Omecamtiv-Mecarbil und der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat weitere Therapieoptionen darstellen.

Im Gegensatz zur HFrEF konnte bisher leider keine Behandlung das Outcome bei HFpEF-Patienten nachhaltig verbessern. Ein Grund hierfür könnte die heterogene Population der HFpEF-Patienten sein. So weisen Daten darauf

hin, dass ca. 13 % aller Patienten mit HFpEF ätiologisch eine ATTR-Amyloidose aufweisen, die spezifisch mit dem Tetramerstabilisator Tafamidis behandelt werden kann. Jedenfalls scheint die Klärung der zugrunde liegenden Ätiologie bei der HFpEF sehr wichtig, um eine zielgerichtete pharmakologische Behandlung initiieren zu können.

Schlüsselwörter: HFrEF, HFpEF, ARNI, SGLT2-Inhibitor, Omecamtiv-Mecarbil, Vericiguat

Abstract: New aspects of pharmacotherapy in heart failure. Heart failure is an increasingly frequent medical disorder due to changing demographics in an ageing society. Therapeutic algorithms based on ACE-inhibitors, beta blockers and MRA have been successfully established for patients with HFrEF in the past. However, mortality is still very high. Therefore, new therapeutic approaches are warranted to reduce expensive heart failure hospitalizations

and outcome. Latest data suggest a substantial benefit for the ARNI sacubitril/valsartan and the SGLT2-inhibitors dapagliflozin and empagliflozin to reduce hospitalizations and to improve outcome in HFrEF patients. New candidates for advanced heart failure are the myosin-activator omecamtiv-mecarbil and the guanylatcyclase-stimulator vericiguat.

Unfortunately, in contrast to HFrEF, no treatment has been able to improve the outcome in HFpEF patients. This fact might be related to the heterogeneity of the disease. New data reveal that ca. 13% of all patients with HFpEF suffer from an underlying ATTR amyloidosis, which could be specifically treated with the tetramer stabilizer tafamidis. Therefore, differentiation of the underlying etiology seems to play a crucial role in treatment of HFpEF patients. **J Kardiol 2021; 28 (3–4): 104–8.**

Key words: HFrEF, HFpEF, ARNI, SGLT2-inhibitor, omecamtiv-mecarbil, vericiguat

Abkürzungen

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker

ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor

ARVC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

BB: Betablocker

CV: kardiovaskulär

DCM: Dilatative Kardiomyopathie

EDD: Enddiastolischer Durchmesser

EDV: Enddiastolisches Volumen

EF: Ejektionsfraktion

ESV: Endsystolisches Volumen

GLS: LV global longitudinal strain

HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie

HFmrEF: Heart failure with mid-range EF

HFpEF: Heart Failure with persistent Ejection Fraction

HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten

MRT: Magnetresonanztomographie

NO: Stickstoffmonoxid

OM: Omecamtiv-Mecarbil

PAPmean: Mittlerer pulmonal-arterieller Druck

PCW: Pulmonal-kapillärer Wedgedruck

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation

■ Prävalenz und Definition

Mit einer Prävalenz von 1–2 % in der Gesamtbevölkerung und von über 10 % im Alter >70 Jahren [1] sowie einer Sterblichkeit von bis zu 42 % in 5 Jahren ist der Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hoch [2, 3].

Die ESC Herzinsuffizienz-Leitlinien von 2016 teilen die Herzinsuffizienz (HF) anhand der Ejektionsfraktion in HFrEF (reduzierte EF < 40 %), HFmrEF (mäßig reduzierte EF 40–49 %) und in HFpEF (erhaltene EF ≥ 50 %) ein [1]. Dabei nimmt die Identifikation der zugrunde liegenden Ursache an Bedeutung zur Anwendung neuer spezifischer Therapieformen zu. Die häufigsten Herzerkrankungen und Kardiomyopathien und mögliche Behandlungsoptionen sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Die ischämische Kardiomyopathie (ICMP), welche auf einer Minderdurchblutung des Herzens basiert, stellt die häufigste Form dar und kann mittels Intervention oder Bypassoperation sowie optimierter medikamentöser Sekundärprophylaxe be-

Eingelangt und angenommen am 23.02.2021

Aus der Medizinischen Universität Innsbruck, Department für Innere Medizin III

Korrespondenzadresse: Assoz. Prof. PD. Dr. Marc-Michael Zaruba, Medizinische Universität Innsbruck, Department für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: marc-michael.zaruba@tirol-kliniken.at

handelt werden. Eine langjährig unbehandelte arterielle Hypertonie kann zu einer Schädigung des Muskels und in der Folge zu einer hypertensiven Herzerkrankung führen. Dieser Form begegnet man am besten mit einer frühzeitigen medikamentösen Behandlung der Hypertonie. Verschiedene Herzklappenerkrankungen wie die Aortenstenose oder die Mitralklappeninsuffizienz können eine valvuläre Herzerkrankung bedingen. Für diese Form stehen mit TAVI und Mitral-Clipping vor allem für ältere Patienten neue interventionelle Möglichkeiten zur Behandlung zur Verfügung. Anhaltende Rhythmusstörungen wie tachykardes Vorhofflimmern können zu einer Tachykardiomyopathie führen. Hier stellt die frühzeitige linksatriale Ablation eine gute interventionelle Therapiemöglichkeit dar.

Andere intrinsische Formen der Kardiomyopathie, welche entweder durch angeborene Gendefekte oder aufgrund erworbener Ursachen wie z. Bsp. einer Herzmuskelentzündung entstehen können, sind die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die restriktive Kardiomyopathie und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC).

Unabhängig von neuartigen Device-therapien haben sich in den vergangenen Jahren auch mehr und mehr neuartige medikamentöse Therapieansätze etabliert, die bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nach wie vor den Grundpfeiler bilden.

■ Moderne Diagnostik als Grundpfeiler der Herzinsuffizienztherapie

Grundpfeiler für eine zielgerichtete Therapie stellt die sich ständig weiterentwickelnde Diagnostik der Ursachen einer Herzinsuffizienz dar. Heutzutage steht ein breites Spektrum an bildgebenden, invasiven und molekularbiologischen Verfahren zur Verfügung. Abbildung 2 zeigt einen möglichen diagnostischen Algorithmus zur Diagnosesicherung der Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Ursachen.

Ergibt sich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und EKG mehr als ein Risikofaktor, welcher auf eine HF hinweist, sollte der HF-Marker NT-proBNP betrachtet werden und/oder eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden. Letztere ist das zentrale Bildgebungsverfahren in der Diagnostik

der HF. Neben Bestimmung der Linksventrikelfunktion zur weiteren Einteilung der Herzinsuffizienz kann die Herzgröße, eine Hypertrophie oder Herzklappenerkrankungen abgegrenzt werden.

Weiterführende Methoden wie Herz-CT (Koronare Herzerkrankung), Herz-MRT (ischämische Kardiomyopathie, Amyloidose, Myokarditis) oder Szintigraphie (Koronare Herz-

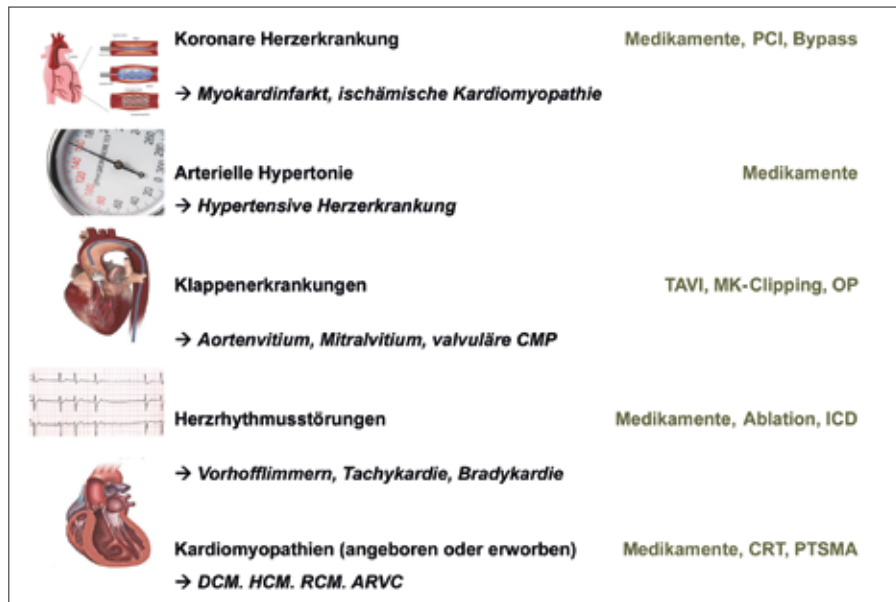


Abbildung 1: Häufige Ursachen einer Herzinsuffizienz. © M. Messner, M-M. Zaruba. ARVC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; CMP: Kardiomyopathie; CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; ICD: Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator; PTSMA: Perkutane transluminale septale Myokardablation; RCM: Restriktive Kardiomyopathie, TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

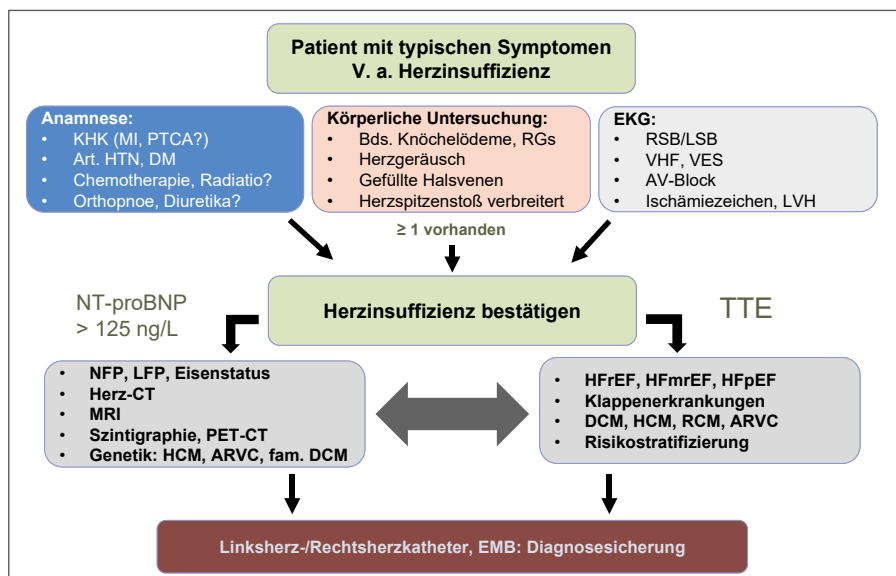


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer Herzinsuffizienz. Mod. nach [1]. © M. Messner, M-M. Zaruba.

ARVC: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; CT: Computertomographie; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; DM: Diabetes mellitus; EMB: Endomyokardbiopsie; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart failure with mid-range EF; HFpEF: Heart Failure with persistent Ejection Fraction; HTN: art. Hypertonie; KHK: Koronare Herzerkrankung, LFP: Leberfunktionsparameter; LSB: Linkschenkelblock; MRI: Magnetresonanztomographie; NFP: Nierenfunktionsparameter; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RGs: Rasselgeräusche; RSB: Rechtschenkelblock; TTE: Transthorakale Echokardiographie; VES: Ventrikuläre Extrasystole, VHF: Vorhofflimmern.

erkrankung, ATTRwt-Amyloidose) können gezielt Erkrankungen bei Verdacht bestätigen. Der Linksherzkatheter kann eine koronare Herzerkrankung nachweisen oder ausschließen. Der Rechtsherzkatheter hingegen erhebt wichtige Details zur Hämodynamik wie eine prä- oder postkapilläre pulmonale Hypertonie. Mittels Endomyokardbiopsie kann bei Verdacht auf eine akute oder chronische Myokarditis und hochgradig eingeschränkte Linksventrikelfunktion der molekularbiologische Nachweis von Viren erbracht werden und Zellfärbungen einen direkten Hinweis auf eine akute oder chronische Inflammation des Herzmuskels liefern, die gegebenenfalls gezielt mittels Immunsuppression behandelt werden können. Genetische Verfahren wie DNA-Sequenzierungen zum Nachweis krankheitsspezifischer Mutationen spielen bei HCM, ARVC und familiärer DCM eine zunehmend wichtige Rolle.

■ Neue Entwicklungen in der Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz

Anhand eines 59-jährigen Patienten mit HFrEF und pathologischem Koronar-CT mit V. a. ischämische Kardiomyopathie sollen neueste Therapieverfahren erörtert werden. Anamnestisch besteht eine belastungsabhängige Schwäche und Dyspnoe seit einigen Monaten, ein Druckgefühl in der Brust verspüre er nur sporadisch. Die klinisch körperliche Untersuchung war im Wesentlichen unauffällig, ebenso der Auskultationsbefund. Laborchemisch zeigt sich ein HbA_{1c} -Wert von 6,9 % und der Herzinsuffizienzmarker NT-pro-BNP ist mit 1886 ng/l deutlich erhöht. Kardiales Troponin T, Nierenfunktionsparameter sowie die Entzündungsmarker CRP und Leukozyten sind im Normbereich.

Im EKG zeigt sich ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 90/min. Die TTE zeigt eine hochgradig eingeschränkte LVEF von 30 % und einen dilatierten linken Ventrikel (EDD 70 mm), Klappenvitien finden sich keine.

Zur Abklärung der Ursache der Herzinsuffizienz wird eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Koronargefäße sind nur oberflächlich verkalkt. Der Rechtsherzkatheter weist auf eine postkapilläre pulmonale Hypertonie mit einem PAP_{mean} von 45 mmHg bei einem PCW von 30 mmHg hin. Das Herzzeitvolumen ist mit 3,4 l/min vermindert. Aufgrund des Koronarbefundes wird der Patient mit T-ASS und einem Statin behandelt.

Neurohumorale Therapie: ACE-Hemmer, ARBs, MRAs, Sacubitril/Valsartan, Management von Hyperkaliämie

Bereits vorbestehend war eine leitliniengerechte neurohumorale Therapie der HFrEF mit ACE-Hemmer (Ramipril 2,5 mg 1-0-1), Betablocker (Bisoprolol 5 mg 1-0-1) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) (Eplerenon 50 mg 0-1/2-0).

Wegen der erhöhten Füllungsdrücke wird dem Patienten zusätzlich ein Schleifendiuretikum (Torsemid 10 mg 1-0-0) verschrieben.

2014 wurde im *NEJM* die PARADIGM-HF-Studie publiziert, welche eine 20%ige Risikoreduktion von Sacubitril/Valsartan (ARNI) bei symptomatischen Patienten mit HFrEF für den pri-

mären Endpunkt aus CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz, verglichen mit einer Standardtherapie und ACE-Hemmer, zeigte [4]. Daher setzen wir bei unserem, nach wie vor symptomatischen, Patienten den ACE-Hemmer ab und beginnen nach einer Pause von 36h eine Therapie mit einem ARNI. Die Pause ist wichtig, um das Risiko einer Hypotonie oder eines Angioödems zu reduzieren. Neuere Studien zum Pathomechanismus der ARNI-Therapie weisen auf eine deutliche Verbesserung des adversen Remodellings mit konsekutiver Verbesserung der Pumpleistung des Herzens hin [5]. Die ARNI-Behandlung führte im Vergleich zur Standardtherapie nach 12 Monaten zu einer deutlichen Steigerung der EF um 9,4 % und zur Abnahme von EDV und ESV. Dies lässt annehmen, dass eine ARNI-Therapie nicht nur das Remodelling aufhalten kann, sondern sogar reversibel verbessert. Auch gibt es mittlerweile Hinweise, dass eine früh begonnene Therapie mit ARNI bei akuter Herzinsuffizienz sicher und von therapeutischem Nutzen sein könnte [6].

Da die Hemmung des RAAS-Systems zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen kann, stellt das Auftreten einer Hyperkaliämie eine häufige Limitation der Behandlung dar. Um den Patienten dennoch eine Aufdosierung der leitliniengerechten Medikation zu ermöglichen, finden gastrointestinal wirkende Kaliumbinder wie Patiomer und Natriumzirkoniumzyclosilicat (ZS-9) Anwendung. Deren Sicherheit und Wirksamkeit hinsichtlich einer Kaliumsenkung wurde bereits gezeigt [7, 8]. Untersuchungen hinsichtlich einer substanzialen Verbesserung kardiovaskulärer Endpunkte sind jedoch noch ausstehend.

Zur Optimierung der Herzfrequenz verschreiben wir neu Ivabradin (Procoralan 5 mg 1-0-1), um die Herzfrequenz in einen Bereich unter 70/min zu senken. Die Wirksamkeit von Ivabradin hinsichtlich Reduktion der Hospitalisierungsrate und Mortalität wurden 2010 in der SHIFT-Studie gezeigt [9]. Würde anstelle eines Sinusrhythmus ein Vorhofflimmern vorliegen, welche sich mit Betablockern nicht ausreichend Frequenzkontrollieren lässt, so würde Digitalis Anwendung finden.

SGLT2-Hemmer

Seit der Präsentation der Ergebnisse der DAPA-HF-Studie am ESC-Kongress 2019 in Paris wurden der Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren die Türen zur Herzinsuffizienztherapie geöffnet und seit November 2020 sind diese bei der Indikation Herzinsuffizienz auch in Österreich zugelassen [10]. Bislang fanden SGLT2-Inhibitoren in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II Anwendung, da sie die Glukoseausscheidung im Harn fördern. Bis dahin war bei Diabetes-mellitus-Patienten bekannt, dass SGLT2-Hemmer die Rate an Krankenhausaufnahme aufgrund einer Herzinsuffizienz reduzieren [11].

Die DAPA-HF-Studie untersuchte, ob eine Therapie der HFrEF mit SGLT2-Inhibitoren auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus wirksam ist. Hierzu wurden 4744 Patienten mit HFrEF zur Standardherzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmer, BB, MRA plus Placebo versus Standardtherapie plus Gabe des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin randomisiert. Es zeigte sich eine bemerkenswerte 26%ige Risikoreduktion für den primären Endpunkt bestehend aus CV-Tod, Hospitalisierungen oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zur

Standardtherapie [10]. Der Effekt war unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam die EMPEROR-Reduced-Studie, welche Empaglifozin vs. Placebo untersuchte. Die Reduktion der Hospitalisierung über einen Beobachtungszeitraum von ca. 16 Monaten führte dazu, dass der kombinierte primäre Endpunkt aus CV-Tod und Hospitalisierung in der Empaglifozin-Kohorte signifikant niedriger war. Im Gegensatz zur DAPA-HF-Studie konnte jedoch kein Reduktion der CV-Mortalität nachgewiesen werden.

Weitere Studien zur Wirksamkeit einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit HFpEF laufen mittlerweile ebenfalls und werden das Bild der Behandlungsoptionen mit SGLT2-Inhibitoren in naher Zukunft weiter schärfen [21]. Aus heutiger Sicht erscheinen SGLT2-Inhibitoren zumindest bei Patienten mit DM Typ II und symptomatischer HFrEF sehr wirksam. Aufgrund dessen wird unser Patient nun zusätzlich zur leitliniengerechten HI-Therapie mit dem SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin behandelt. 6 Monate nach der Therapiemodifikation zeigt sich erfreulicherweise eine teilweise Erholung der LVEF von 30 % auf 40 %. Auch die Ventrikeldimensionen (EDD 62 mm) sind rückläufig, was einem inversen Remodelling entspricht.

Ausblick HFrEF: Omecamtiv-Mecarbil, Vericiguat

Mögliche künftige weitere Therapieoptionen stellen der Myosin-Aktivator Omecamtiv-Mecarbil und der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat dar.

Omecamtiv-Mecarbil (OM) wurde in der Phase-III-Studie GALACTIC-HF bei Patienten mit HFrEF über einen Zeitraum von durchschnittlich 21,8 Monaten untersucht. OM aktiviert das kardiale Myosin, verlängert die Systole und erhöht das Schlagvolumen, ohne dabei den intrazellulären Kalziumspiegel oder den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen. Der kombinierte Endpunkt aus CV-Tod und HF-Ereignissen (Hospitalisierung und andere dringende HF-Behandlungen) konnte hierbei im Vergleich zu Placebo um ca. 8 % knapp signifikant reduziert werden ($p = 0,025$). Betrachtet man die Subgruppenanalyse, so scheinen von OM vor allem kranke Patienten ab einer NYHA-Klasse III zu profitieren, was im klinischen Alltag das Armentarium der Therapieoptionen vor allem bei schwerer Herzinsuffizienz positiv beeinflussen könnte. Eine signifikante Reduktion des CV-Risikos oder eine Verbesserung der Lebensqualität (KCCQ) konnte jedoch nicht beobachtet werden [13]. Ausständig sind noch die Ergebnisse der METEORIC-HF-Studie, in der ein Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht wird.

Bei einer Herzinsuffizienz wird weniger Stickstoffmonoxid (NO, aktiviert die Guanylatcyclase) produziert und vermehrt abgebaut, mit der Folge eines erhöhten Gefäßwiderstands systemischer und pulmonaler Arteriolen. Der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat wirkt an Gefäßmuskelzellen vasodilatativ und reduziert das myokardiale Remodelling sowie die Entstehung von Fibrose. In der VICTORIA-Studie konnte bei 5050 HFrEF-Patienten der kombinierte Endpunkt aus CV-Tod und erstmaliger Hospitalisierung aufgrund von HF reduziert werden. Eine tendenziell beobachtete Reduktion der

Mortalität wurde zwar verzeichnet, war jedoch nicht signifikant (16,4 % in Vericiguatgruppe vs. 17,5 % in der Placebogruppe [14].

Ausblick HFpEF

Nach wie vor spannend bleibt die Suche nach Behandlungsoptionen der Herzinsuffizienz bei HFmrEF und HFpEF. Dies liegt auch daran, dass die LVEF eine subklinische LV-Funktion nicht von einer normalen systolischen LV-Funktion unterscheiden kann. Daher wird aktuell nach einem besseren prognostischen Marker zur Klassifikation der HF gesucht und möglicherweise kann der „LV global longitudinal strain“ (GLS) hierbei nützlich sein [15].

Bislang gibt es für die Behandlung der HFmrEF und HFpEF keine überzeugenden Daten, denn die meisten Substanzen zeigen einen Mortalitätsbenefit nur bei Patienten mit HFrEF. Retrospektive Studien, die die Behandlung von Patienten mit HFmrEF (LVEF < 50 %) untersuchten, wie das Charm-Programm mit dem ARB Candesartan oder TOPCAT mit dem MRA Spironolacton, legen einen Behandlungseffekt der neurohumoralen Therapie bei HFmrEF nahe [16, 17]. Jedoch scheint aus heutiger Sicht die Wirksamkeit bei zunehmender LVEF abzunehmen.

Große Erwartungen wurden in die PARAGON-HF-Studie gesteckt, an der auch Innsbruck beteiligt war und in der die Behandlung von HFpEF-Patienten mit ARNI vs. Valsartan verglichen wurde. Es konnte zwar eine 13%ige Risikoreduktion des primären Endpunkts aus CV-Tod und Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen in der ARNI-Gruppe verzeichnet werden, die Ergebnisse waren aber knapp nicht signifikant ($p \leq 0,059$) [18]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse profitierten jedoch Frauen und, wie zu erwarten, Personen mit einer niedrigen LVEF ≤ 57 %.

Ein Grund hierfür könnte die heterogene Population der HFpEF-Patienten sein. So weisen Daten darauf hin, dass ca. 13% aller Patienten mit HFpEF eine ATTR-Amyloidose als Grunderkrankung haben, die grundsätzlich einer spezifischen Therapie zugänglich wäre [19]. Der Eindruck wächst, dass bei einer HFpEF eine ursächliche Behandlung vielversprechender ist als jene eines allgemeinen Pathomechanismus. Bei der zunehmend diagnostizierten ATTRwt-Amyloidose kommt es vor allem im Alter zu einer vermehrten Ablagerung von monomeren Transthyretin im Herzgewebe mit Ausbildung einer restriktiven und/oder hypertrophen Kardiomyopathie [20]. Der Tetramerstabilisator Tafamidis vermindert den Zerfall von Transthyretin-Tetrameren in Monomere und beugt so einer Ablagerung von Transthyretin-Amyloid im Gewebe vor. Hier konnte in der ATTR-ACT-Studie, die 2018 auf dem ESC-Kongress in München präsentiert wurde, eine 30%ige Risikoreduktion für Todesfälle sowie eine 32%ige Risikoreduktion für CV-bedingte Hospitalisierungen gefunden werden [21].

■ Zusammenfassung

1. Die Ursachenabklärung mittels Herzecho, Herz-CT, MRT, Herzkatheter, Genetik oder Biopsie nimmt in Hinblick auf künftige spezifische Therapien der Herzinsuffizienz an Bedeutung zu.

2. Bei der HFrEF gibt es bislang gut etablierte Therapieoptionen, basierend auf dem Konzept einer neurohumoralen Blockade mit ACE-Hemmern, Betablockern und MRA. Ein frühzeitiger Wechsel von ACE-Hemmern auf ARNI wird durch einige Studien belegt.
3. SGLT2-Inhibitoren stellen einen neuen Baustein in der Behandlung der Herzinsuffizienz dar. Weitere Substanzen könnten in naher Zukunft dazustoßen.
4. Weitere zukünftige Therapieoptionen – insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz – könnten der Myosin-Aktivator Omecamtiv-Mecarbil und der Guanylatcyclase-Stimulator Vericiguat darstellen.
5. Die allgemeinen Therapieoptionen bei HFpEF sind momentan noch unzureichend. Hier wäre es wichtig, Subgruppen zu definieren. Eine solche Subgruppe stellt die kardiale ATTR-Amyloidose dar. Für diese Patienten ergibt sich eine spezifische Therapiemöglichkeit mit dem Tetramerstabilisator Tafamidis zur Prognoseverbesserung.

■ Interessenkonflikt

MZ: Vortragshonorare und Advisory Board Tätigkeiten für Novartis, Vifor.

MM: Vortragshonorar für Vifor.

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127: e6–e245.

3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001; 3: 315–22.

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

5. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of Sacubitril-Valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA 2019; 322: 1–11.

6. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019; 380: 539–48.

7. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. Eur J Heart Fail 2015; 17: 1057–65.

8. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail 2015; 17: 1050–6.

9. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.

10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995–2008.

11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, 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.

12. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2020; 22: 196–213.

13. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. N Engl J Med 2021; 384: 105–16.

14. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020; 382: 1883–93.

15. Potter E, Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: The case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. JACC Cardiovasc Imaging 2018; 11: 260–74.

16. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail 2018; 20: 1230–9.

17. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2016; 37: 455–62.

18. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1609–20.

19. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015; 36: 2585–94.

20. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2019; 140: 16–26.

21. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007–16.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inset

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

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

**TRANSTHYRETIN-AMYLOIDOSE
IST LEBENSBEDROHLICH¹**

VYND AQEL
KANN PATIENTEN HELFEN
LÄNGER ZU LEBEN
MIT WENIGER HOSPITALISIERUNGEN²

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

^{*}ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy

REFERENZEN:

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

Fachkurzinformation siehe Seite 108



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



www.pfizer.at



www.pfizermed.at

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

Plötzlicher Herztod – leicht zu verhindern

F. Glaser

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

Klinische Situation

Ein 52-jähriger Leiharbeiter erleidet bei der Feldarbeit einen Kreislaufstillstand und wird von seinen Kollegen prompt reanimiert. Der 20 Minuten später eintreffende Notarzt stellt Kammerflimmern fest, durch zweimalige externe Defibrillation kann der Sinusrhythmus wiederhergestellt werden. Der Patient wird beatmet an unsere Abteilung gebracht.

Die Außenanamnese der Arbeitskollegen ergab, dass der Patient schon lange an Rhythmusstörungen litt und in seinem Heimatland bereits zwei Mal nach Synkopen in Spitalsbehandlung gewesen war.

EKG

Das Aufnahme-EKG (Abb. 1) zeigt einen normofrequenten Sinusrhythmus. Die PQ-Zeit beträgt 160 msec, wobei der QRS abnorm konfiguriert ist: Mit 120 msec Dauer ist er verbreitert, rechtsschenkelblockartig deformiert. Der QRS-Beginn ist in den linkspräkordialen Ableitungen deltawellenartig träge, V_1 und V_2 weisen überhöhte R-Wellen auf. Diese Merkmale sind mit einem Rechtsschenkelblock nicht vereinbar (Grundregel: Bei einem Rechtsschenkelblock sind die ersten 30 msec des QRS normal). Das ST-T-Segment ist auch unter Berücksichtigung des pathologischen QRS unspezifisch abnorm, die QT-Dauer reanimationsbedingt etwas verlängert. Der 3. und 4. Herzzyklus zeigen jeweils vorzeitige, schmale P-Wellen, die nahezu sofort von einem breiten QRS-Komplex mit entsprechenden sekundären ST-T-Segmentveränderungen gefolgt werden.

Diagnose

Die Konfiguration der QRS-Komplexe lässt an ein manifestes WPW-Syndrom denken. Dessen EKG-Bild in Lehrbüchern [1] und in der Beschreibung von Wolff, Parkinson und White [2] beinhaltet 3 Kriterien:

1. Eine PQ-Zeit von weniger als 120 msec
2. QRS-Verbreiterung von 110 msec oder mehr
3. Deltawelle

Das EKG-Bild kommt dadurch zustande, dass neben der physiologischen Leitung über den AV-Knoten und das HIS-Purkinje-System (HPS) noch eine weitere („akzessorische“) Leitungsbahn besteht, die den linken oder rechten Vorhof mit dem Ventrikelmuskulatur verbindet. Die physiologische Reizleitung führt über das Purkinje-Netz zu einer sehr schnellen Erregungsausbreitung und dementsprechend zu einem schlanke Kammerkomplex mit einer raschen initialen Aktivierung (selbst bei einem Schenkelblock führt der verbleibende Schenkel zu einer raschen initialen Aktivierung, weil er ins Purkinje-Netz mündet). Dem HPS ist noch der „bremsende“ AV-Knoten vorgeschaltet, der eine Verzögerung der Erregung verursacht, um eine entsprechende Synchronisierung der atrialen und ventrikulären Kontraktion zu gewährleisten. Der typischen akzessorischen Bahn ist eine solche „bremsende“ Struktur nicht vorgeschaltet, die Erregung erreicht daher frühzeitig die Ventrikelmuskulatur („Präexzitation“ mit kurzer PQ-Zeit). Allerdings mündet eine akzessorische Bahn in langsam leitende Arbeitsmuskulatur, die zu einer trägen lokalen Erregungsausbreitung führt, die sich im QRS-Komplex in

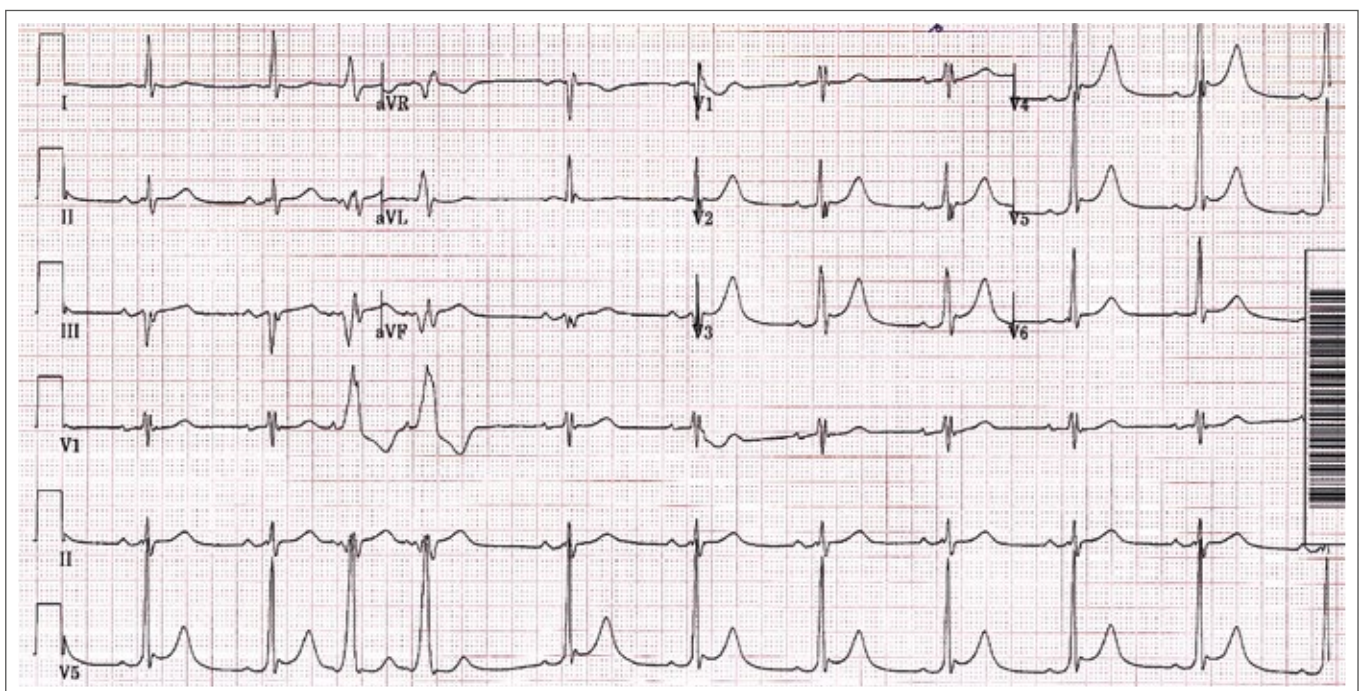


Abbildung 1: Aufnahme-EKG

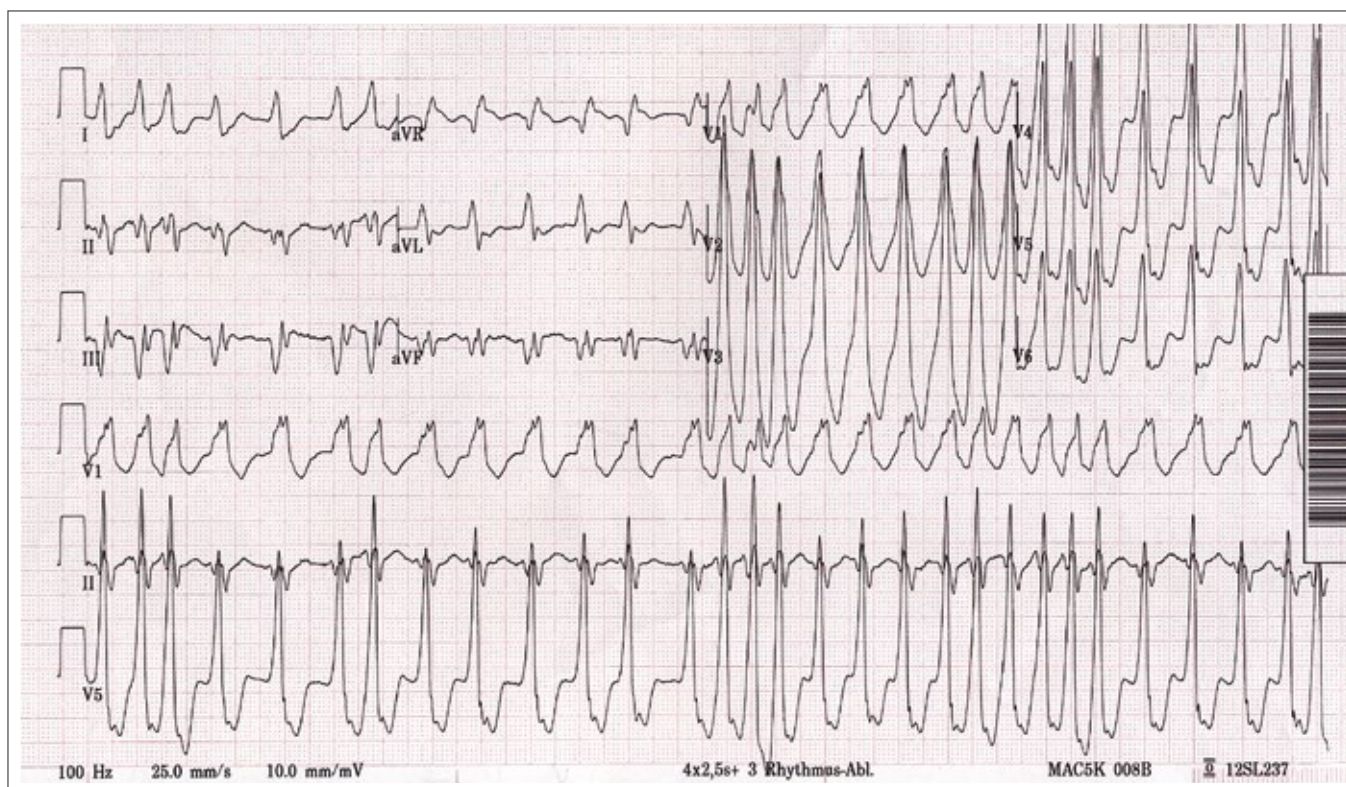


Abbildung 2: Vorhofflimmern bei hochfrequent leitender akzessorischer Bahn (kürzestes RR-Intervall 200 msec, entsprechend einer Frequenz von 300/min!): Konkurrenz der AV-Überleitung über die akzessorische Bahn und das physiologische Reizleitungssystem. Der physiologische Schutz vor zu hohen Kammerfrequenzen durch die Filterwirkung des AV-Knotens wird durch die akzessorische Bahn gebypassed, somit sind sehr hohe Kammerfrequenzen möglich. Diese Tachyarrhythmie wird treffend **FBI-Tachykardie** genannt: F für fast, B für broad, und I für irregular, wobei sich irregular sowohl auf die RR-Intervalle als auch auf die QRS-Breite bezieht.

der Deltawelle manifestiert. Es kommt somit zu einer Fusion der Kammererregung über das physiologische Reizleitungssystem (im QRS die hochfrequenten „schnellen“ Anteile) und über die akzessorische Bahn (im QRS die niedrigfrequente „langsame“ Deltawelle). Das Ausmaß der Präexzitation hängt von den Leitungsverhältnissen der Vorhöfe, der Lokalisation und den Leitungsverhältnissen der Bahn, und der Leitung im physiologischen Reizleitungssystem ab. Im Allgemeinen ist die Präexzitation bei linksseitigen Bahnen aufgrund der größeren Entfernung zum Sinusknoten weniger ausgeprägt als bei rechtsseitigen Bahnen. *In 12 % aller Fälle ist das PR-Intervall länger als 120 msec, maximal wurden 200 msec beschrieben* [3].

Im vorliegenden Beispiel ist das Vorliegen einer akzessorischen Bahn bereits bei der Analyse im Sinusrhythmus aufgrund der charakteristischen Morphologie der QRS-Komplexe fast sicher. Den Beweis bringt die Analyse der vorzeitigen Zyklen 3 und 4: Wir sehen ektope P-Wellen, nahezu sofort gefolgt von sehr breiten QRS-Komplexen. Die kurze Dauer der P-Wellen deutet auf einen septumnahen (Erregung beider Vorhöfe gleichzeitig), die monophasische Positivität in V_1 , auf einen linksseitigen Ursprung (der linke Vorhof hinter dem rechten, die Erregung in Richtung V_1), die Isolektrizität in den inferioren Ableitungen weder für einen kranialen noch einen inferioren Ursprung. Diese Morphologie entspricht einem rechtsseitigen Pulmonalvenenfokus. Man kann entweder den Erregungsablauf in dieser Weise in Kenntnis der räumlichen Orientierung der EKG-Ableitungen ableiten, oder einen entsprechenden Algorithmus benutzen [4].

Wie kommt es zu den breiten QRS-Komplexen? Die kurze PQ-Zeit in Verbindung mit der Zunahme der QRS-Breite entspricht einer maximalen Präexzitation. Dies ist nur möglich, wenn der ektope atriale Fokus nahe der akzessorischen Bahn liegt. Wo liegt die Bahn? Die Lokalisation erfolgt anhand des initialen Erregungsvektors und der QRS-Morphologie: RSB-Morphologie – linksseitig. Negative Delta-Welle inferior-posterior oder posteroseptal. Auch hierfür kann man einen validierten Algorithmus benutzen [5].

Es ergibt sich somit die **Diagnose:** Manifestes WPW-Syndrom bei links posterior gelegener akzessorischer Bahn. Linksseitige Vorhoffektopie aus der Gegend der rechten Pulmonalvenen, mit Maximierung der Präexzitation aufgrund der räumlichen Nähe zur akzessorischen Bahn.

■ Weiterer Verlauf

Nach dem Akutereignis entwickelte sich das typische Bild eines Postreanimationssyndroms im Sinne eines systemischen Inflammationssyndroms mit hohem Beatmungsaufwand, Volums- und Vasopressorenbedarf. Unter diesen Umständen kam es zu häufig rezidivierenden atrialen Tachykardien, Vorhofflimmern und Vorhofflattern, jeweils mit hochfrequenter Leitung über die akzessorische Bahn (Abb. 2). Die Bahnleitung konnte nur mit ungewöhnlich hohen, nicht tolerierten Dosen Ajmalin unterdrückt werden, Amiodaron (zur Unterdrückung der atrialen Arrhythmien, aber ohne Wirkung auf die akzessorische Bahn!) war wegen weiterer QT-Verlängerung nicht möglich. Mehrfach war die elektri-

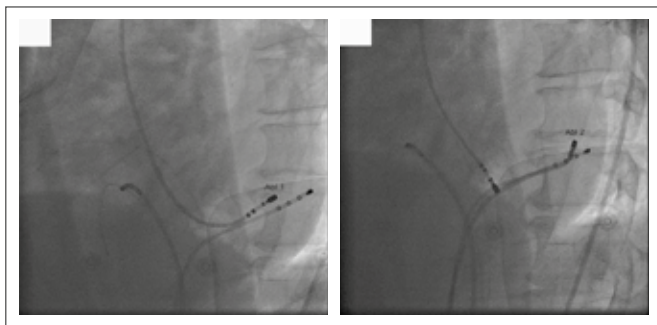


Abbildung 3: Ablationssitus: 60° LAO-Projektion: **Links:** Endokardiale Ablation über retrograden aortalen Zugang (Abl 1). **Rechts:** Epikardiale Ablation über Coronarsinus (Abl 2).

sche Kardioversion erforderlich. So ergab sich – bei noch unklarer neurologischer Situation – die Indikation zur akuten Ablation der akzessorischen Bahn.

Diese fand sich entsprechend der EKG-Analyse links posterior. Die Bahnleitung konnte von endokardial nur passager eliminiert werden, endgültig sodann durch Ablation im Koronarsinus, genau gegenüber der endokardialen Ablationsstelle (Abb. 3). Zusätzlich wurde der Trikuspidalsthmus ablatiert.

Eine frequenzstabilisierende Therapie war nun leicht möglich. Später wurde nach Normalisierung der QT-Dauer Sedacoron etabliert, was zu stabilem Sinusrhythmus führte. Der weitere Verlauf war erfreulich: Der Patient konnte nach mehrwöchigem Krankenhausaufenthalt ohne bleibende Schäden in die Rehabilitation entlassen werden. Danach hat der Patient unser Land wieder verlassen. Es ist uns nicht möglich, das weitere Schicksal unseres Patienten zu verfolgen.

Diskussion

Die Geschichte ist insofern bemerkenswert, als seit Jahren die vitale Indikation zur Ablation der akzessorischen Bahn bestand. Es muss mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass eine „FBI-Tachykardie“ zu Kammerflimmern degenerierte. Patienten mit manifester Präexzitation mit Synkopen-, Reanimations- oder Arrhythmieanamnese bedürfen auf jeden Fall der elektrophysiologischen Abklärung mit dem Ziel der Elimination des arrhythmogenen Substrats [6].

Literatur:

1. Surawicz B, Knilans T, Chou's Electrocardiography in Clinical Practice. 6th ed, Saunders, 2008.
2. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 1930; 6: 685–704.
3. Chung KY, Walsh TJ, Massie E. Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Am Heart J* 1965; 69: 116–33.
4. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1010–7.
5. Arruda MS, McClelland JH, Wang X, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 2–12.
6. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 655–720.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Franz Glaser
Klinische Abteilung für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Krems an der Donau
A-3500 Krems, Mitterweg 10
E-Mail: fglaser@gmx.at

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inset

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

FERINJECT® 50 mg Eisen/ml Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: Ein Milliliter Lösung enthält 50 mg Eisen in Form von Eisen(III)-Carboxymaltose. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg, jede 10-ml-Durchstechflasche 500 mg und jede 20-ml-Durchstechflasche 1000 mg Eisen in Form von Eisen(III)-Carboxymaltose. FERINJECT® enthält Natriumhydroxid. Ein Milliliter Lösung enthält bis zu 0,24 mmol (5,5 mg) Natrium, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind, orale Eisenpräparate nicht angewendet werden können, die klinische Notwendigkeit einer raschen Eisengabe besteht. Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen FERINJECT® oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate; nicht durch Eisenmangel bedingte Anämie, z.B. bei sonstigen Formen der mikrozytären Anämie; Anhaltspunkte für eine Eisenüberladung oder Eisenverwertungsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** dreiwertiges Eisen, Parenteralia. **ATC-Code:** B03AC. **Inhaber der Zulassung:** Vifor France, 100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** Juni 2020. Vifor Pharma Österreich GmbH 1140 Wien, Linzer Straße 221 www.viforpharma.com



LET'S RE-WRITE THE JOURNEY

Zeit ist kostbar für Herzinsuffizienz-Patienten
mit Eisenmangel

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SIGMUND FREUD PRIVATUNIVERSITÄT, MEDIZINISCHE FAKULTÄT



Hybrid Veranstaltung

Highlights in Cardiology

15. Mai 2021

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:

UNIV.-PROF. DR. KURT HUBER, FESC, FACC, FAHA



www.cardio-congress.com

Don't forget: High-Flow-High-Gradient-Aortic Stenosis

W. Weihs, G. Saurer



Aus dem Echolabor des LKH Graz II, Standort West

Anamnese

Ein 81-jähriger Patient wird wegen seit einem Tag bestehender Palpitationen, intermittierend tachykarder Herzfrequenz bis 140/min und zunehmender Atemnot über den Ärztenotdienst an die Notfallambulanz zugewiesen. Als Vorerkrankungen sind eine mittelgradige Aortenstenose (letzte Kontrolle 02/2020), eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ II, eine

Hyperlipidämie und eine COPD II bekannt. Die kardiale Vor-medikation besteht aus Nebivolol, Furosemid und ASS.

Bei der Aufnahme ist der Patient rhythmisch und bradykard (HF 45/min). Er klagt über Dyspnoe, weist jedoch keine manifesten Zeichen einer Herzinsuffizienz auf. Im EKG zeigt sich ein bradykarder regelmäßiger Rhythmus, welcher anfangs als Sinusbradykardie mit der DD AV-Block 2. Grades Typ Mobitz interpretiert wird (Abb. 1), wobei sich der AV-Block bei näherer Betrachtung sowie bei weiteren EKG-Kontrollen bestätigt. Aus diesem Grund wird der Patient für eine Schrittmacherimplantation vorgesehen.

Tabelle 1: Echokardiographische Parameter vor und nach Schrittmacherimplantation

	vor SM	nach SM
LVEDV (ml)	145	126
LVESV (ml)	35	42
LVEF (%)	75	66
AV $V_{\max}$ (m/s)	4,7	3,6
AV P_{mean} (mm Hg)	55	30
AVA (cm^2)	0,92	1,2
SV (ml)	108	83
Flowrate ml/s	338	270

Aufgrund der Anamnese und der klinisch-physikalischen Untersuchung mit einem auffallend lauten Systolikum wird eine Echokardiographie veranlasst.

Echokardiographie vor Schrittmacherimplantation

Bei der transthorakalen Echokardiographie zeigt sich ein hypertrophierter grenzwertig großer linker Ventrikel mit einer auffallend guten bis hyperkontraktilen Funktion

(Abb. 2, Abb. 3 und Tab. 1). Das Schlagvolumen beträgt sowohl anhand der 3D-Volumina als auch der LVOT-Parameter mehr als 100 ml. Die Mitralklappe ist stark verkalkt und weist eine mittelgradige Stenose auf degenerativer Basis auf. Die Aortenklappe ist stark verkalkt und entspricht anhand der Dopplerparameter einer hochgradigen valvulären Aortenstenose (Abb. 4A, 4B und Tab. 1). Zusätzlich wird eine leichte Mitralsuffizienz registriert, welche bei näherer Betrachtung als diastolisch imponiert (Abb. 5).

Echokardiographie nach Schrittmacherimplantation

Nach erfolgreicher DDD-Schrittmacherimplantation wird die transthorakale Echokardiographie wiederholt. Es zeigt sich nunmehr eine gute Linksventrikelfunktion mit normalen Volumina, normaler EF und normalem Schlagvolumen. Die Dopplerparameter über der Aortenklappe sind konsistent und sprechen für eine mittelgradige Aortenstenose (Abb. 4C, 4D und Tab. 1).

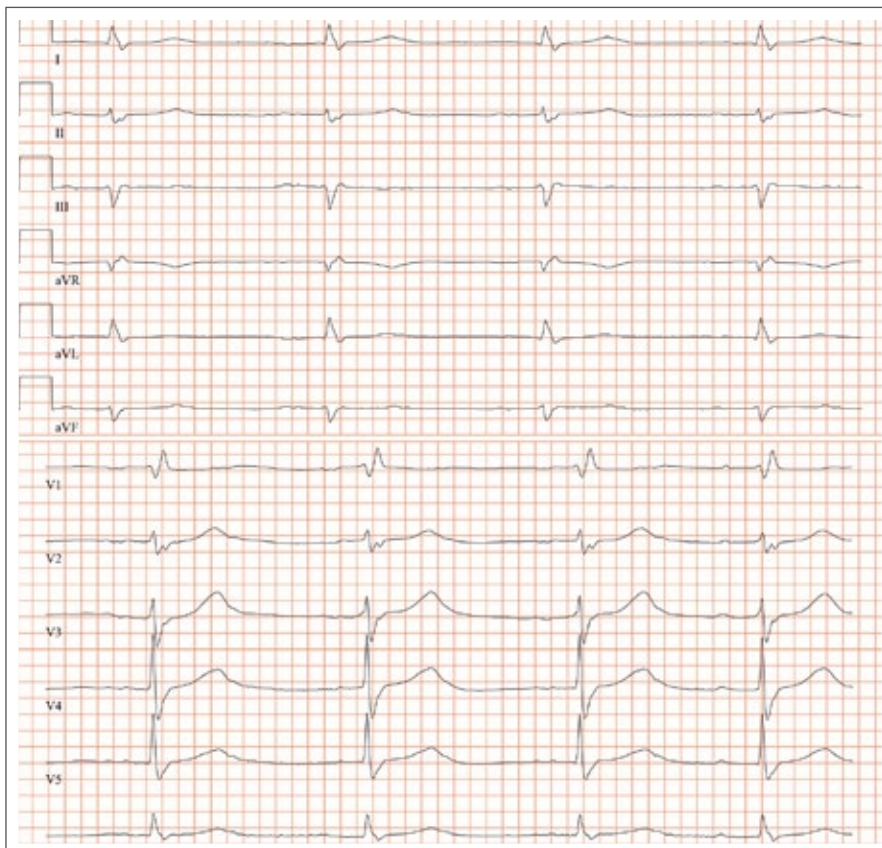


Abbildung 1: 12-Ableitungs-EKG. AV-Block II° (2:1).



Abbildung 2: Parasternaler Längsschnitt vor Schrittmacherimplantation. Hyperkontraktile Linksventrikelfunktion. Ausgeprägte Sklerose im Bereich der Mitralklappe und Aortenklappe.

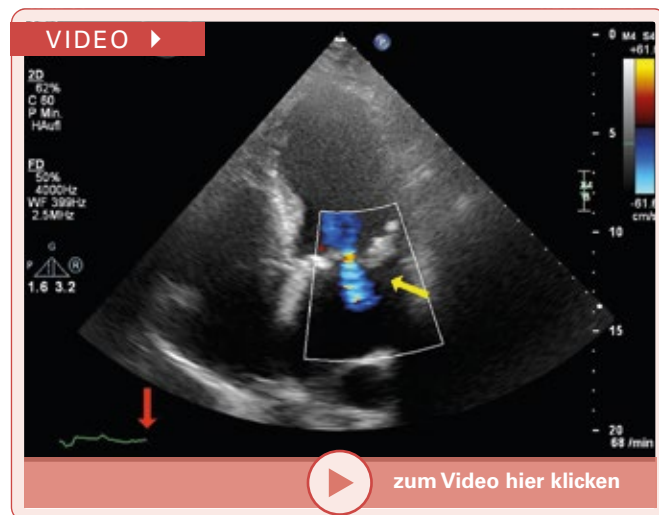


Abbildung 5: Leichte Mitralsuffizienz (gelber Pfeil) während der Diastole (roter Pfeil) bei AV-Block II° (2:1).

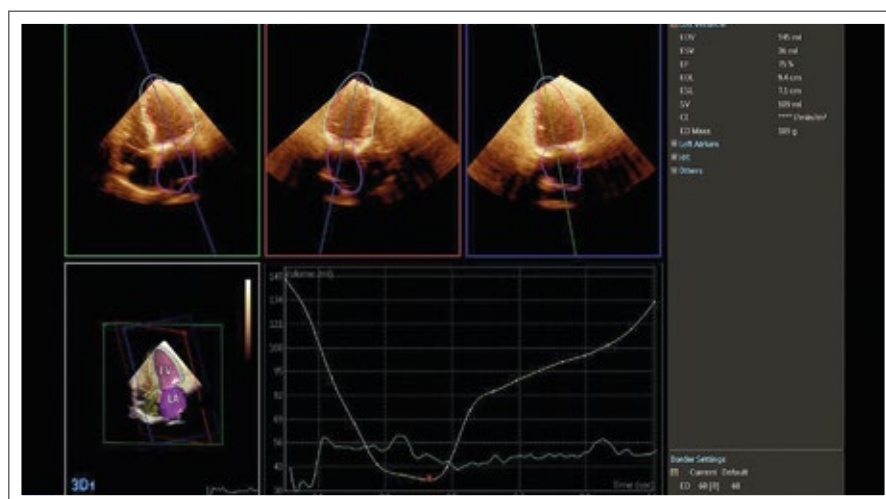


Abbildung 3: 3D-Evaluierung der LV-Volumina und -EF vor Schrittmacherimplantation.

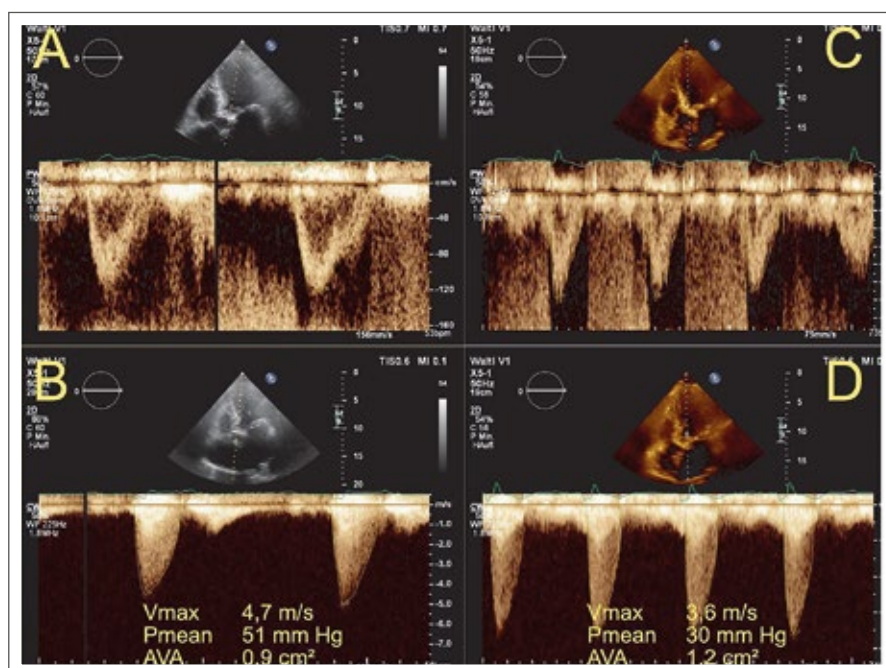


Abbildung 4: Dopplerparameter der Aortenklappe vor (A, B) und nach Schrittmacherimplantation (C, D).

Verlauf

Nach der Schrittmacherimplantation ist der Patient von kardialer Seite wieder beschwerdefrei. Er kann die Belastungen im täglichen Alltag ohne Atemnot problemlos verrichten. Es wird ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Verlaufskontrollen vereinbart.

Diskussion

Die Schweregradbeurteilung einer Aortenstenose in hochgradig ($AVA < 1,0 \text{ cm}^2$, $V_{\max} > 4,0 \text{ m/s}$, $P_{\text{mean}} > 40 \text{ mmHg}$) und nicht hochgradig ($AVA > 1,0 \text{ cm}^2$, $V_{\max} < 4,0 \text{ m/s}$, $P_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$) ist einfach, solange sich Öffnungsfläche und Gradienten konsistent verhalten. In $> 25 \%$ der Fälle liegt jedoch ein inkonsistentes Verhalten vor. Nach Ausschluss fehlerhafter Messungen liegt die Ursache in der Regel entweder in einem niedrigen oder in einem abnormal hohen Fluss über die stenosierte Aortenklappe. Aortenstenosen mit einem niedrigen Fluss (Low-Flow-Low-Gradient) mit normaler oder reduzierter Linksventrikelfunktion sind durch die Kombination einer $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$ mit einer $V_{\max} < 4,0 \text{ m/s}$ bzw. $P_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$ charakterisiert. Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenosen liegen in ca. 25% aller Aortenstenosen vor und erfordern in der Regel weitere Untersuchungen (Kalzium-Scoring mittels CT oder Stress-echokardiographie), um die Indikation für einen perkutanen oder operativen Aortenklappenersatz stellen zu können.

Im vorliegenden Fall liegt eine High-Gradient-Aortenstenose vor. In den re-

zenten Guidelines der ESC muss in jedem Fall ein (reversibler) High-Flow-Status ausgeschlossen werden. Bei unserem Patienten sprechen folgende Parameter für einen High-Flow-Status:

- Es liegt ein großer und auffallend hyperkontraktiler linker Ventrikel vor (LVEF 75 %).
- Das Schlagvolumen ist sowohl anhand der LVOT- als auch der 3D-Messung überdurchschnittlich hoch (108 ml).
- Dadurch ist auch die Flowrate (338 ml/s) überdurchschnittlich hoch.
- Die maximale Geschwindigkeit (4,7 m/s) und der mittlere Gradient (55 mmHg) über der Aortenklappe sind deutlich erhöht. Die Öffnungsfläche der Aortenklappe liegt jedoch nur knapp $< 1,0 \text{ cm}^2$. Bei einem normalen Flowstatus würde man eine Öffnungsfläche von $< 0,8 \text{ cm}^2$ erwarten.
- Das CW-Signal der Aortenstenose weist trotz hoher Geschwindigkeit/Gradient einen frühen Peak auf.

Die häufigste Ursache für einen High-Flow-Status bei einer Aortenstenose, nämlich eine höhergradige Aorteninsuffizienz, konnte bei unserem Patienten ausgeschlossen werden. Im vor-

liegenden Fall ist die Ursache der AV-Block II° (2:1) mit einer dadurch bedingten drastischen Erhöhung des Schlagvolumens. Diese Annahme wurde letztlich durch die echokardiographische Kontrolle nach der Schrittmacherimplantation bewiesen.

Fazit

- Bei jeder High-Gradient-Aortenstenose muss ein (reversibler) High-Flow-Status ausgeschlossen werden.
- Bei der echokardiographischen Beurteilung hämodynamischer und funktioneller Parameter müssen Blutdruck und Rhythmus erhoben und dokumentiert werden.

Korrespondenzadresse:

DeptL Dr. Wolfgang Weihs

Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie und Intensivmedizin – LKH Graz II, Standort West

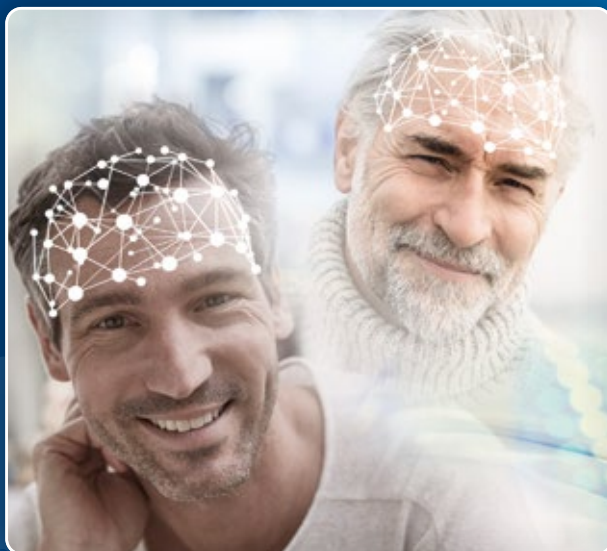
A-8020 Graz, Göstinger Straße 22

E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14868 oder mittels Eingabe von A14868 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Kontrollierter Bluthochdruck: eine Maßnahme zur Reduktion des Demenzrisikos im Alter¹



Optimal kombiniert für eine effektive Blutdrucksenkung über 24 Stunden

AMLODIPIN
VALSARTAN
SANDOZ

AMLODIPIN
VALSARTAN
HCT SANDOZ

Wir versorgen

Österreich

SANDOZ A Novartis
Division

Prim. Priv.-Doz. Dr. Clemens Steinwender, Vorstand der Klinik Interne I, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin am Kepler Universitätsklinikum Linz, im Gespräch über die Anwendung eines Systems zur kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM)

H. Leitner

Wie viele Patienten erhalten in Ihrem Haus ein CCM-System und wie ist deren klinische Charakteristik?

Doz. Steinwender: Derzeit erhalten bei uns jährlich etwa 10 Patienten ein CCM-System. Es handelt sich dabei um Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz aufgrund einer Kardiomyopathie mit hochgradig reduzierter Linksventrikel-Funktion, vor allem, wenn sie keine Kandidaten für eine kardiale Resynchronisations-Therapie sind.

Wie wichtig ist für Sie die MRI-Kompatibilität eines CCM-Systems?

Doz. Steinwender: Die MRI-Kompatibilität wird immer wichtiger, weil die Indikationen für eine Magnetresonanz-Untersuchung von unterschiedlichen Körperregionen immer häufiger werden. Auch wird der Anspruch der Patienten, die ein kardiales Device implantiert haben, eine MRI-Untersuchung machen zu können, immer höher. Ein Grund dafür ist, dass das Durchschnittsalter von

CCM-Patienten und damit die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer MRI-Untersuchung steigt. Ärzte und auch einige Patienten wissen, dass diese bei gewissen Krankheitsbildern, wie zum Beispiel dem akuten Schlaganfall, eine extrem wichtige Untersuchung darstellt, die ein Wegweiser für weitere Therapien wie Thrombolyse oder Thrombektomie ist. Dementsprechend wichtig ist es, dass die CCM-Geräte nun MRI-kompatibel sind.

Wird durch die Einführung eines Kombinationsgeräts, das CCM-System und Defibrillator vereint, die Zahl der Patienten, die ein solches System erhalten, ansteigen?

Doz. Steinwender: Ein solches Kombigerät ist angekündigt, kommerziell allerdings noch nicht erhältlich. Das Kombigerät erfüllt sehr viele unserer Wünsche an ein CCM-System. Der Großteil der Patienten, die für ein CCM-System geeignet sind, haben auch eine Defi-Indikation. Bisher mussten wir zwei

Geräte, ein CCM-System und einen meist subkutanen Defibrillator, implantieren. Um Langzeit-Komplikationen bestmöglich zu vermeiden, sollten allerdings möglichst wenige Gräte und Sonden implantiert werden. Jede zusätzliche implantierte Sonde birgt ein erhöhtes Komplikationsrisiko, etwa eines Sondenbruchs oder einer Infektion. Ein Kombigerät vereint die CCM- und die Defibrillatorfunktion in einem Gehäuse und benötigt eine Sonde weniger. Bei vielen Patienten, die derzeit nur einen Defibrillator erhalten, kann damit die CCM-Funktion mit implantiert werden, sodass die Indikation in Zukunft großzügiger gestellt werden kann.

Danke für das Gespräch.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Entgeltliche Einschaltung

boso TM-2450
kleiner
leichter
leiser*



BOSCH + SOHN **boso**

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientennummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Morbus-Fabry-Enzyersatztherapie (EET): bei wem, wie und womit?

T. Buchacher

Aus der Abteilung Kardiologie, Klinikum Kagenfurt am Wörthersee

Es besteht eine allgemeine kardiologische Übereinstimmung, bei Morbus-Fabry-Patienten mit folgenden Kriterien mit einer EET zu beginnen:

- Zeichen einer hypertrophen Kardiomyopathie,
- Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien und/oder Leitungsstörungen)
- Nachweis von Fibrose im MRT (auch ohne LVH),
- milde bis mittelschwere linksventrikuläre Hypertrophie (ohne Anzeichen einer Fibrose im MRT) [1].

Zur Beantwortung der Frage, welcher Morbus-Fabry-Patient noch vor dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie oder einer im Herz-MRT nachweisbaren Fibrose von EET profitiert, eignen sich Algorithmen wie z. B. jener von Fernandez und Pollitei [1] (Abb. 1).

■ Späte Diagnose

Mittels Echokardiographie und/oder MRT lässt sich eine Hypertrophie nachweisen. Selbst ohne Hinweise auf eine Linksventrikelhypertrophie (LVH) weisen diese Patienten Herzrhythmusstörungen oder eine Fibrose im MRT auf. Die Patienten profitieren von einer frühen EET. Dadurch wird das Voranschreiten der Erkrankung mit kardialen Komplikationen (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Herztod) verhindert.

■ Frühe Diagnose

Diese erfolgt zumeist im Rahmen eines Familienscreenings. Bei diesen Patienten fällt die Entscheidung über den richtigen Zeitpunkt für den EET-Beginn im klinischen Alltag oft schwer. Auch bei fehlenden Anhaltspunkten für eine LVH oder Fibrose in der Echokardiographie oder MRT ist zu eruieren, ob sich ein pathologisches EKG, abnorme Strainanalyse, mikrovaskuläre Dysfunktion oder ein reduziertes T1-Mapping zeigen.

Auch für diese Patienten gilt ein möglichst früher Therapiebeginn [1].

2001 wurden Agalsidase alpha (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) von der EMA zur Behandlung des Morbus Fabry zugelassen. Mit Migalastat (Galafold®) steht seit 2016 eine orale Therapie für jene Patienten zur Verfügung, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Der Wirkmechanismus der EET wird in Abbildung 2 dargestellt [2–6].

Das Hauptprinzip der EET ist es, den Mangel an Alpha-Galaktosidase zu substituieren. Dabei wird die rekombinant hergestellte Form des humanen Enzyms wahrscheinlich mittels Mannose-6-Phosphat, Mannose und Asialoglykoprotein-Rezeptoren in das Lysosom eingeschleust. Sobald wieder genug Enzymaktivität vorhanden ist, kann die Hydrolyse von GL-3 und anderen Glykospingolipiden erfolgen und die toxische Akkumulation der Glykolipide wird so in den Lysosomen reduziert/

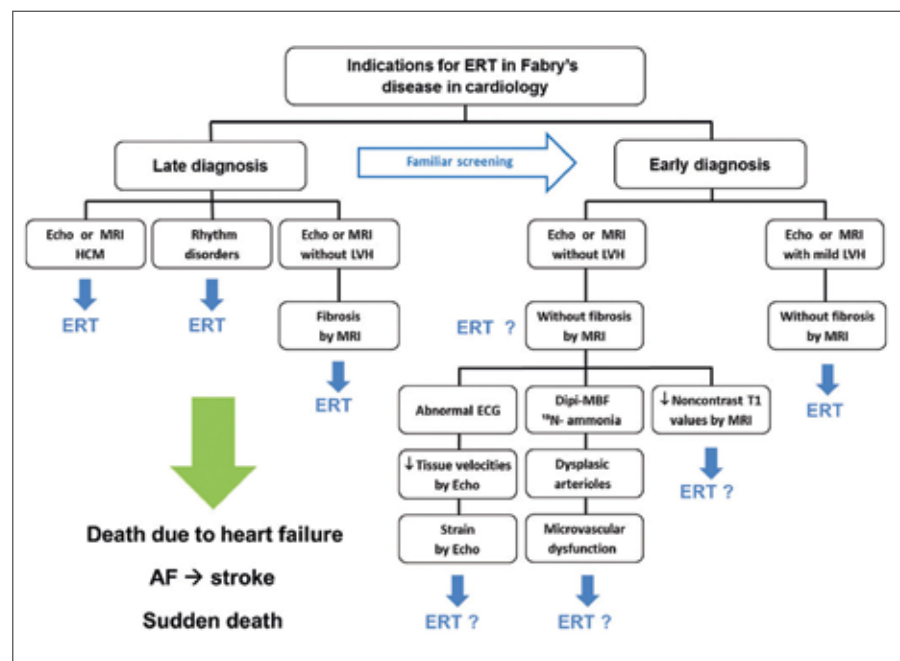


Abbildung 1: Algorithmus. (Aus [1]. Creative Commons Attribution 3.0 License.)

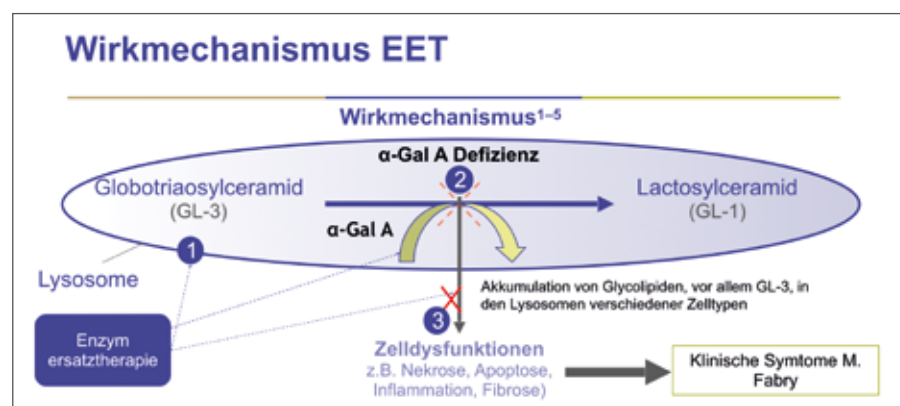


Abbildung 2: Wirkmechanismus EET. (Erstellt nach [2–6]. © Sanofi.)

verhindert. Die charakteristische progressive Zelldysfunktion in Form von Nekrose, Apoptose, Inflammation bis hin zur Fibrose wird aufgehalten [2–6].

Zugelassen ist die langfristige EET für Patienten mit gesichertem Mb. Fabry im Erwachsenenalter und für Kinder über 8 Jahren. Für Fabrazyme® beträgt die empfohlene Dosis 1 mg/kg, für Agalsidase alfa 0,2 mg/kg Körpergewicht. Beide Präparate werden alle 14 Tage parenteral verabreicht, wobei die ersten 3–5 Infusionen im Krankenhaus erfolgen müssen. Bei guter Verträglichkeit kann die Therapie in weiterer Folge über eine speziell geschulte Pflegekraft als Heimtherapie verabreicht werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der EET sind infusionsbedingte Reaktionen (Kopfweh, Fieber, Schüttelfrost, Muskelkrämpfe, Parästhesien etc.), die am Tag der Infusion auftreten und sich ursächlich überwiegend auf die Bildung von IgG-Antikörper zurückführen lassen. Mit jeder Infusionsgabe ist die Häufigkeit und Schwere dieser Reaktionen rückläufig [5].

Beim Auftreten infusionsbedingter Reaktionen kann die Infusion kurz unterbrochen und/oder die Infusionsrate verringert werden. Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden kann ebenfalls das Risiko von Unverträglichkeit minimieren.

Berichte über Anaphylaxie liegen bislang keine vor. In den meisten Studien konnten keine IgE-Antikörper gegen Fabrazyme® oder Replagal® nachgewiesen werden. Nur bei einer kleinen Anzahl der Patienten sind Reaktionen aufgetreten, die auf eine Überempfindlichkeit vom Soforttyp (Typ1) schließen lassen [7].

■ Zusammenfassung

Bei Morbus-Fabry-Patienten macht es Sinn, bereits früh mit der Enzyersatztherapie zu beginnen, im Idealfall schon bevor es zur klinischen Manifestation am Herzen oder anderen Organen kommt.

Die Enzyersatztherapie ist langwirksam, sicher und gut verträglich. Die Mehrzahl der Patienten entwickelt unter

der EET IgG-Antikörper, die für die infusionsbedingten Reaktionen verantwortlich sind.

Literatur:

1. Fernandez A, Politei J. Cardiac manifestation of Fabry Disease: from hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016; 4: 1–9.
2. Germain DP, et al. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5–30.
3. Lee K, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003; 13: 305–13.
4. Sakuraba H, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006; 51: 180–8.
5. Genzyme Europe B.V. Fabrazyme® (agalsidase beta). Summary of Product Characteristics 2017.
6. Genzyme Europe B.V. Fabrazyme® (agalsidase beta). Product Information 2010.
7. Ortiz A, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 189–203.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Tamara Buchacher

Abteilung Kardiologie

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11

E-Mail: Tamara.Buchacher@kabeg.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 68

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, 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 Statin Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: - in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden 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:** August 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.

DISRUPT THE THREAT

TREAT FABRY DISEASE WITH

1 mg/kg
once every
2 weeks

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


Fabrazyme®
agalsidase beta
1 mg/kg/2 weeks

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

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

MAT-AT-2100019 - 1.0 - 01/2021

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Krankheiten begegnen.

SANOFI GENZYME 

Können Sie Morbus Fabry ausschließen?

Morbus Fabry ist eine x-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die zur progredienten Akkumulation von Glykosphingolipiden, insbesondere Globotriaosylceramid (Gb3), im Gewebe und den Organen des gesamten Körpers führt. Grund dafür ist ein Defekt des Enzyms Galaktosidase A, der die Enzymproduktion steuert [1].

Die lysosomale Akkumulation von Gb3 kann zu multiplen Organmanifestationen im Herzen (hypertrophe Kardiomyopathie, prominenter Papillarmuskel, Arrhythmien), der Nieren, im peripheren und zentralen Nervensystem, dem

Gastrointestinaltrakt, der Haut und den Augen führen [2, 3]. Jeder zweite Fabry-Patient verstirbt an einer kardiovaskulären Komplikation [4].

Je früher Sie Morbus Fabry diagnostizieren, desto besser sind die Behandlungsmöglichkeiten. Die Enzymersatztherapie (EET) mit Replagal® (Agalsidase alfa) kann bei allen Patienten ab sieben Jahren, unabhängig der zugrunde liegenden Mutation, angewendet werden [5]. Es handelt sich dabei um die einzige in menschlicher Zell-Linie gentechnisch hergestellte EET bei Morbus Fabry und sie weist ein geringes immunogenes Potenzial auf [6].

Literatur:

1. Barbey F, et al. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 277–86.
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
3. Biegstraaten M, et al. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 365.
4. Waldek S, 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.
5. Fachinformation Replagal®. Stand: 7/2016
6. Lidove O, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010; 12: 668–79.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
EURO PLAZA, Gebäude 3
A-1120 Wien, Technologiestraße 5
E-Mail: office@takeda.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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

Amlodipin/Valsartan Genericon – Jetzt NEU in der Green Box

In den aktuell gültigen ESC-Guidelines zur Behandlung der Hypertonie werden Fixkombinationen empfohlen, weil dadurch das Therapieschema vereinfacht wird und die Therapieadhärenz erhöht wird [1].

Mit dem Kombinationspräparat **Amlodipin/Valsartan Genericon vom heimischen Anbieter Genericon** können Sie somit leitliniengerecht mit bewährten Wirkstoffen in höchster Qualität therapieren.

Amlodipin/Valsartan Genericon steht Ihnen in 3 Wirkstärken zur Verfügung, die **frei aus der Green Box verordenbar** sind:

- 5 mg Amlodipin/80 mg Valsartan
- 5 mg Amlodipin/160 mg Valsartan
- 10 mg Amlodipin/160 mg Valsartan

Amlodipin/Valsartan Genericon überzeugt mit dem **günstigsten Preis am heimischen Markt** unter den Amlodipin/Valsartan Kombinationspräpa-

raten [2]. Alle Dosisstärken sind in praktischen **30-Stück-Packungen** erhältlich. Diese decken den ganzen Monatsbedarf der Patienten und ersparen dadurch Rezeptgebühren.

Angewendet wird Amlodipin/Valsartan Genericon zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amlodipin/Valsartan Genericon ist indiziert bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird [3].

Die empfohlene Dosierung von Amlodipin/Valsartan Genericon beträgt 1 Tablette pro Tag [3]. Das erleichtert Ihren Patientinnen und Patienten 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!**



Genericon steht für den richtigen Klick!

Literatur:

1. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
2. Amlodipin/Valsartan Genericon im Vergleich mit den im WVZ befindlichen Amlodipin/Valsartan Kombinationspräparaten nach KKP Stand WVZ 03/2021, umgerechnet auf 30-Stück-Packungen.
3. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation Amlodipin/Valsartan Genericon, Stand Oktober 2018

Fachkurzinformation siehe Seite 128.

Weitere Informationen:

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

Individuelle Lipidtherapie mit Arosuva[®] und Arosuva[®] plus Ezetimib



Mit Arosuva[®] und Arosuva[®] plus Ezetimib stehen insgesamt 8 Varianten von Rosuvastatin als Mono- oder Kombinationstherapie mit Ezetimib zur Verfügung. Damit können Sie die Lipidtherapie individuell an die Bedürfnisse und Therapieziele Ihrer Patienten anpassen.

Bereits seit längerem wird Arosuva[®] mit dem hochpotenten Wirkstoff Rosuvastatin erfolgreich für eine effektive Lipidsenkung eingesetzt. Durch die Kombination mit dem Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib in Arosuva[®] plus Ezetimib kann das LDL-C sogar noch weiter gesenkt werden [1].

Alle Wirkstärken von Arosuva[®] (5, 10, 20, 40 mg) und Arosuva[®] plus Ezetimib (5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg) sind aus der Grünen Box verschreibbar. Der gemeinsame Name Arosuva[®] und ein einheitlicher Dosierungsfarbcode erleichtern die Anwendung und erhöhen die Patientenakzeptanz bei Dosierungsumstellung.

Welche Wirkstärke von Arosuva[®] und Arosuva[®] plus Ezetimib voraussichtlich am besten geeignet ist, um den LDL-C-Zielwert Ihres Patienten zu erreichen, können Sie einfach mithilfe der Arosuva[®]-Dosierungsdrehscheibe bestimmen. Auf Basis des Ausgangswerts ist schnell ersichtlich, mit welcher Dosierung der LDL-C-Zielwert bei hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko erreicht werden kann. Die Arosuva[®]-Dosierungsdrehscheibe können Sie kostenlos unter E-Mail: pharma@gebro.com anfordern.

Literatur:

1. Fachinformation Arosuva[®] plus Ezetimib, Stand: August 2019

Fachkurzinformation siehe Seite 126

Weitere Informationen:

Gebro Pharma GmbH
 E-Mail: pharma@gebro.com
www.gebro.com

GPB-ARE 200505



8 Varianten –
für eine individuelle Lipidtherapie.

AROSUVA[®]
 rosuvastatin



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

Trimetazidin (Vastarel®) Mehr Energie fürs Herz*

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

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

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

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



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

Zahlreiche Studien bestätigen die klinische Wirksamkeit

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

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

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

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

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

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

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

Literatur:

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

Fachkurzinformation siehe Seite 86

Weitere Informationen:

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

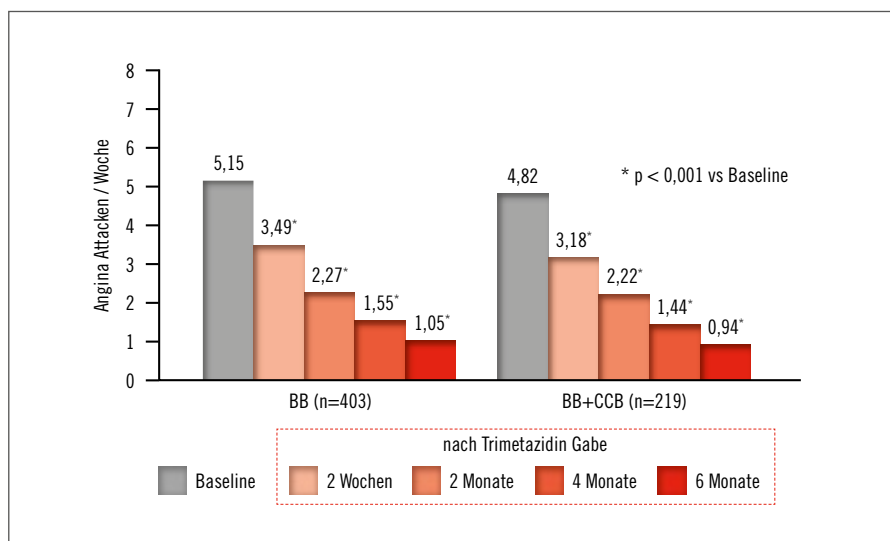


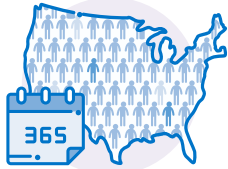
Abbildung 2: Effiziente Reduktion der Angina-Attacken durch Trimetazidin in Kombination mit BB (Betablocker) bzw. BB + CCB (Kalziumkanalblocker). Mod. nach [8].

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

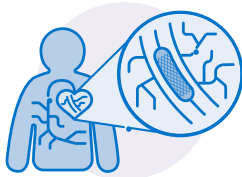
SUPERSATURATED-OXYGEN-THERAPIE

NEUE BEHANDLUNGSMETHODE FÜR HERZINFARKTE IN 25 JAHREN

DAS PROBLEM



Fast 800.000
Menschen erleiden
jedes Jahr in den USA
einen Herzinfarkt.¹



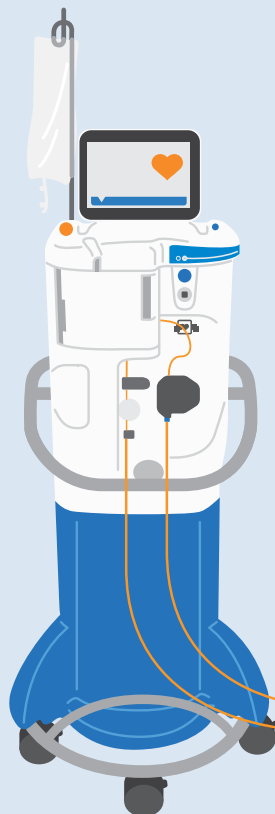
Die Standardbehandlung
zum Wiederherstellen
des Blutflusses ist die
**Angioplastie und Stent-
Implantation**



Viele Patienten leiden
weiterhin an einem
**schwer geschädigten
Herzmuskel**, was zu
Herzstillstand und Tod
führen kann.²

DIE LÖSUNG

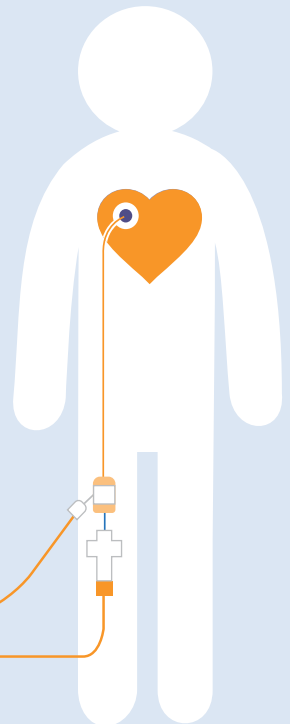
SuperSaturated Oxygen (SSO₂)-Therapie



Verabreichung von
SuperSaturated-Oxygen innerhalb
von 6 Stunden nach Einsetzen der
Symptome bei den schwersten
Herzinfarkten (LAD STEMI)



Blut des Patienten wird mit
hochdosiertem Sauerstoff
angereichert und durch eine
einmalige 60-minütige Infusion
mittels Katheter **wieder in den
Zielbereich des Herzens
zugeführt**



DIE ERGEBNISSE



Es wurde eine **relative
Reduzierung von 26%** der
Infarktgröße im Vergleich zur
alleinigen Angioplastie und
Stentimplantation erzielt³



Die SSO₂-Therapie **rettet
nachweislich einen
beschädigten Herzmuskel**

Weitere Informationen finden Sie unter www.zoll.com/TherOx

¹ https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/06/Heart-Disease-and-Stroke-Statistics-2017-ucm_491265.pdf

² Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI. JACC 2016;67(14):1674-83

³ Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, et al. Effect of Supersaturated Oxygen Delivery on Infarct Size after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Intervent 2009;2:366-75

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 genannten, sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können – asiatische Patienten – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **ATC-Code:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A07 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 5, 10, 20, 40 mg: Blisterpackungen zu 14, 28 Stück. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Fachkurzinformation:** Oktober 2020. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

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

SYNERGY MEGATRON™

Everolimus-Eluting Platinum Chromium Coronary Stent System

Purpose Built for
LARGE
Proximal Vessels
Mega Strength, Optimal Healing.

All cited trademarks are the property of their respective owners. CAUTION: The law restricts these devices to sale by or on the order of a physician. Indications, contraindications, warnings and instructions for use can be found in the product labelling supplied with each device. Information for use only in countries with applicable health authority registrations. IC-705302-AA © 2021 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

Impressum

Herausgeber/Chief Editor:

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

Co-Herausgeber/Co-Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer
Innere Medizin 1 mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation
A.ö. Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH
A-5280 Braunau, Ringstraße 60
E-Mail: johann.auer@khbr.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/80 mg Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/160 mg Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan Genericon 10 mg/160 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 80 mg Valsartan. Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K-9/32), Croscarmellose-Natrium, Talk, Magnesiumstearat. Überzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol. **Nur für 5 mg/80 mg und 5 mg/160 mg:** Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amlodipin/Valsartan Genericon ist indiziert bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörung, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin/Valsartan Genericon 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). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen; Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. ATC-Code: C09DB01. **Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/80 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/160 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Amlodipin/Valsartan Genericon 10 mg/160 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, 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.**

2021_04_Amlodipin_Valsartan_JfK_I_01_01

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

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

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:** Oktober 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.**

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, D15T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 01/2021. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

ER HAT NOCH EINE MENGE VOR

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

bis zu
-75%
LDL-C²

AT-REP-1120-00008

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

