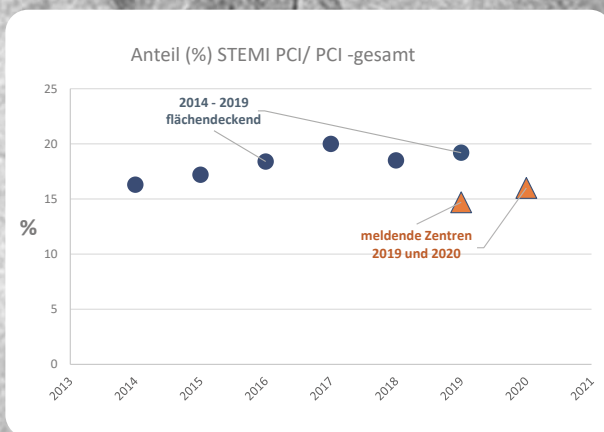


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Sind die Therapieentscheidungen zur Plättchenhemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen mit den neuen ESC-Leitlinien leichter geworden?

H. Schühlen

Biomarker beim akuten Koronarsyndrom

P. Hillinger et al.



Bedeutung von Cangrelor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Kontext aktueller Leitlinien

T. Geisler

Kardiale Resynchronisationstherapie 2.0: Physiologisches Pacing – His-Bündel- und Linksschenkel-Stimulation

M. Derndorfer et al.

Herzkathetereingriffsdaten im COVID-Pandemiejahr 2020 im Vergleich zu 2019 aus dem österreichischen ANCALAR-Register

V. Mühlberger et al.

RUBRIKEN

Fallbericht

Clinical Shortcuts

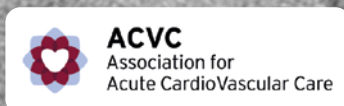
EPU-Corner

Aktuelles

Kongressbericht

Pharma-News

Medizintechnik



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE



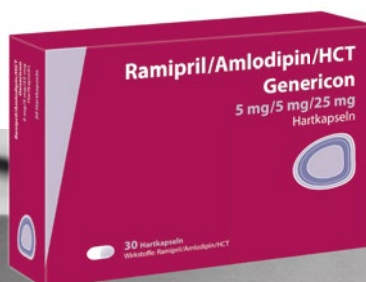
GENERICON

Logisch kombiniert

Die Gen.ialen Kombinationen
vom heimischen Anbieter Genericon.

Ramipril/Amlodipin Genericon

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon



135 Brief des Herausgebers

K. Huber

Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC

137 Kontroversen in den neuen NSTEMI-Guidelines der ESC

K. Huber

140 Sind die Therapieentscheidungen zur Plättchenhemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen mit den neuen ESC-Leitlinien leichter geworden?

H. Schühlen

146 Biomarker beim akuten Koronarsyndrom

P. Hillinger, P. Lopez-Ayala, L. Koechlin, J. Boeddinghaus, K. Wildi, T. Nestelberger, C. Müller



154 Bedeutung von Cangrelor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Kontext aktueller Leitlinien

T. Geisler

158 Kardiale Resynchronisationstherapie 2.0: Physiologisches Pacing – His-Bündel- und Linksschenkel-Stimulation

M. Derndorfer, M. Martinek, J. Aichinger, H. Pürerfellner, G. Kollias

166 Herzkathetereingriffsdaten im COVID-Pandemiejahr 2020 im Vergleich zu 2019 aus dem österreichischen ANCALAR-Register

V. Mühlberger, H. Alber, G. Bonner, Th. Chatsakos, G. Christ, G. Delle Karth, M. Frick, M. Frömmel, A. Geppert, M. Grund, M. Haas, H. Horcicka, K. Huber, L. Kaltenbach, K. D. Kaspar, Th. Neunteufl, S. Papai, M. Schillinger, H. Schuchlenz, H. Wallner, H. Zwick, H. Ulmer

Rubriken

Fallbericht

174 Grenzen der Troponindiagnostik beim Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

M. Möckel, T. Gerhardt, F. Knebe

Clinical Shortcuts

178 Gerinnungsaktive Therapie nach TAVI

G. Lamm

EPU-Corner

182 Seltene Variante eines Präexzitationssyndroms – elektrophysiologische Risikostratifizierung und Differentialdiagnostik

B. Strohmer, F. Danmayr, J. Kraus, L. J. Motloch, U. C. Hoppe

Aktuelles

188 Morbus Fabry

S. Graf, C. Gatterer

190 Inhaltsstoffe für ein gesundes Herz

H. Leitner

Kongressbericht

192 Keinen Patienten mit kardialer Amyloidose übersehen!

C. Uhlir

196 Pharma-News

203 Medizintechnik

209 Impressum

Titelbild: Verhältnis STEMI-PCI/Gesamt-PCI in den Jahren 2014–2019 in Österreich flächendeckend [7] und im Jahr 2019 und 2020 für n = 12 identische Zentren berechnet. Aus V. Mühlberger et al., Herzkathetereingriffsdaten im COVID-Pandemiejahr 2020 im Vergleich zu 2019 aus dem österreichischen ANCALAR-Register, Abb. 7, S. 169

Hintergrundbild: TAVI-Prozedur. © K. Huber

ER HAT NOCH EINE MENGE VOR

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

bis zu
-75%
LDL-C



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



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

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

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die vorliegende Ausgabe des JOURNALES bietet Zündstoff für Kontroversen und kritische Betrachtungen.

Meine kritischen Anmerkungen im Editorial zu den 2020-ESC-Guidelines werden durch PRO & CONS in anderen Publikationen dieser Ausgabe befeuert. Das zeigt auf, wie nahe unterschiedliche Interpretationen von Publikationen beieinander liegen und wie dadurch auch die klinische Praxis beeinflusst werden kann:

Prof. Schühlen (Berlin, D, Vivantes Netzwerk), ein Vertreter der neuen Guidelines vor und auch nach deren kritischer Hinterfragung, richtet seine Vorgangsweise nach diesen Guidelines aus (S. 140). Es ist sein gutes Recht, die Dinge so zu betrachten – seine Stellungnahme die Guidelines betreffend ist weitgehend positiv.

Prof. Möckel (Berlin, Charité, D) hingegen, ein Vertreter einer routinemäßigen dualen Biomarker-Strategie unter Verwendung von Copeptin, zeigt in seinem Fallbericht (S. 174), wie anfällig eine hs-cTn-bezogene Diagnostik sein kann, auch wenn das selten der Fall ist.

Prof. Geisler (Uni Tübingen, D) hat einen sehr schönen Übersichtsartikel zu Cangrelor, dem intravenösen P2Y₁₂-Inhibitor verfasst – einer Substanz, der wir in Österreich noch viel zu wenig Bedeutung zukommen lassen.

Die Arbeitsgruppe von **Prof. Müller** (Hillinger et al., Uni Basel, CH) wiederum vertritt auch in den rezenten Guidelines sehr aktiv und bestimmend die hs-cTn-basierte 0/1 oder 0/2 „rule-in/rule-out“-Strategie – eine diagnostische Vorgangsweise, die in Österreich noch nicht flächendeckend zum Einsatz kommt und daher da und dort eine Mehr-Marker-Strategie zum raschen „rule-out“ eines Myokardinfarktes rechtfertigen würde.

Die klinische Praxis von interventionellen Kardiologien hat sich österreichweit noch nicht überall an die neuen „timelines“ und an den empfohlenen Verzicht auf die prähospitalen Gabe von P2Y₁₂-Inhibitoren angepasst – oft auch aus „persönlicher Expertise“, die aber nicht prinzipiell über den Guideline-Empfehlungen stehen soll.

Chirurgische und interventionell-rhythmologische Themen, die präliminären Daten zur COVID-19-bedingten Beeinflussung der Herzkatheterleistungen in Österreich aus dem ANCALAR-Register (Mühlberger et al.), sowie die beliebten Rubriken ergänzen diese spanende Ausgabe des JOURNALES.

Ich hoffe, Sie haben viel Freude mit diesen Inhalten und verbleibe mit freundlichen Grüßen

Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 206
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/0620/PC-AT-101489

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

Die neuen Guidelines der ESC

Kontroversen in den neuen NSTEMI-Guidelines der ESC

K. Huber

3. Medizinische Abteilung der Klinik Ottakring (KOR), Kardiologie und Internistische Intensivstation, Konservative Kardiologische Station der Klinik Hietzing (KH) und Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien

Den Autoren der rezenten Guidelines (GLs) der European Society of Cardiology (2020 ESC guidelines for patients presenting without persistent ST-segment elevation, NSTEMI-ACS) [1] muss für ein akribisches, extensives und umfangreiches Update der seit 2015 bestehenden GLs [2] gratuliert und gedankt werden. Es ist mit Sicherheit äußerst schwierig, zu einem wissenschaftlich gedeckten Konsens bei vielen Inhaltspunkten zu kommen. Die neuen GLs beinhalten einerseits ganz neue Themenbereiche, es wurden die nötigen Überarbeitungen bestehender wichtiger Themen perfekt erledigt, diese GLs haben aber andererseits zu konstruktiven Kritiken und Kommentaren Anlass gegeben, da manche Inhalte und Empfehlungen nicht ausreichend durch Studien und die entsprechende Literatur belegbar sind.

Das hat vor allem in folgenden Bereichen zu heftigen Diskussionen geführt:

- 1.) in der Diagnostik des Myokardinfarktes, die laut rezenten Guidelines nur mehr die Verwendung ausgewählter hochsensitiver Troponin-Assays ebenso empfiehlt wie eine rasche (0/1 oder 0/2) Strategie und gleichzeitig auf andere, sehr gut wissenschaftlich untersuchte Möglichkeiten verzichtet [3],
- 2.) in der Bevorzugung von Prasugrel über Ticagrelor als P2Y₁₂-Inhibitor im NSTEMI-ACS [4] sowie
- 3.) in der Anwendung der antithrombozytären Vorbehandlung und dem „Timing“ der invasiven Strategie von Patienten mit vermutetem NSTEMI-ACS [5].

■ Kritische Anmerkungen zur Diagnose-Strategie und zur Risiko-Bewertung

Hier bieten die GLs durchaus sinnvolle Lösungen, um bisherige komplexe Vorgaben wie die Berücksichtigung des Alters oder geschlechtsspezifischer „cut-offs“ der Patienten zu überwinden, oder beispielsweise auch diagnostische Verzögerungen zu verhindern. Manche Bereiche lassen hingegen wissenschaftliche Grundlagen vermissen, werden teilweise inkorrekt zitiert und entsprechen eher einer subjektiven Expertenmeinung als auf qualitativ hochwertigen Studien fundierten Empfehlungen.

So schließen die GLs die Verwendung zusätzlicher Biomarker, wie z. B. von Copeptin oder h-FABP (Class IIIB-Empfehlung) zusätzlich zu hochsensitivem kardialen Troponin (hs-cTn) für die initiale Diagnose eines Myokardinfarktes nun völlig aus, obwohl eine Mehrfach-Marker-Strategie in früheren GLs durchaus empfohlen wurde und es nach wie vor große Bereiche weltweit gibt, wo die nun empfohlenen schnellen Diagnosestrategien für „rule-out“ oder „rule-in“ eines Myokardinfarktes noch nicht zur Anwendung kommen und auch die

neuesten hoch-sensitiven hs-cTn-Assays nicht zur Verfügung stehen. Hier hat sich vor allem in mehreren prospektiven Studien der Biomarker Copeptin im Sinne einer dualen Marker-Strategie für einen raschen Ausschluss eines Myokardinfarktes (rule-out) bewährt [3, 6].

Die neuen GLs empfehlen nach wie vor die Verwendung von CK-MB zur Diagnose eines Re-Infarktes in der Zeitspanne, in der das hs-cTn durch den ersten Myokardinfarkt noch erhöht ist [1]. Dem gegenüber hat die ESC Study Group on Cardiac Biomarkers der Acute Cardiovascular Care Association (ACVC) erst jüngst ein Experten-Paper publiziert, welches empfiehlt, CK-MB aus der klinischen Routine zu verbannen, da dieser Biomarker aus vielen wissenschaftlich abgesicherten Daten nicht mehr benötigt wird [7].

Die GLs argumentieren auch gegen die Verwendung von zusätzlichen Biomarkern, wie z. B. mid regional-proANP, hs-CRP, mid regional-pro-Adrenomedullin, GDF-15, Copeptin und h-FABP für die Risikobewertung in der klinischen Routine, was durch zahlreiche Publikationen wissenschaftlicher Untersuchungen widerlegt werden kann [3].

■ Kritische Anmerkungen zur Bevorzugung von Prasugrel über Ticagrelor

Die Empfehlung, Prasugrel dem Ticagrelor vorzuziehen (Class IIA), beruht auf dem Ergebnis einer einzigen Studie (ISAR REACT-5) [8], die zwar die erste prospektive Vergleichsstudie zwischen Prasugrel und Ticagrelor ist und sowohl bei NSTEMI-ACS- als auch bei STEMI-Patienten durchgeführt wurde, und zwar jeweils nach den zur Planung und der Durchführung gültigen GLs. Dabei wurde eigentlich eine Überlegenheit von Ticagrelor über Prasugrel erwartet. Die Ergebnisse waren überraschend und teilweise auch wenig plausibel: Zum einen war der primäre Endpunkt der Studie für Prasugrel unerwartet niedrig (6,9 %, hingegen hatte man aufgrund der bisher bekannten Ergebnissen mit 12,9 % gerechnet) und es gab in der Ticagrelor-Gruppe eine unerwartete – und den bisherigen Erfahrungen nach – zu hohe Rate an nicht-fatalen Myokardinfarkten und Stent-Thrombosen. Wichtige methodische Probleme der ISAR-REACT-Studie waren u. a. die zu geringe „sample size“, um eine statistisch abgesicherte Aussage treffen zu können (4000 Patienten in der Studie vs. 28.000 errechnete), die hohe Zahl an STEMIs in der Studie, das „open label“-Design, „on-treatment“- vs. „intention-to-treat“-Analyse, fehlende „follow-up“-Information, ein Ungleichgewicht bei der nicht-kardiovaskulären Mortalität und bei Stentthrombosen, 60 % femoraler Zugang u. a. m. [4]. Ein Zufallsergebnis kann daher nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Es

wäre daher durchaus angebracht, eine zweite prospektive Vergleichsstudie zwischen Prasugrel und Ticagrelor durchzuführen, um die Ergebnisse der ISAR-REACT-Studie entweder zu untermauern oder zu widerlegen.

In der Zwischenzeit haben sich viele Zentren entschlossen, vermehrt Prasugrel im NSTEMI-ACS – besonders bei nicht mit oralen P2Y₁₂-Inhibitoren vorbehandelten Patienten – einzusetzen; ebenso viele Zentren haben ihre langjährige Vorgangsweise der Bevorzugung von Ticagrelor noch nicht verlassen, warten auf weitere Studiendaten und setzen Ticagrelor aufgrund anderer Erkenntnisse, z. B. den neuen Daten zu einer 1–3 Monate verkürzten dualen Antiplättchentherapie (DAPT), gefolgt von einer Ticagrelor-Monotherapie [9, 10], oder wegen der Möglichkeit der gleichzeitigen Gabe von Ticagrelor mit dem intravenösen P2Y₁₂-Inhibitor Cangrelor (bei fehlender oder zu kurzfristiger Vorbehandlung mit oralen Substanzen vor PCI). Die neue GL-Empfehlung, keine antithrombozytäre Vorbehandlung bei NSTEMI-ACS-Patienten innerhalb 24 Stunden ab Diagnosestellung durchzuführen und Prasugrel erst nach Kenntnis der Koronaranatomie einzusetzen, scheitert überdies nicht selten an organisatorischen Gegebenheiten.

■ Kritische Anmerkungen zur antithrombozytären Vorbehandlung und zum Timing des invasiven Eingriffes

Die Empfehlung der neuen GLs gegen eine routinemäßige Vorbehandlung mit oralen P2Y₁₂-Inhibitoren bei Patienten mit vermutetem NSTEMI-ACS, bei denen ein invasiver Eingriff binnen 24 Stunden geplant ist, ist neu (Class IIIA-Empfehlung) und impliziert, dass die Patienten dadurch gefährdet wären (z. B. durch erhöhte Blutungskomplikationen und den Einsatz von Thrombozytenhemmern bei seltenen Differentialdiagnosen) [1]. Diese Empfehlung steht aber im Gegensatz zur gleichzeitigen Empfehlung, Ticagrelor bereits vor einer geplanten frühen Therapie einzusetzen und zwar unabhängig davon, ob invasiv oder konservativ [1]. Gleich mehrere Studien (SCAAR, PRAGUE-8, CREDO, ACCOAST, ISAR REACT-5), die als ausschlaggebend für diese Empfehlung geltend gemacht wurden, haben methodische Fehler, u. a. wurde die Vorbehandlung zu knapp vor dem Eingriff oder unterdosiert durchgeführt, sodass keine optimale Wirkung der Antiplättchen-Therapie wegen der zum Zeitpunkt der Intervention nicht vollständigen Resorption der Substanzen zu erwarten war. Es gibt auch keine eindeutigen Hinweise, dass die Vorbehandlung zu signifikant höheren Komplikationen geführt hätte, was eine so starke IIIA-Empfehlung (bedeutet: nicht machen!) rechtfertigen würde.

Die zeitliche Abfolge einer invasiven Vorgangsweise (binnen 2 Stunden bei höchstem Ischämie-Risiko, binnen 24 Stunden bei Hochrisiko) ist außerdem sowohl in Nordamerika als auch in Europa in der klinischen Routine kaum für die Mehrheit der in Frage kommenden NSTEMI-ACS-Patienten einzuhalten [5], was die in den neuen GLs empfohlene Vorbehandlung mit oralen P2Y₁₂-Inhibitoren wieder bedeutsam macht, wenn eine Intervention binnen 24 Stunden nicht geplant und durchgeführt

werden kann. Ohne Vorbehandlung und entsprechendem Schutz vor thrombo-ischämischen Komplikationen wären diese Patienten potentiell einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Ob 24 Stunden nicht ein zu langer Zeitraum sind und nicht eventuell nur 6–12 Stunden bis zum invasiven Eingriff ohne antithrombozytäre Vorbehandlung zugewartet werden sollte, steht ebenfalls zur Diskussion und bedarf weiterer Studien.

■ Zusammenfassung

Die „2020 ESC guidelines for patients presenting without persistent ST-segment elevation“ müssen kontroversiell im Licht der tatsächlich vorliegenden Studienevidenz gesehen werden. Konstruktive Kritik hat dazu geführt, dass die rezenten GLs öfter als in der Vergangenheit in ihrer klinischen Relevanz hinterfragt wurden. Teilweise wurden sie auch in einigen Punkten in der nun vorliegenden finalen Fassung abgemildert, beispielsweise ist eine duale Biomarker-Strategie überall dort wieder möglich, wo weder eine 0/1- oder 0/2-Strategie klinische Routine, auch wegen des Fehlens der geeigneten Assays, ist.

Literatur:

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020 Aug 29; ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Giannitsis E, Blankenberg S, Christensen RH, Frey N, von Haehling S, Hamm CW, et al. Critical appraisal of the 2020 ESC guideline recommendations on diagnosis and risk assessment in patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2021 Feb 26; doi: 10.1007/s00392-021-01821-2
- Giannitsis E, Hamm CC, Böhm M, Cornel JH, Ferreira JL, Frey N, et al. Prasugrel rather than ticagrelor is the preferred treatment for NSTEMI-ACS patients who proceed to PCI and pretreatment should not be performed in patients planned for an early invasive strategy – CONTRA. *Eur Heart J* 2021; EURHEARTJ-D-21-00619, in press.
- Giannitsis E, Böhm M, Cornel JH, Ferreira JL, Frey N, Hamm CC, et al. Critical appraisal of the 2020 ESC Guideline recommendations on antiplatelet pre-treatment and timing of invasive strategy in patients with suspected non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2020; submitted.
- Giannitsis E, Slagman A, Hamm CW, Gehrig S, Vollert JO, Huber K. Copeptin combined with either non-high sensitivity or high sensitivity cardiac troponin for instant rule-out of suspected non-ST segment elevation myocardial infarction. *Biomarkers* 2020; 25: 649–58.
- Jaffe AS, Lindahl B, Giannitsis E, Mueller C, Cullen L, Hammarsten O, et al. ESC Study Group on Cardiac Biomarkers of the Association for Acute Cardio-Vascular Care: A fond farewell at the retirement of CKMB. *Eur Heart J* 2021 Jan 22; ehaa1079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1079.
- Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.
- Valgimigli M, Mehran R, Franzone A, da Costa BR, Baber U, Piccolo R, et al; SIDNEY Collaboration. Ticagrelor Monotherapy Versus Dual-Antiplatelet Therapy After PCI: An Individual Patient-Level Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 444–56.
- Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, Mehta S, Cohen DJ, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2414–24.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation

Klinik Ottakring

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@med.sfu.ac.at

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 

Sind die Therapieentscheidungen zur Plättchenhemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungen mit den neuen ESC-Leitlinien leichter geworden?

H. Schühlen

Kurzfassung: Die ESC veröffentlichte im Herbst 2020 neue Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen (NSTEMI-ACS). Zu vielen Themen der antithrombotischen Therapie gab es in den vergangenen Jahren neue, aussagekräftige Studien, die eine Neupositionierung des ESC-Leitlinienkomitees zu etlichen Aspekten bedingte. Der vorliegende Review erörtert diese Änderungen, mit Fokus auf Substanzwahl der dualen Plättchenhemmung, mehreren Aspekten zu Therapiebeginn und -dauer, sowie zum Vorgehen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

Schlüsselwörter: Leitlinien, NSTEMI, akutes Koronarsyndrom, Plättchenhemmung, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Triple-Therapie, NOAKs

Abstract: Are therapy decisions for platelet inhibition in NSTEMI-ACS-patients easier since updated ESC guidelines are published? Recently, the ESC published updated guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS). In the past years, several well-conducted

trials have been performed on issues of the antithrombotic regimen. These data led to new statements by the ESC. This review summarizes these changes, focusing on choice of antiplatelet agents, several aspects of initiation and duration of therapy, as well as therapeutic issues in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Kardiol* 2021; 28 (5–6): 140–5.

Key words: guidelines, NSTEMI, acute coronary syndrome, platelet inhibition, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, triple therapy, NOAC

■ Einleitung

Es ist unstrittig: Patienten mit akutem Koronarsyndrom profitieren von einer dualen Plättchenhemmung. Vor etwa 15 Jahren war die Entscheidung – welche Substanz, wie lange – relativ einfach: Nach der 2001 veröffentlichten CURE-Studie war eine 9- bis 12-monatige Gabe von Clopidogrel zusätzlich zu einer Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) Standard geworden. Die CURE-Studie [1] hatte gezeigt, dass mit einer dualen Plättchenhemmung (im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie) schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen mit einem relativen Risiko von 0,80 signifikant seltener auftraten. Allerdings kam dieser Vorteil mit einer signifikant höheren Blutungsrate einher (RR von 1,38 bezüglich TIMI-schwere Blutungen) – ein damals interessanterweise nur wenig beachteter und diskutierte Faktor. Die CURE-Daten waren die Basis für eine IA-Empfehlung für eine duale Plättchenhemmung in den ESC-Leitlinien zum NSTEMI-ACS von 2007 [2].

Seither gab es viele Neuigkeiten: Neue P2Y₁₂-Inhibitoren sind auf dem Markt, mit nachfolgenden kontroversen Diskussionen, nicht nur unter den Herstellerfirmen. Unterschiedliche Ansätze zum Therapiebeginn wurden überprüft. Des Weiteren gab es angesichts des Blutungsrisikos Studien zur Verkürzung der Therapiedauer. Andererseits wurden Ansätze zur Verlängerung überprüft, zur Senkung kardiovaskulärer Komplikationen jenseits von 12 Monaten. Viele dieser neuen, teils ja (zumindest auf den ersten Blick) widersprüchlichen Erkenntnisse fanden Beachtung in den Neuauflagen der Leitlinien 2011 und auch 2015, mit Empfehlungsgrad von IA bis IIB – somit durchaus mit verwirrenden Komponenten. Darüber hinaus gab es

gewichtige Studien, die unser Wissen bezüglich Patienten mit Indikation zur Antikoagulation erheblich erweiterten. Das ESC stellte Ende August 2020 eine Neuauflage der Leitlinien vor, die sich bezüglich einiger, aber nicht aller kontroverser Themen erfreulich klar positionieren [3].

■ Wahl des P2Y₁₂-Inhibitors

Früh war bekannt, dass Clopidogrel Schwächen hat. So dauert der Wirkungseintritt selbst bei erhöhter Startdosis mehrere Stunden [4], die interindividuelle Variabilität der Plättcheninhibition ist beträchtlich [5] und bei einem Anteil von Patienten zeigte sich keine bzw. nur eine geringe Plättcheninhibition – das Problem der Non-Responder [6].

Eine konsistentere Wirkung wie auch ein deutlich früherer Wirkungseintritt konnte mit dem Drittgeneration-Thienopyridin Prasugrel und dem direkten P2Y₁₂-Inhibitor Ticagrelor erzielt werden [7]. Entsprechend zeigten die beiden groß angelegten Studien mit den beiden Substanzen, PLATO [8] und TRITON-TIMI-38 [9], eine signifikant niedrigere Ereignisrate ischämischer Komplikationen nach einem Therapiezeitraum über ca. ein Jahr. Aber auch dieser Vorteil kam in beiden Studien mit einer signifikant höheren Blutungsrate, wenn man die bereits oben genannte, gängige „Zählrate“ betrachtet (TIMI major, non-CABG-related). Danach entspannte sich eine lebhafte Diskussion über Für und Wider dieser Substanzen, spezifische Vorteile der einen oder anderen Substanz, die sich aus Untergruppenanalysen und Unterschiede im Studiendesign herleiten ließen, (in)direkte Vergleiche der Ergebnisse wurden angestrengt. Gleichwohl: Vieles blieb Spekulation, denn eine direkte Vergleichsstudie lag nicht vor.

So zeigte Prasugrel insbesondere bei STEMI-Patienten und bei Diabetikern [10] eine hohe Wirksamkeit ohne signifikante Erhöhung der Blutungsraten. Der Vorteil für Ticagrelor ergab

Eingelangt am 02.10.2020; angenommen am 04.11.2020.

Aus dem Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH Berlin

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Helmut Schühlen, FESC, FACC, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH Berlin, D-12157 Berlin, Rubensstraße 125; E-Mail: helmut.schuehlen@vivantes.de

sich aus dem Studiendesign. So war PLATO eine Strategiestudie mit breitem Einschluss von ACS-Patienten, auch von konservativ behandelten, mit kongruenten Ergebnissen zumindest in den publizierten Untergruppen. Da die Herstellerfirmen gegenseitig ihre Marketingstrategien kritisch beobachteten, waren die Juristen in diesem Diskurs durchaus auch gefragt – nicht immer zum Wohle des wissenschaftlichen Diskurses.

So war nicht verwunderlich, dass sich die Leitlinien von 2011 und 2015 sehr am unterschiedlichen Studiendesign orientierten. Was zum Zeitpunkt oder in der Situation x gegeben und überprüft wurde, dürfe auf den Zeitpunkt oder die Situation y nicht intra- oder extrapoliert werden. Dies betraf vor allem TRITON-TIMI-38, die klar als PCI-Studie konzipiert worden war (99 % der randomisierten Patienten). Gemäß Protokoll wurde Prasugrel erst nach der diagnostischen Koronarangiographie verabreicht (außer bei STEMI-Patienten), Patienten sollten vorher kein Clopidogrel eingenommen haben [11].

Diese Einschränkungen, spezifisch auch der Zeitpunkt der Gabe, wurde in die Leitlinien sehr präzise mit aufgenommen, was eine klare Einschränkung bei NSTEMI-Patienten bedeutete. PLATO war da viel breiter aufgestellt: ACS-Patienten wurden unabhängig von der Behandlungsstrategie aufgenommen, Ticagrelor konnte mit der NSTEMI-Diagnosestellung verabreicht werden, ohne Warten auf das Ergebnis einer diagnostischen Koronarangiographie [12]. Das bedeutete zwar auch, dass nur ca. 61 % der Patienten in PLATO eine PCI erhielten, in der NSTEMI-Population waren es sogar nur 46 %. Leider wurden die Daten für eine „TRITON-analoge“ reine PCI-Gruppe nie publiziert. Trotzdem wurde diese eigentlich sehr inhomogene Studienpopulation nicht als Nachteil interpretiert, sondern führte angesichts der weitgehend konsistenten Ergebnisse auch in den publizierten Untergruppen zu einer deutlich breiteren Indikation für Ticagrelor, ohne all die Einschränkungen, wie sie für Prasugrel dargestellt worden waren.

So wurde zwar in den Leitlinien 2015 für beide neue Substanzen eine IB-Empfehlung ausgesprochen [13], für Prasugrel wurden aber die Einschränkungen, die sich aus dem Studiendesign ergeben hatten, eins zu eins in die Tabellen übernommen. Obwohl ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils der beiden Substanzen nicht vorlag, hatte Ticagrelor den Vorteil einer quasi universellen Einsetzbarkeit.

Der dringend herbeigesehnte direkte Vergleich liegt inzwischen mit der ISAR-REACT-5-Studie vor, deren Ergebnisse vor einem Jahr auf dem ESC-Kongress in Paris präsentiert wurden [14]. Diese Studie verglich die beiden zugelassenen Anwendungsstrategien der beiden Substanzen bei insgesamt 4018 Patienten mit geplanter invasiver Strategie bei ACS, STEMI und NSTEMI: So wurden einerseits Ticagrelor und Prasugrel verglichen, andererseits aber auch der durch Leitlinien und Zulassungskriterien vorgegebenen Zeitpunkt der Gabe, denn Ticagrelor wurde leitliniengerecht generell bereits mit der Diagnosestellung gegeben werden, Prasugrel bei NSTEMI-Patienten jedoch erst nach der diagnostischen Koronarangiographie. Das Ergebnis war für viele überraschend: Der primäre Endpunkt Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall nach 12 Monaten trat signifikant häufiger in der Ticagrelorgruppe auf: 9,3 %

gegenüber 6,9 % in der Prasugrel-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 1,36, 95%-CI: 1,09–1,70). Dieser Unterschied war vor allem durch einen signifikanten Unterschied der Myokardinfarktrate bedingt (4,8 % gegenüber 3,0 %; HR 1,63), bei jedoch gleichläufigen Trends in Mortalität (HR 1,23), Stentthrombose- (HR 1,30) und Schlaganfallrate (HR 1,17). Diese bessere Effektivität bezüglich einer Verhinderung ischämischer Ereignisse ging nicht einher mit einer höheren Rate von Blutungskomplikationen, die numerisch in der Ticagrelorgruppe sogar etwas höher war (HR 1,12).

So übernahmen die neuen Leitlinien 2020 zwar das aus den 2015-er Leitlinien vereinfacht übernommene Schema zum spezifischen Einsatz der beiden Substanzen mit der Aussage, dass Prasugrel bevorzugt eingesetzt werden sollte bei Patienten, die eine PCI erhalten sollen (IIA-Empfehlung).

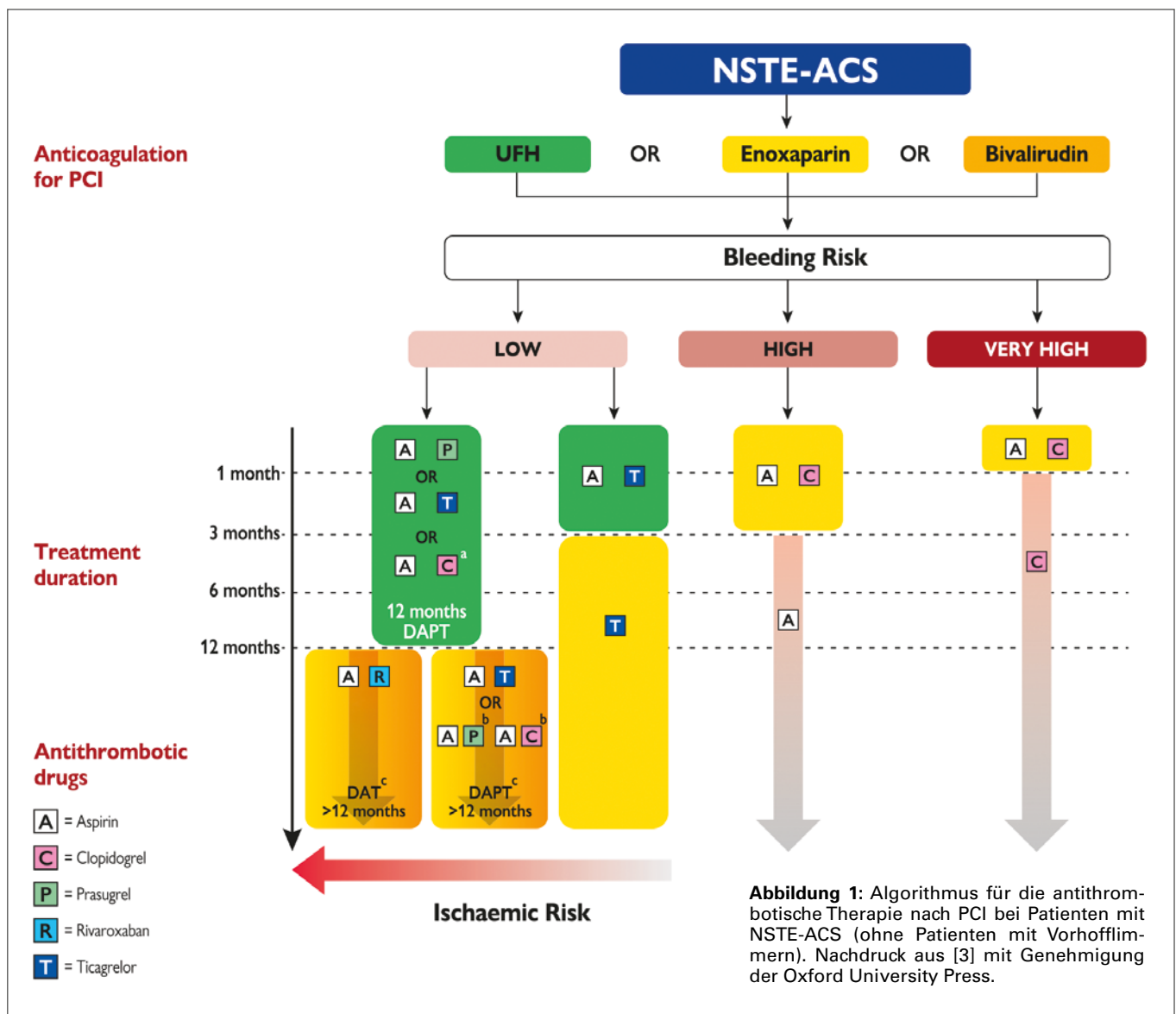
■ Zeitpunkt des Therapiebeginns

Wie bereits erwähnt, ist eine der Schwächen von Clopidogrel der verzögerte Wirkungseintritt. So dauert es selbst bei einer hohen Startdosis mit 600 mg (in einigen französischen Studien sogar bis zu 1200 mg [15]) mindestens 2 Stunden bis zu einer effektiven Plättchenhemmung [4]. In Extrapolation dieses Wissens war ein möglichst früher Therapiebeginn beim ACS naheliegend, d. h., möglichst direkt nach der Diagnosestellung. Bei Patienten, bei denen die invasive Abklärung nicht direkt, sondern erst nach etlichen Stunden vorgesehen war, erweiterte sich diese Strategie zu einer Vorbehandlung. Zum Zeitpunkt der letzten NSTEMI-Leitlinien 2015 lagen nur wenige klinische, teils sogar widersprüchliche Daten zu Konzepten der Vorbehandlung vor, eine generelle Empfehlung wurde damals nicht ausgesprochen.

Die neuen Leitlinien positionieren sich hierzu wesentlich klarer: keine Vorbehandlung bei Patienten, die in ein Katheterlabor gehen (Klasse-III-Empfehlung), allenfalls Erwägung für Patienten, bei denen noch nicht festgelegt wurde, ob sie eine invasive Abklärung bekommen sollen (Klasse-II-Empfehlung). Worauf basieren diese klaren Positionen? Hierzu werden drei Studien genannt: **ISAR-REACT-5** [14] hatte nicht nur die beiden Substanzen Prasugrel und Ticagrelor verglichen, sondern auch die unterschiedlichen Erstgabestrategien für die beiden Präparate. So war mit dem Ergebnis dieser Studie nicht nur Prasugrel als die bessere Substanz ins Ziel gekommen, sondern auch eine Erstgabe erst nach Feststellung der Koronar Anatomie, d. h. zumeist nach einer diagnostischen Koronarangiographie, statt einer Gabe bereits bei Diagnosestellung.

Die Studie **ACCOAST** [16] hatte eine Vorbehandlungsstrategie mit Prasugrel überprüft, dabei aber bei praktisch identischen ischämischen Ereignisraten keinen Vorteil einer Vorbehandlung zeigen können (HR 1,02), bei jedoch signifikant erhöhtem Blutungsrisiko (HR 1,90).

Als dritte Studie wird die inzwischen publizierte Analyse des **SCAAR-Registers** genannt, in der sich in einer Kohorte von insgesamt 64.857 Patienten ebenso kein Vorteil für eine Vorbehandlung darstellen ließ [17]. Diese erfolgte zu etwa gleichen Teilen mit Clopidogrel oder Ticagrelor, die Gruppe mit Prasugrel war mutmaßlich Leitlinien-bedingt sehr klein (1,8 %).



Darüber hinaus ist erwähnenswert, dass in diesem Register insgesamt 92,4 % der Patienten vorbehandelt wurden, dies allerdings auch im Laufe des Beobachtungszeitraums abnahm. So ist nicht ganz auszuschließen, dass man aus bestimmten, in der Registerdatenbank nicht erfassten Gründen von der Regelversorgung (= Vorbehandlung) abgewichen ist, d. h., ein nicht korrigierter bzw. korrigierbarer Bias möglich ist. In der Gesamtanalyse zeigte sich bzgl. 30-Tage- (OR 1,17) und auch 1-Jahresmortalität (1,34) kein Vorteil einer Vorbehandlung, jedoch war die Rate der Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes signifikant höher (OR 1,49).

■ Ansätze zur Verkürzung der Therapiedauer und Deeskalationsstrategien

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Therapiedauer der DAPT über 12 Monate mit einem IA-Empfehlungsgrad, außer bei höherem Blutungsrisiko. Wie bereits erwähnt, ist das Blutungsrisiko aber unter einer dualen Plättchenhemmung höher als bei einer ASS-Monotherapie und auch unter den effektiveren P2Y₁₂-Inhibitoren Ticagrelor und Prasugrel höher im Vergleich zu Clopidogrel. Es werden drei Empfehlungen ausgesprochen, die klar das Blutungsrisiko mit einbeziehen (Abb. 1).

Deeskalation des P2Y₁₂-Inhibitors

Eine Möglichkeit ist die Deeskalation mit Wechsel von Ticagrelor bzw. Prasugrel auf Clopidogrel. Insgesamt ist die Datenlage hierzu begrenzt, dabei teils widersprüchlich. So waren diese Studien für Blutungskomplikationen, jedoch nicht auf die eventuell darunter erhöhten ischämischen Ereignisse bei NSTEMI-Patienten gepowert. Laut den aktuellen Leitlinien kann daher eine Deeskalation erwogen werden, wird aber nicht generell empfohlen (Empfehlungsgrad IIB). So sollten allein auf Plättchentestung bzw. Genotypisierung basierende Strategien zur Anwendung kommen, wie sie in der TROPICAL-ACS [24] und POPULAR GENETICS [25] untersucht wurden.

Verkürzung der DAPT durch früheres Absetzen des P2Y₁₂-Inhibitors

Mit einem Empfehlungsgrad IIA kann eine Verkürzung der DAPT durch früheres Absetzen des P2Y₁₂-Inhibitors bei höherem Blutungsrisiko erwogen werden. Letzteres basiert auf der PRECISE-DAPT-Analyse [18], die hierzu einen Blutungsrisiko-Score erarbeitet hat, der in den Leitlinien konkret erwähnt wird. Dieser hohe Empfehlungsgrad erscheint schon etwas erstaunlich, da die zweite in den Leitlinien zitierte Referenz, eine Meta-Analyse von Palmerini et al. [19], in der Differenzierung

von ACS- und Nicht-ACS-Patienten einen deutlichen Trend zu höheren ischämischen Komplikationen bei ACS-Patienten gezeigt hat, gegenläufig zu den Ergebnissen bei Nicht-ACS-Patienten.

Verkürzung durch früheres Absetzen von ASS

Den gleichen Empfehlungsgrad IIA bekommt das frühere Absetzen von ASS, mit der Aussage, dabei das ischämische und das Blutungsrisiko sorgfältig abzuwägen. Hierzu werden 4 kürzlich publizierte Studien genannt, die allerdings alle Limitationen in diesem Zusammenhang haben, da letztendlich das Risiko für ischämische Komplikationen unter diesen neuen Strategien nicht eindeutig beantwortet werden konnte.

So umfassten die Studienpopulationen dieser Studien nur zu ca. 50 % ACS-Patienten, waren zur Klärung des primären Endpunktes Blutungskomplikationen konzipiert (TWILIGHT [20]) oder hatten bei einem primären ischämischen Endpunkt diesen verpasst (GLOBAL LEADERS [21], SMART-DATE [22] und SMART-CHOICE [23]). Die Rate ischämischer Komplikationen war dabei zwar in GLOBAL LEADERS im Trend niedriger im Deeskalationsarm, in SMART-DATE jedoch eher höher – das Bild wird nicht einheitlicher. Hier wurde offensichtlich das Blutungsrisiko in den Vordergrund gerückt, das in allen Deeskalationsstudien in den verkürzten Armen niedriger war. Ein „Nettovorteil“, der sich z. B. in einer niedrigeren Gesamtmortalität darstellen könnte, konnte bisher nicht bewiesen werden. Insofern mag der Empfehlungsgrad IIA von einem gewissen Optimismus getragen worden sein.

■ Verlängerung der Therapiedauer über 12 Monate

In den Leitlinien von 2015 hatte eine Therapieverlängerung jenseits der 12 Monate nur eine IIB-Empfehlung, basierend auf den damals zur Verfügung stehenden Daten der DAPT-Studie [26] und PEGASUS-TIMI-52 [27]. Grund hierfür war, dass einerseits in beiden Studien die Blutungskomplikationen unter verlängerter DAPT generell signifikant höher waren, dabei aber die erhoffte Reduktion ischämischer Ereignisse sich nicht ganz kongruent darstellte. So waren zwar die Myokardinfarkt- und Stentthromboseraten unter verlängerter DAPT niedriger, gleichwohl war die grenzwertig signifikant erhöhte Gesamtmortalität in der DAPT-Studie irritierend, auch der höher dosierte Ticagrelorarm in PEGASUS-TIMI-52 hatte numerisch eine höhere Mortalität (anders als im niedriger dosierten Arm, der der aktuellen Zulassung entspricht).

Die aktuellen Leitlinien differenzieren hier mehr, nehmen die Daten zu Rivaroxaban aus der COMPASS-Studie [28] ebenso mit auf und geben somit in Summe einer Verlängerung einer Therapie (entweder duale Plättchenhemmung oder ASS + Rivaroxaban) eine positivere, d. h. IIA-Empfehlung. Dies wird allerdings klar begrenzt auf Patienten mit einerseits niedrigem Blutungsrisiko, vor allem aber einem hohem Ischämierisiko, dessen Definition in einer Tabelle (vgl. Tab. 11 in [3]) dargestellt wird. Für Patienten mit einem nur moderat erhöhten ischämischen Risiko wird die Empfehlung entsprechend auf IIB reduziert.

Interessant ist, dass die Leitlinien nicht auf den Zeitpunkt der Entscheidung für eine Therapieverlängerung eingehen. Die ak-

tuell vorliegenden Daten unterstützen eher eine Entscheidung ca. ein Jahr nach ACS, zum Zeitpunkt der routinemäßigen Beendigung einer dualen Plättchenhemmung, unter Abwägung der in den ersten 12 Monaten möglichen, stattgehabten Komplikationen. Denn sowohl für COMPASS wie auch für PEGASUS-TIMI-52 war die Patientenrekrutierung frühestens ein Jahr nach einem ACS möglich; Patienten mit stattgehabten Blutungskomplikationen z. B. unter der dualen Plättchenhemmung waren dabei ausgeschlossen. Allein die DAPT-Studie rekrutierte Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation.

■ Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Die Leitlinien 2015 sahen als Standardstrategie für Patienten mit PCI bei ACS und Vorhofflimmern eine 6-monatige Tripletherapie vor, nur bei hohem Blutungsrisiko empfahlen sie eine Verkürzung auf ein Monat (beides mit IIA-Empfehlung). Ein duale Therapie (orale Antikoagulation + ASS) wurde allein für Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko als Option gesehen (IIB-Empfehlung). Eine Präferenz für NOAKs gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten wurde nicht ausgesprochen.

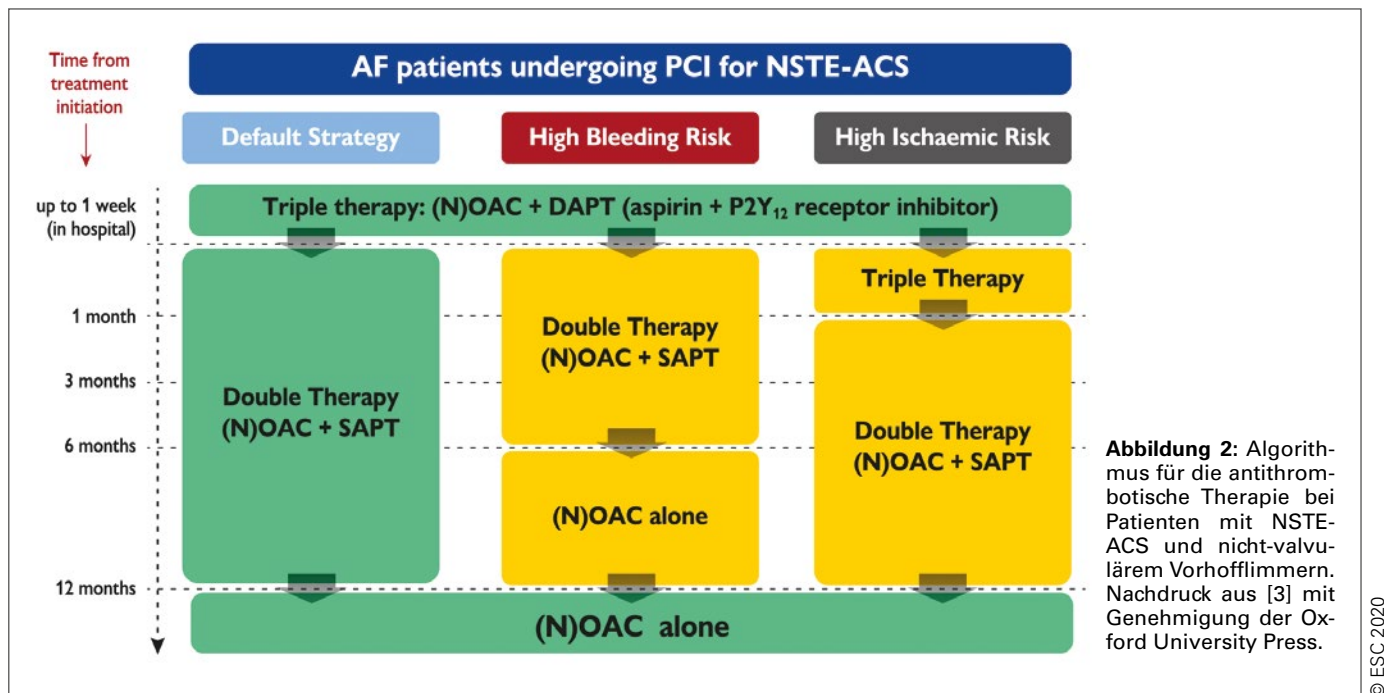
Inzwischen liegen für alle 4 auf dem Markt befindlichen NOAKs Subgruppendaten zu ACS-Patienten aus den großen Studien vor, die das Regime für Patienten mit PCI und nicht-valvulärem Vorhofflimmern testeten (RE-DUAL PCI [29], PIONEER AF-PCI [30], AUGUSTUS [31], ENTRUST AF PCI [32]), wie auch multiple weitere Analysen. Die neuen Leitlinien haben dementsprechend ihre Empfehlungen erheblich revidiert (Abb. 2).

So wird für Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score von ≥ 1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen eine duale Therapie (P2Y₁₂-Inhibitor, bevorzugt Clopidogrel zusammen mit einem NOAK, nicht einem Vitamin-K-Antagonisten) für 12 Monate als Standardtherapie empfohlen, die Tripletherapie sollte nur direkt peri-/post-interventionell, d. h. allein während des Krankenhausaufenthaltes und längstens für eine Woche, aufrecht erhalten werden (IA-Empfehlung). In dieser Empfehlung wird auch ausgeführt, dass generell bei NOAKs nicht eine reduzierte, sondern die für die Schlaganfallprävention übliche Standarddosis angewandt wird (IA-Empfehlung).

Bei hohem Blutungsrisiko sollte diese duale Therapie anstatt nach 12 bereits nach 6 Monaten auf eine alleinige Antikoagulation reduziert werden, wie auch der Einsatz der reduzierten Dosis für Rivaroxaban und Dabigatran erwogen werden (beides IIA).

Ein Einsatz von Ticagrelor oder Prasugrel im Rahmen der dualen Therapie wird eher nicht empfohlen (IIB), allenfalls bei hohem Stentthromboserisiko, für eine Tripletherapie überhaupt nicht (III).

Bei dieser erstaunlich klaren Positionierung der neuen Leitlinien sollte man durchaus bedenken, dass die o. g. Studien zur Evaluation des Blutungsrisikos konzipiert waren, ohne statistische Power für eine Aussage bezüglich ischämischer Komplikationen. Auch die inzwischen vorliegenden Meta-Analysen ändern grundsätzlich nichts an dieser statistischen



Einschränkung [33, 34]. Wie im Text der Leitlinien ausgeführt, basiert diese Empfehlung auf der Einschätzung, dass das einerseits leicht erhöhte Risiko einer Stentthrombose bzw. von Myokardinfarkten wohl durch die Konsequenzen schwerwiegender Blutungen aufgewogen wird, mit einem in Summe neutralen Effekt auf die Gesamtmortalität. Unter einem kritischen statistischen Blick bleiben dies allerdings „Vorschusslorbeeren“. Es wird daher interessant sein, ob die amerikanischen Verbände (ACC und AHA) diese Interpretation und Empfehlungen in der Neuauflage ihrer Leitlinien teilen werden.

Fazit

Trotz all dieser Einwände geben uns die aktuellen Leitlinien bezüglich der Thematik der Plättchenhemmung bei NSTEMI-ACS klare Empfehlungen: für Patienten, die ins Katheterlabor gehen, zuwarten; keine Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂-Inhibitor; bei Entscheidung zur PCI, Gabe von Prasugrel bevorzugt über

Ticagrelor; eine duale Plättchenhemmung dann für 12 Monate planen, modifiziert von einem definierten Blick auf das Blutungsrisiko, ggf. mit Deeskalationsstrategien; bei Patienten mit gut definiertem, hohem ischämischen Risiko eine verlängerte Therapie (mit Clopidogrel, Ticagrelor oder Rivaroxaban); bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine duale Therapie aus NOAC + Clopidogrel, mit nur geringen Modifikationen anhand des ischämischen und des Blutungsrisikos.

Die Datenlage hierzu ist nicht aus Beton, freuen wir uns also auf die nächsten Leitlinien 2025 ... !

Interessenkonflikt

Der Autor bzw. seine Institution erhielt Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit bzw. Unterstützung für Fortbildungsveranstaltungen von Astra Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis und Pfizer.

Literatur:

- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–660.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–367.
- Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 2560–4.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1505–16.
- Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 657–66.
- Rollini F, Franchi F, Cho JR, et al. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2016; 37: 2722–30.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626–36.
- Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRITON to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitionN with prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152: 627–35.
- James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157: 599–605.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with

acute coronary syndromes. N Engl J Med 2019; 381: 1524–34.

15. Gladding P, Webster M, Zeng I, et al. The antiplatelet effect of higher loading and maintenance dose regimens of clopidogrel: the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1: 612–9.

16. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013; 369: 999–1010

17. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, et al. Association of pretreatment with P2Y₁₂ receptor agonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes. JAMA Network Open 2020; 3: e2018735.

18. Costa F, van Klaveren D, James S, et al.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet 2017; 389: 1025–34.

19. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. Eur Heart J 2017; 38: 1034–43.

20. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. N Engl J Med 2019; 381: 2032–42.

21. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al.; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet 2018; 392: 940–9.

22. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al.; SMART-DATE Investigators. 6-Month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1274–84.

23. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al.; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y₁₂ inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The SMART-CHOICE randomized clinical trial. JAMA 2019; 321: 2428–37.

24. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al.; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2017; 390: 1747–57.

25. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y₁₂ inhibitors in primary PCI. N Engl J Med 2019; 381: 1621–31.

26. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014; 371: 2155–66.

27. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791–800.

28. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377: 1319–30.

29. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017; 377: 1513–24.

30. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375: 2423–34.

31. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2019; 380: 1509–24.

32. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2019; 394: 1335–43.

33. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA Cardiol 2019; 4: 747–55.

34. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. Eur Heart J 2019; 40: 3757–67.



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

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



Meine Wahl für ältere nVHF-Patienten

Biomarker beim akuten Koronarsyndrom

P. Hillinger^{1,2*}, P. Lopez-Ayala^{2,3*}, L. Koechlin^{2,3,4},
J. Boeddinghaus^{2,3}, K. Wildi^{2,3,5}, T. Nestelberger^{2,3,6}, C. Müller^{2,3}

Kurzfassung: Die frühzeitige Diagnose und Behandlung eines akuten Koronarsyndroms ist wichtig, um so viel gefährdetes Myokard wie möglich zu schützen. Die Eckpfeiler der Diagnostik bilden Anamnese, 12-Kanal-EKG und die serielle Messung von kardialen Troponinen. Durch die Entwicklung von hochsensitiven kardialen Troponin- (hs-cTn-) Tests konnten aufgrund der erhöhten Sensitivität kürzere Messintervalle in der seriellen Messung etabliert werden. Dadurch konnten viele Patienten mit geringem Risiko früher aus der Notaufnahme entlassen werden und gleichzeitig Patienten, die von einer frühzeitigen invasiven Abklärung und Aufnahme auf die Herz-Überwachungsstation profitieren, rasch identifiziert werden.

Diese Übersichtsarbeit soll einen Überblick über die jüngsten Fortschritte im Bereich der Früherkennung des akuten Koronarsyndroms geben.

Schlüsselwörter: hochsensitive kardiale Troponine, akutes Koronarsyndrom, Früherkennung

Abstract: Biomarkers in acute coronary syndrome. Early diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (ACS) is important to protect as much myocardium at risk as possible. Medical history, 12-lead ECG and serial measurement of cardiac troponins are considered the cornerstones of ACS diagnosis. Through

the development of high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) assays, shortened intervals of serial measurement could be established due to increased sensitivity. As a result, many patients with low risk could be discharged earlier from the emergency department, and, at the same time, patients who benefited from early invasive strategy and admission to the coronary care unit could be identified rapidly. This review is intended to provide an overview of the latest advances in the area of early detection of ACS. **J Kardiologie 2021; 28 (5-6): 146–52.**

Key words: high-sensitivity cardiac troponins, acute coronary syndrome, early diagnosis

■ Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankungen, stellen weiterhin die häufigste Todesursache in Europa dar [1].

Früherkennung eines akuten Koronarsyndroms

Der Sammelbegriff „akutes Koronarsyndrom“ (ACS) umfasst den akuten Myokardinfarkt (AMI) und die instabile Angina pectoris und stellt somit die unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der koronaren Herzerkrankung dar. Bei Verdacht auf ACS wird anhand des 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) in ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und bei fehlender ST-Hebung durch (serielle) Messung des kardialen Troponin T/I in Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) beziehungsweise – bei nicht erhöhtem Troponin/fehlender Dynamik – instabile Angina pectoris unterteilt (Abb. 1). Die frühzeitige Diagnose ist beim AMI von größter Bedeutung für den rechtzeitigen Beginn einer evidenzbasierten Therapie [2–4]. Dementsprechend überprüfen wir die jüngsten Fortschritte bei der Früherkennung des AMI und heben 6 Schlüsselbotschaften für Kliniker hervor.

1) Die frühzeitige Diagnose des akuten Myokardinfarkts ist von entscheidender Bedeutung für die Myokardprotektion („Zeit ist Muskel“).

Die Hauptsäulen der Früherkennung des AMI bilden eine detaillierte Anamnese einschließlich Brustschmerzmerkmalen, die körperliche Untersuchung, das 12-Kanal-EKG und die

(serielle) Messung des kardialen Troponin T/I (Abb. 1) [2–4]. Die meisten der jüngsten Entwicklungen in der Diagnostik betreffen Erfassung und Quantifizierung von Kardiomyozytenschädigung durch Messung systemischer Konzentrationen von hochsensitivem kardialen Troponin T/I.

Hochsensitives kardiales Troponin

Die hochsensitiven kardialen Troponine (hs-cTn) T und I sind aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität die bevorzugten Biomarker für die Früherkennung des AMI. Diese myofibrillären Proteine sind Bestandteile des kontraktiven Apparats der Myokardzellen (dünnes Filament) und werden fast ausschließlich im Herzen exprimiert (im Gegensatz zum Troponin C). Dementsprechend sind die kardialen Troponine T und I sensitive und spezifische biochemische Marker für jede Art von akuten und chronischen Kardiomyozytenschäden, nicht nur für den AMI [5–7].

2) Erhöhte Konzentrationen von kardialen Troponin T und I weisen auf einen Kardiomyozytenschaden hin, nicht unbedingt auf einen akuten Myokardinfarkt.

Eine vollständige klinische Abklärung in Zusammenschau aller Befunde, einschließlich Anamnese, 12-Kanal-EKG und Dynamik von kardialen Troponin T/I als quantitative Variable ist erforderlich, um AMI von anderen Ursachen für Kardiomyozytenschädigung abzugrenzen [2–4].

Konventionelle kardiale Troponin-T/I-Tests waren nicht in der Lage, kardiales Troponin T/I im normalen oder leicht abnormalen Bereich genau zu quantifizieren; nur mit einer seriellen Messung über 6–12 Stunden konnte eine ausreichende Sensitivität erreicht werden. Die Entwicklung der hochsensitiven cTn-Assay-Technologie ermöglichte eine präzise Quantifizierung von kardialen Troponin T/I im normalen oder leicht abnormalen Bereich mit der Fähigkeit, die Konzentration von cTn T/I in 50–90 % der gesunden Personen (hochsensitive Assays) bzw. bei 20–50 % der gesunden Personen (sensitive Assays) zu quantifizieren. Eine verbesserte Sensitivität führte zu einer erhöhten diagnostischen Genauigkeit für AMI in der Notaufnahme und ermöglichte dadurch, das „Troponin-

Eingelangt am 25. November 2020, angenommen am 9. Dezember 2020.

Aus der ¹Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Innsbruck, Österreich; dem ²Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) und der Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, Schweiz; dem ³GREAT Network, Rom, Italien; der ⁴Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsspital Basel, Schweiz; der ⁵Abteilung für Intensivmedizin, Prince Charles Hospital, Brisbane, Australien und der ⁶Abteilung für Kardiologie, Vancouver General Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

*Beide Autoren haben zu gleichen Teilen zur Arbeit beigetragen und sollten als Erstautoren angesehen werden.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Christian Müller, Leiter Klinische Forschung und stationäre Kardiologie, CRIB und Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Schweiz; E-Mail: christian.mueller@usb.ch

blinde“ Intervall und die Zeit bis zum Ein-/Ausschluss eines AMI erheblich zu reduzieren [6, 8–14].

Die initiale Einschätzung basiert auf der Integration von Merkmalen mit niedriger bis hoher Wahrscheinlichkeit für einen AMI abgeleitet aus der klinischen Präsentation (Symptome, Vitalparameter), dem 12-Kanal-EKG und der seriellen Messung des kardialen Troponins. „Andere kardiale“ Diagnosen beinhalten – unter anderem – Myokarditis, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz. Kardiale Troponine und ihre Dynamik bei der seriellen Messung sollten als quantitative Marker interpretiert werden: je höher der Wert bei Vorstellung in der Notaufnahme beziehungsweise je höher die absolute Veränderung während der seriellen Messung, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines AMI. Bei instabilen Patienten (Herzstillstand oder hämodynamische Instabilität) sollte direkt nach dem 12-Kanal-EKG eine Echokardiographie durch erfahrenes Fachpersonal durchgeführt und interpretiert werden. Falls die initiale Beurteilung auf eine Aortendissektion oder Pulmonalembolie hinweist, sollten gemäß den jeweiligen Algorithmen D-Dimere abgenommen/ eine Multidetektor-Computertomographie veranlasst werden [15, 16].

Verglichen mit konventionellen Troponin-T/I-Tests haben die neuen hs-cTn-Assays vor allem den „rule-out“-Prozess verbessert und durch Reduktion der Notwendigkeit für kardiale Stresstestung sowie vor allem durch Verkürzung der Zeit bis zur Entlassung aus der Notaufnahme die Kosten reduziert [17].

3) Die Verwendung von hochsensitiven cTn-Assays (versus konventionellen Tests) erhöht die diagnostische Genauigkeit für den akuten Myokardinfarkt bei Vorstellung in der Notaufnahme und erlaubt eine Verkürzung des Intervalls bis zum zweiten Messpunkt.

Zur Unterscheidung des AMI von anderen Ursachen der akuten oder chronischen Kardiomyozytenschädigung ist bei den meisten Patienten eine zweite Messung notwendig. Die hohe Sensitivität der verfügbaren hs-cTn-Assays ermöglicht deutlich kürzere Intervalle bei der seriellen Messung (0/1h-, 0/2h-, 0/3h-Algorithmen) [4, 6, 18–20]. Akute kardiale Ereignisse zeigen eine Dynamik (Anstieg/Abfall) im Verlauf, wohingegen chronische kardiale Erkrankungen (chronische Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie oder valvuläre

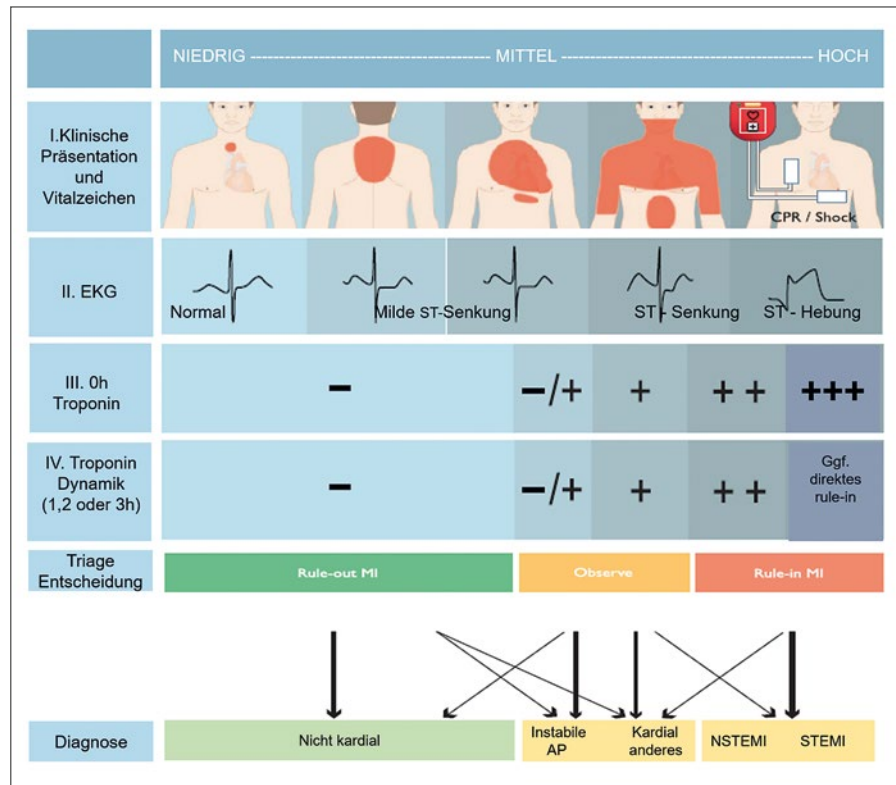


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus und Triage beim akuten Koronarsyndrom. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology. (CPR: kardiopulmonale Reanimation; ECG: Elektrokardiogramm; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI: ST-Hebungsinfarkt.)

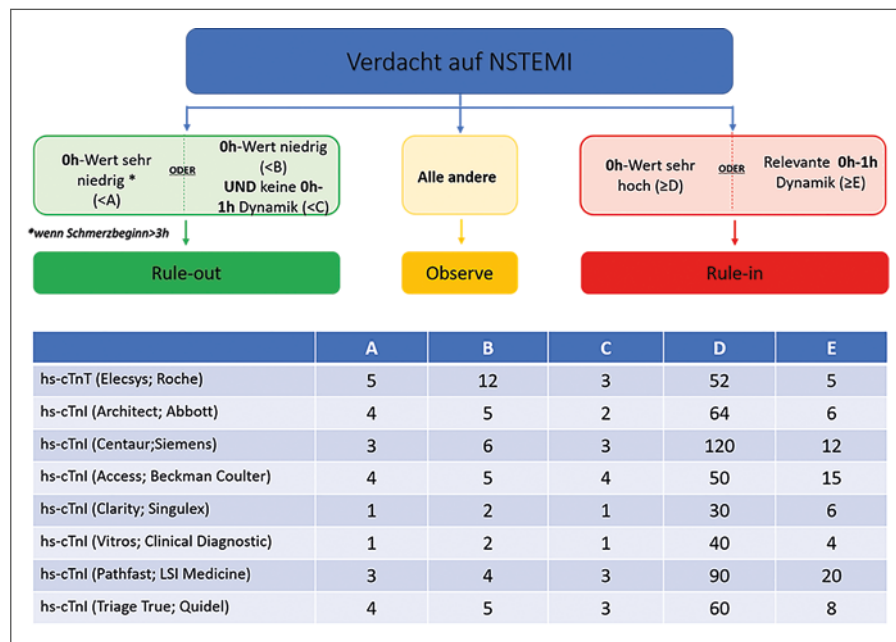


Abbildung 2: ESC 0/1h-hs-cTn-Algorithmus bei Verdacht auf NSTEMI. Alle hs-cTn Werte sind in ng/L angegeben. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology.

re Herzerkrankungen) normalerweise stabile Konzentrationen im niedrig pathologischen Bereich aufweisen (bis 2–3x oberes Referenzlimit) [18, 20].

ESC 0/1h- und ESC 0/2h-Algorithmen

Im vergangenen Jahrzehnt wurden mehrere Algorithmen zum schnellen Ein-/Ausschluss eines AMI basierend auf der seriellen

Messung von hs-cTn entwickelt [2, 9, 10, 21–23]. Der ESC 0/3h-Algorithmus wurde 2011 erstmals durch die ESC-Richtlinien für Nicht-ST-Hebungsinfarkt-akutes Koronarsyndrom (NSTEMI-ACS) eingeführt und war der erste auf hs-cTn T/I-basierende Schnellalgorithmus mit einem negativen Vorhersagewert (NPV) > 98 % für den Ausschluss eines AMI. Es ist zu beachten, dass das Ausschlussprotokoll nicht nur auf hs-cTn basiert, sondern auch erfordert, dass die Patienten schmerzfrei sind und einen GRACE-Score < 140 haben [2, 24].

Vier kürzlich veröffentlichte große diagnostische Studien deuteten jedoch darauf hin, dass das Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Sicherheit des ESC 0/3h-Algorithmus durch schnellere Protokolle (0/1h-Algorithmus) verbessert werden könnte, die auf niedrigeren Ausschlusskonzentrationen basieren [25–28]. Darüber hinaus wurde die sehr hohe Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung des ESC 0/1h-Algorithmus kürzlich in drei realen Implementierungsstudien bestätigt, darunter eine randomisierte kontrollierte Studie [28–30]. Die neuesten ESC-Richtlinien bekräftigen dieses Erkenntnis, indem sie den ESC 0/3h-Algorithmus auf Empfehlungsklasse IIa herabstufen und den ESC 0/1h-Algorithmus als Klasse I belassen [2].

4) Der ESC 0/1h-Algorithmus ist derzeit der bevorzugte Algorithmus, da er Sicherheit und Wirksamkeit bestmöglich in Einklang bringt. Er wurde für alle klinisch verfügbaren hochsensitiven kardialen Troponin-T/I-Assays abgeleitet und validiert.

Als beste Alternative wird der ESC 0/2h-Algorithmus empfohlen [2]. Die 0/1h- und 0/2h-Algorithmen basieren auf zwei Konzepten: Erstens ist hs-cTn eine kontinuierliche Variable und die Wahrscheinlichkeit eines AMI steigt mit zunehmenden hs-cTn-Werten. Zweitens können frühe absolute Änderungen der Spiegel innerhalb von 1 oder 2 Stunden als Surrogat für absolute Änderungen über 3 oder 6 Stunden verwendet werden [10, 19, 23, 31]. Die „cut-off“-Konzentrationen innerhalb der 0/1h- und 0/2h-Algorithmen sind Assay-spezifisch. Der NPV für „Ausschluss“ eines AMI lag in mehreren großen Validierungsstudien über 99 % [28–30]. In Verbindung mit den Befunden aus klinischer Untersuchung und 12-Kanal-EKG ermöglichen der 0/1h- und 0/2h-Algorithmus eine frühzeitige Entlassung und ein ambulant Management von Patienten, welche die „Ausschluss“-Kriterien erfüllen. Der positive Vorhersagewert für einen AMI bei Patienten in der „Einschluss“-Gruppe betrug etwa 70–75 %. Viele der „Einschluss“-Patienten mit anderen Diagnosen als AMI hatten immer noch potentiell akut lebensbedrohliche Zustände, die eine invasive Abklärung mittels Koronarangiographie oder eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) für eine genaue Diagnose erforderten, einschließlich Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und Myokarditis [2].

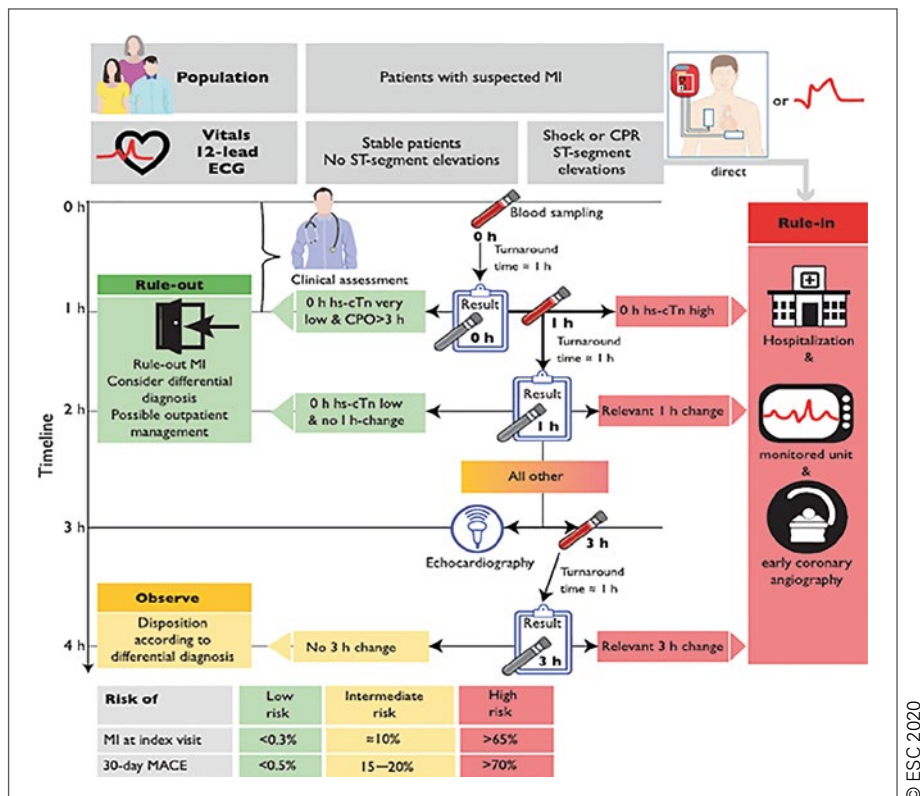


Abbildung 3: Timing von Blutentnahmen und klinischen Entscheidungen nach dem 0/1h-ESC-Algorithmus. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology.

(CPO: chest pain onset; CPR: cardiopulmonary resuscitation; ECG: electrocardiogram/electrocardiography; hs-cTn: high-sensitivity cardiac troponin; MACE: major adverse cardiovascular events; MI: myocardial infarction.)

Diese Algorithmen sollten immer in Zusammenschau mit einer detaillierten klinischen Bewertung und einem 12-Kanal-EKG interpretiert werden; zudem sollte bei anhaltenden oder wiederkehrenden Thoraxschmerzen obligatorisch eine wiederholte Blutentnahme erfolgen [2–4]. Wenn der Schmerzbeginn > 3 Stunden vor Aufnahme in die Notaufnahme war und die hs-cTn-Konzentrationen sehr niedrig sind (unterhalb der testspezifischen Nachweisgrenze), kann ein AMI mit nur einem Bluttest ausgeschlossen werden. Ein AMI kann auch ausgeschlossen werden bei niedrigen Ausgangswerten ohne relevante Dynamik innerhalb von 1 Stunde [2, 32].

In die „Einschluss“-Gruppe für AMI gelangen Patienten, deren hs-cTn bei Aufnahme mindestens mäßig erhöht ist oder einen relevanten Anstieg (Delta) in der einstündigen Beobachtung zeigt. In jedem anderen Fall „fällt“ der Patient in die Beobachtungsgruppe und die diagnostische Abklärung muss fortgesetzt werden (Abb. 2) [2].

Zeitpunkte der Blutentnahmen (Timing)

Die Anwendung des 0/1h- oder 0/2h-Algorithmus ist unabhängig von der sogenannten „turn-around time“ (der Zeit zwischen Blutentnahme und Freischalten des Befundes, Dauer normalerweise zirka 1 Stunde, Abb. 3).

0h und 1h sind definiert als Zeitpunkte der Blutentnahme. Die „turn-around-time“ ist das Zeitintervall zwischen Blutentnahme und Meldung des Ergebnisses der Blutentnahme an den behandelnden Kliniker. Dieses Zeitintervall beträgt, bei der Benutzung von automatisierten Prozessen (Analysemaschi-

Tabelle 1: Klinische Bedeutung von hochsensitiven kardialen Troponin-Assays. Übersetzung und Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology.**Vergleich von hs-cTn-Tests mit konventionellen cTn-Assays**

- Haben einen höheren NPV für einen AMI
- Reduzieren das „Troponin-blinde“ Intervall und führen damit zu einer früheren Detektion des AMI
- Führen zu ~ 4 % absolutem und ~20 % relativem Detektionsanstieg des AMI Typ 1 und korrespondierend zu einer Reduktion der Diagnosen von instabiler Angina pectoris.
- Sind mit einem zweifachen Anstieg in der Detektion des AMI Typ 2 verbunden

hs-cTn-Konzentrationen sollten als quantitative Marker der Kardiomyozytenschädigung interpretiert werden (je höher die Konzentrationen, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines AMI).

- Erhöhungen über das 5-Fache des oberen Referenzlimits haben einen hohen (> 90 %) PPV für einen akuten AMI Typ 1.
- Erhöhungen über das 3-Fache des oberen Referenzlimits haben nur einen limitierten PPV (50–60 %) für AMI und können mit einem breiten Spektrum an Erkrankungen assoziiert sein.

AMI: akuter Myokardinfarkt; hs-cTn: hochsensitives kardiales Troponin; NPV: negativer Vorhersagewert; PPV: positiver Vorhersagewert.

© ESC 2020

nen) im Zentrallabor und elektronischer Befundübermittlung in der jeweiligen Kliniksoftware, normalerweise 1h. Es beinhaltet den Transport des Blutröhrchens, das Scannen der Probe, die Zentrifugation, das Befüllen der Analysemaschine mit dem Plasma, die eigentliche Analyse und das Eintragen der validierten Ergebnisse der Untersuchung in das Krankenhausinformationssystem.

Solange die Analyse automatisiert erfolgt, ist die „turn-around-time“ bei konventionellen oder hochsensitiven Troponinen identisch. Dazu muss ggf. die lokal spezifische Dauer des Reporting addiert werden, diese kann je nach Gegebenheiten variieren. Im optimalen Fall (Lokale „turn-around-time“ beträgt 1h) erfolgt somit die erste Beurteilung der Ergebnisse der hs-cTn-Konzentration der 0h-Blutentnahme nach 1h und die der 1h-Blutentnahme nach 2h.

5) Die Konzentrationen von hochsensitiven kardialen Troponinen T/I sollen immer als quantitative Variablen betrachtet werden: je höher die Konzentration, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines akuten Myokardinfarkts.

Konzentrationen von hs-cTn T/I sollten immer als quantitative Variablen betrachtet werden und absolute Konzentrationsänderungen sollten vor relativen bevorzugt werden, um zwischen AMI und anderen Ursachen des Thoraxschmerzes zu unterscheiden (Tab. 1) [18, 20]. Je ausgeprägter die Dynamik (Anstieg/Abfall) der gemessenen hs-cTn-Werte, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für einen AMI [18–20].

„Falsch positive“ Ergebnisse

Seit der Einführung der hs-cTn-Assays ist man im klinischen Alltag mit einer Vielzahl von Patienten mit erhöhten hs-cTn-T/I-Konzentrationen konfrontiert. Bei manchen sind die erhöhten hs-cTn-T/I-Konzentrationen unerwartet und können der erste Hinweis auf eine kardiale Erkrankung sein. Da die Sensitivität von hs-cTn T/I für Kardiomyozytenschaden viel höher ist als die von allen aktuell verfügbaren kardialen Bildgebungsverfahren (inklusive kardialer MRT), sind der Großteil aller unerwarteten hs-cTn T/I-Erhöhungen „richtig positive“ und NICHT „falsch positive“ Ergebnisse. Obwohl unerwartet erhöhte hs-cTn-Konzentrationen meistens keinen AMI, sondern andere kardiale Erkrankungen beziehungsweise nicht-kardiale Erkrankungen mit kardialer Beteiligung als Ursache haben, sind sie das Ergebnis einer Kardiomyozytenschädigung und spiegeln dadurch wahrheitsgetreue Information über kardiale Gesundheit bzw. Erkrankung wider. Deswegen sollte der

Terminus „falsch positiv“ nur mit extremer Vorsicht verwendet werden [4, 33].

6) Da die Sensitivität von hochsensitivem kardialen Troponin T/I für Kardiomyozytenschädigung viel höher ist als die von allen aktuell verfügbaren kardialen Bildgebungsverfahren, sind der Großteil aller unerwarteten hs-cTn-T/I-Erhöhungen „richtig positive“ und NICHT „falsch-positive“ Ergebnisse.

Hochsensitive Tests sind durch die Verwendung von chimären Maus-Mensch-Antikörpern und durch den Zusatz von heterophilen Antikörper-blockierenden Antikörpern optimiert, um analytische Störfaktoren zu reduzieren, welche die häufigste Ursache von richtigen „falsch positiven“ Ergebnissen sind [34]. In seltenen Fällen kommt es jedoch trotzdem zu „falsch positiven“ oder sogar „falsch negativen“ Ergebnissen aufgrund dieser analytischen Störfaktoren. Manchmal sind Kliniker mit zufälligen, nicht wiederholbaren, falsch positiven Ergebnissen aufgrund von analytischen Gründen konfrontiert, sogenannten „Ausreißern“ [35]. Der beste Weg, um diese zu offenbaren, ist eine erneute Testung. Ein anderer potentieller Störfaktor ist die Hämolyse, welche ein häufiges Phänomen bei Blutabnahmen in der Notaufnahme ist. Hämolyse scheint in manchen cTn-Assays zu einer Reduktion [7, 36] und in anderen zu einem Anstieg [37] der cTn-Konzentration zu führen. Eine kürzlich veröffentlichte prospektive Studie über Patienten, die mit Verdacht auf AMI in der Notaufnahme vorstellig wurden, zeigte beim üblichen Anteil an hämolytischen Proben in der Notaufnahme keinen relevanten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit von hs-cTnT/I für AMI [38]. Auto-Antikörper gegen cTnI können zu falsch negativen Ergebnissen führen [39, 40]. Bei Anwesenheit von heterophilen Antikörpern (cTnI), skelettalen Myopathien (hauptsächlich cTnT) oder Makrotroponin I (häufiger bei hs-cTnI) besteht die Möglichkeit, wirkliche „falsch positive“ Ergebnisse zu erhalten [41–44]. Diese wirklichen „falsch positiven“ Ergebnisse gehen oft mit einer relevanten Diskrepanz zwischen cTnI und T einher, zudem stimmt die klinische Präsentation nicht mit den erhaltenen cTn-Ergebnissen überein [34]. Im Falle eines solchen Phänomens sollte eine zusätzliche Blutabnahme erfolgen, um Zufallsfehler auszuschließen. Bei relevanter Dynamik muss ein akuter myokardialer Schaden mittels Bildgebung oder invasiver Abklärung ausgeschlossen werden [45]. Wenn das Problem dadurch nicht gelöst wird, sollte eine erneute Zentrifugation/Verdünnung/Inkubation mit heterophilen blockierenden Reagenzien oder eine Messung mit einem anderen Assay durchgeführt werden [34].

■ Offene Fragen

Die folgenden Aspekte sind zum aktuellen Zeitpunkt noch umstritten und werden in laufenden Studien weiter untersucht:

- Sollten weiterhin die einheitlichen Standard-Grenzwerte angewendet werden oder ist eine Verwendung geschlechtsspezifischer Grenzwerte von medizinischem Nutzen in der Früherkennung des AMI? [4, 46, 47].
- Angesichts der Tatsache, dass Alter und Nierenfunktionsstörung die cTn-Konzentrationen viel stärker stören als das Geschlecht, haben einige Wissenschaftler die Verwendung von alters- und/oder nierenfunktionsangepassten Grenzwerten vorgeschlagen [4, 48–51].
- Die Verwendung der 99. Perzentile gesunder Personen als unabdingbare Voraussetzung in der universellen Definition des AMI ist ebenfalls in Frage gestellt worden. Eine Alternative kann die Verwendung einer individualisierten Basiskonzentration und eines absoluten Anstiegs über diese Basislinie zum Einschluss eines AMI sein. Dieses Konzept wurde bereits zur Erkennung von perioperativem Myokardschaden verwendet [52].
- IT-basierte Lösungen können die Integration aller bekannten Störfaktoren ermöglichen und letztendlich noch genauere Schätzungen der Wahrscheinlichkeit eines AMI bei Patienten mit akuten Thoraxschmerzen liefern [19, 53].

■ Andere Biomarker für die Früherkennung des Myokardinfarktes

Die aktuellen NSTEMI-Richtlinien geben keine Empfehlung für eine routinemäßige Verwendung von Kreatinin-Kinase (CK), CK-MB, Fettsäurebindungsprotein vom Herztyp (h-FABP) oder Copeptin zusätzlich zu hs-cTn im Rahmen der initialen Diagnostik ab, da kein relevanter zusätzlicher Nutzen entsteht, wenn bereits ein gut validiertes hs-cTn-Protokoll verwendet wird [2].

■ Schlussfolgerungen

Die frühzeitige Diagnose eines AMI ist wichtig, um so viel gefährdetes Myokard als möglich zu schützen („Zeit ist Muskel“). Erhöhte Konzentrationen von hs-cTnT/I zeigen eine Kardiomyozytenschädigung, aber nicht zwangsläufig einen AMI. Eine komplette klinische Untersuchung inklusive 12-Kanal-EKG und die serielle Messung von hs-cTn T/I sowie die Interpretation als quantitative Variable sind notwendig, um einen AMI von anderen Ursachen der Kardiomyozytenschädigung zu unterscheiden. Die Anwendung von hs-cTn-Assays (versus konventionellen Assays) erhöht die diagnostische Genauigkeit für AMI bei Vorstellung in der Notaufnahme und verkürzt das Zeitintervall bis zur zweiten Messung. Der ESC 0/1h-Algorithmus

ist aktuell der bevorzugte Algorithmus, da er ein Gleichgewicht zwischen Sicherheit und Wirksamkeit darstellt und für alle klinisch verfügbaren hs-cTn-T/I-Assays abgeleitet und validiert wurde. Als beste Alternative wird der ESC 0/2h-Algorithmus empfohlen. Die „Cut-off“ Konzentrationen der 0/1h- und 0/2h-Algorithmen sind Assay-spezifisch. Konzentrationen von hs-cTn T/I sollten immer als quantitative Variablen betrachtet werden: je höher die Konzentration, desto höher die Wahrscheinlichkeit für einen AMI. Alle Algorithmen sollten immer in Zusammenschau mit einer detaillierten klinischen Beurteilung und einem 12-Kanal-EKG interpretiert werden.

Da die Sensitivität von hs-cTn T/I für eine Kardiomyozytenschädigung viel höher ist als die von allen aktuell verfügbaren kardialen Bildgebungsverfahren, sind der Großteil aller unerwarteten hs-cTn-T/I-Erhöhen „richtig positive“ und NICHT „falsch-positive“ Ergebnisse.

■ Interessenkonflikt

PH und P. L-A haben keine Interessenkonflikte anzugeben. TN erhielt eine Forschungsunterstützung vom Schweizer Nationalfonds (P400PM_191037/1), der Schweizerischen Herzstiftung, der Prof. Dr. Max Cloëtta Foundation, der Margarete und Walter Lichtenstein-Stiftung (3MS1038) und vom Universitätsspital Basel sowie von diversen Diagnostikfirmen (Siemens, Beckman Coulter, Bayer, Ortho Clinical Diagnostics and Orion Pharma).

CM erhielt Forschungsunterstützung vom Schweizer Nationalfonds, der Schweizer Herzstiftung, KTI, der Europäischen Union, der Universität Basel, des Universitätsspital Basel, der Stiftung für kardiovaskuläre Forschung Basel sowie von diversen Diagnostikfirmen (u. a. Roche, Abbott, Critical Diagnostics, Singulex, Siemens, Phillips, BRAHMS) und war für diese beratend tätig.

KW erhielt Forschungsunterstützung von der FAG Basel, der Gottfried und Julia Bangerter Stiftung, der Prince Charles Hospital Foundation, der Wesley Medical Research Foundation, dem CRE Action Fund (NHMRC), sowie über den Gilead Sciences Grant sowie ein PhD scholarship der University of Queensland in Brisbane.

JB erhielt Forschungsunterstützung von der Universität Basel, dem Universitätsspital Basel, der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, der Gottfried und Julia Bangerter Stiftung sowie von diversen Diagnostikfirmen (Siemens, Roche Diagnostics, Ortho Clinical Diagnostics, Quidel Corporation).

LK erhielt Forschungsunterstützung von der Universität Basel, der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, der Gottfried und Julia Bangerter Stiftung sowie von der „Freiwilligen akademischen Gesellschaft Basel“.

Literatur:

- Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151–210.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–367.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation* 2018; 138: e618–e651.
- Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 552–6.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252–7.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254–61.
- Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: Impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012; 125: 1205–13.
- Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016; 181: 16–25.

10. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211–8.
11. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–67.
12. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868–77.
13. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010; 56: 642–50.
14. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303–6.
15. Konstantinides SV, Meyer G, Galié N, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.
16. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European. *Eur Heart J* 2014; 35: 2873–926.
17. Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, et al. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016; 37: 3324–32.
18. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 136–45.
19. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 380: 2529–40.
20. Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012; 58: 209–18.
21. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 2017; 135: 1597–611.
22. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019; 283: 41–7.
23. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 2015; 128: 861–70.
24. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
25. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, et al. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation* 2018; 137: 2536–8.
26. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, et al. Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation* 2017; 135: 1586–96.
27. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart* 2019; 105: 616–22.
28. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: The rapid assessment of possible acute coronary syndrome in the emergency department with high-sensitivity Troponin T study (RAPID-TnT). *Circulation* 2019; 140: 1543–56.
29. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 39–51.
30. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 483–94.
31. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 2015; 187: E243–E252.
32. Rubini Gimenez M, Hoeller R, Reichlin T, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3896–901.
33. Hollander JE. Managing troponin testing. *Ann Emerg Med* 2016; 68: 690–4.
34. Mair J, Lindahl B, Müller C, et al. What to do when you question cardiac troponin values. *Eur Heart J* 2018; 7: 577–86.
35. Pretorius CJ, Dimeski G, O'Rourke PK, et al. Outliers as a cause of false cardiac troponin results: Investigating the robustness of 4 contemporary assays. *Clin Chem* 2011; 57: 710–8.
36. Dasgupta A, Wells A, Biddle DA. Negative interference of bilirubin and hemoglobin in the MEIA troponin I assay but not in the MEIA CK-MB assay. *J Clin Lab Anal* 2001; 15: 76–80.
37. Hawkins RC, Reeves R. Hemolysis interference in the ortho-clinical diagnostics vitros ECi cTnI assay. *Clin Chem* 2003; 49: 1226–7.
38. Puelacher C, Twerenbold R, Mosimann T, et al. Effects of hemolysis on the diagnostic accuracy of cardiac troponin I for the diagnosis of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015; 187: 313–5.
39. Eriksson S, Ilva T, Becker C, et al. Comparison of cardiac troponin I immunoassays variably affected by circulating autoantibodies. *Clin Chem* 2005; 51: 848–55.
40. Eriksson S, Halenius H, Pulkki K, et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies. *Clin Chem* 2005; 51: 839–47.
41. Zhu Y, Jenkins MM, Brass DA, et al. Heterophilic antibody interference in an ultra-sensitive 3-site sandwich troponin I immunoassay. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 181–2.
42. Wens SCA, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in pompe disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9: 6–13.
43. Giannitsis E, Mueller C, Katus HA. Skeletal myopathies as a non-cardiac cause of elevations of cardiac troponin concentrations. *Diagnosis* 2019; 6: 189–201.
44. Warner JV, Marshall GA. High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1821–9.
45. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 996–1012.
46. Cullen L, Greenslade JH, Carlton EW, et al. Sex-specific versus overall cut points for a high sensitivity troponin I assay in predicting 1-year outcomes in emergency patients presenting with chest pain. *Heart* 2016; 102: 120–6.
47. Kimenai DM, Janssen EBNJ, Eggers KM, et al. Sex-specific versus overall clinical decision limits for Cardiac Troponin I and T for the diagnosis of acute myocardial infarction: A systematic review. *Clin Chem* 2018; 64: 1034–43.
48. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age and sex dependent upper reference limits for the high sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1441–8.
49. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011; 32: 1379–89.
50. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, et al. Optimal cut-off levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015; 131: 2041–50.
51. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1701–7.
52. Puelacher C, Buse GL, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018; 137: 1221–32.
53. Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, et al. Machine learning to predict the likelihood of acute myocardial infarction. *Circulation* 2019; 140: 899–909.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

3. Medizinische Abteilung, Klinik Ottakring, Wien

Lecture Board:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wien

Prim. PD. Dr. Hannes Alber, Klagenfurt

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt Suche OK

meindfp.at

Aktuelles E-Learning DFP-Konto SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

Biomarker beim akuten Koronarsyndrom AUTOR P. Hillinger et al.

1) Welcher Algorithmus zum schnellen Ein-/Ausschluss eines AMI basierend auf der seriellen Messung von hs-cTn ist der bevorzugte Algorithmus in den aktuellen ESC-Guidelines?

- 0/1h-Algorithmus
- 0/2h-Algorithmus
- 0/3h-Algorithmus
- 0/6h-Algorithmus

2) Kardiale Troponine – Welche Aussage ist korrekt?

- Erhöhte Konzentrationen von kardialen Troponin T und I weisen immer auf einen akuten Myokardinfarkt hin.
- Konventionelle kardiale Troponine verfügen über eine verbesserte Sensitivität im Vergleich zu hochsensitiven kardialen Troponinen.
- Die Verwendung von hochsensitiven cTn-Assays (versus konventionellen Tests) erhöht die diagnostische Genauigkeit für den akuten Myokardinfarkt bei Vorstellung in der Notaufnahme und erlaubt eine Verkürzung des Intervalls bis zum zweiten Messpunkt.
- Bei hochsensitiven kardialen Troponinen ist aufgrund der verbesserten Sensitivität niemals eine zweite Messung notwendig.

3) „Falsch positive“/„falsch negative“ Ergebnisse – Welche Aussage ist korrekt?

- Bei Verdacht auf „Ausreißer“ sollte eine erneute Testung durchgeführt werden.
- Hämolyse scheint in manchen cTn-Assays zu einer Reduktion und in anderen zu einem Anstieg der cTn-Konzentration zu führen.
- Bei Anwesenheit von heterophilen Antikörpern (cTnI), skelettalen Myopathien (hauptsächlich cTnT) oder Makrotroponin I (häufiger bei hs-cTnI) besteht die Möglichkeit, wirkliche „falsch positive“ Ergebnisse zu erhalten.
- Aussagen a), b) und c) sind korrekt.

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

Schnelleinstieg

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

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

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 157

Bezeichnung des Arzneimittels: Kengrexal 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält Cangrelor-Tetranatrium entsprechend 50 mg Cangrelor. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 10 mg Cangrelor. Nach Verdünnung enthält 1 ml Lösung 200 Mikrogramm Cangrelor. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 52,2 mg Sorbitol. Wirkstoffgruppe: ATC-Code B01AC25. **Anwendungsgebiete:** Kengrexal, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht, ist indiziert für die Senkung von thrombotischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen und vor Einleitung der PCI keine oralen P2Y12-Hemmer erhielten und bei denen eine orale Therapie mit P2Y12-Hemmern nicht möglich oder wünschenswert ist. **Gegenanzeigen:** Aktive Blutungen oder erhöhtes Risiko von Blutungen aufgrund von beeinträchtigter Hämostase und/oder irreversiblen Koagulationsstörungen oder kürzlich erfolgten großen chirurgischen Eingriffen/Traumata oder unkontrollierter schwerer Hypertonie. Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen in der Fachinformation genannten Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph.Eur.), Sorbitol (Ph.Eur.), Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung). **Inhaber der Zulassung:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, Italien. **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** Dezember 2019

JÄHRLICHE RISIKOABSCHÄTZUNG
MIT NT-proBNP¹

Bessere kardiale Versorgung Ihrer Typ-2-Diabetes Patienten¹

Chronische Herzinsuffizienz und Diabetes sind eng miteinander vergesellschaftet. Die Prävalenz von Diabetes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist sehr hoch, andererseits ist die chronische Herzinsuffizienz eine potentielle Folgeerkrankung von Diabetes.²

Seit Anfang 2021 empfehlen die Fachgesellschaften ÖDG und ÖKG bei jedem/r DiabetikerIn eine jährliche Bestimmung von NT-proBNP.¹

Wir lieben das Leben.

1. S. Kaser, M. Hülsmann, P. Siostrzonek, M. C. & , Mörtl, D., H. Sourij, K. H. Kardiologie. J. für Kardiol. (2021)
2. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care (2019); 42(Suppl.1):S103–S123
3. Fonseca C et al. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Fail Rev (2006); 11:95–107

© 2021 Roche

Roche Diagnostics GmbH
Engelhorngasse 3, 1210 Wien,
Österreich

*Je früher Herzinsuffizienz
erkannt wird, umso mehr
Lebenszeit und bessere
Lebensqualität sind
zu erwarten.³*

Bedeutung von Cangrelor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Kontext aktueller Leitlinien

T. Geisler

Kurzfassung: Vor dem Hintergrund aktueller Studiendaten und Leitlinienempfehlungen gerät die frühzeitige Vorbehandlung mit oralen P2Y₁₂-Hemmern zunehmend in den Hintergrund. Dennoch gibt es Hochrisiko-Patienten wie Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und hohem thrombotischen Risiko, Patienten im kardiogenen Schock und PCI oder Nicht-ST-Hebungs-ACS-Patienten mit komplexen Koronarsituationen, bei denen eine schnelle und wirksame periinterventionelle Plättchenfunktionshemmung anzustreben ist.

Aufgrund einer häufigen Überlappung eines hohen thrombotischen und Blutungsrisikos bei diesen Patienten erlaubt der Einsatz von Cangrelor das Erreichen einer effektiven Plättchenhemmung bei gleichzeitig guter Steuerbarkeit in diesen klinischen Situationen. Weitere Studien zur Beurteilung von Wirksamkeit und

Sicherheit bei nicht-vorbehandelten Patienten mit akuten Koronarsyndromen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit potenten oralen P2Y₁₂-Hemmern sind wünschenswert.

Schlüsselwörter: Thromboserisiko, Plättchenhemmung, Cangrelor

Abstract: Role of Cangrelor for the treatment of ACS patient in context of current guidelines. The benefit of pre-treatment with oral P2Y₁₂ inhibitors is doubted by recent clinical trials and not recommended as routine strategy by current guidelines. Nevertheless, there are high risk patients, i.e. patients with ST elevation (STE) myocardial infarction and high thrombotic risk, patients in cardiogenic shock undergoing

PCI and patients with Non-STE-ACS with complex coronary situations, in whom a timely and effective periprocedural platelet inhibition is required.

In addition, due to an overlap of thrombotic and bleeding risk in some of these patients, controllable platelet inhibition is desirable. Cangrelor, an intravenous compound with short-half life and short onset of action, offers a potential benefit in these clinical scenarios. Ongoing and future clinical trials are necessary to further document the efficacy and safety of cangrelor compared to treatment with potent P2Y₁₂ inhibitors in non-pretreated ACS patients. **J Kardiol 2021; 28 (5-6): 154–6.**

Key words: thrombotic risk, platelet inhibition, cangrelor

■ Einleitung

Die aktuellen Leitlinien für das akute Koronarsyndrom (ACS) ohne Nicht-ST-Hebungsinfarkt betonen noch einmal, dass eine Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂-Hemmer nicht routinemäßig erfolgen sollte, wenn eine kurzfristige invasive Behandlung des Patienten geplant ist (Empfehlungsgrad III, Level of Evidence [1]. In diese Empfehlung sind neuere Studien eingegangen. Die ACCOAST-Studie hatte bereits gezeigt, dass bei ACS-Patienten ohne ST-Hebung die Vorbehandlung mittels 30 mg Prasugrel + weiteren 30 mg zum Zeitpunkt der Herzkatheterbehandlung gegenüber der vollen Dosis keine Vorteile brachte – insbesondere bei Patienten, die tatsächlich eine interventionelle Therapie erhielten [2, 3]. Auch für Ticagrelor zeigte sich zuletzt in der ISAR-REACT-5-Studie kein Vorteil, wenn Patienten es vor der Herzkatheteruntersuchung erhielten, im Vergleich zur Prasugrel-Gabe zum Zeitpunkt der Katheterbehandlung [4]. Allein für ACS-Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko, bei denen aus welchen Gründen auch immer keine frühe invasive Strategie (d. h. innerhalb der ersten 24h) geplant ist, kann eine Vorbehandlung erwogen werden. Die Evidenz für dieses Vorgehen hierfür ist allerdings gering (Empfehlungsgrad IIb, LOE C).

Nichtdestotrotz ist eine effektive Plättchenhemmung während des interventionellen Eingriffs wünschenswert. Das Problem von langwirksamen oralen P2Y₁₂-Hemmern liegt in wenig steuerbaren periinterventionellen Blutungsereignissen bzw. in nicht erwünschten andauernden plättcheninhibierenden Effekten, wenn der Koronarbefund nicht die Ursache für den Thoraxschmerz ist, wenn die Indikation für eine zeitnahe ope-

rativen Therapie (Bypass, Aorten-/Klappeneingriffen) besteht oder das Blutungsrisiko aus anderen Gründen erhöht ist.

■ Cangrelor

Cangrelor ist ein reversibler, intravenös verabreichter P2Y₁₂-Rezeptorantagonist, der vor dem Hintergrund dieser Empfehlungen gewisse Vorteile verspricht. Die Pharmakodynamik zeichnet sich durch einen sehr schnellen Wirkungseintritt (ca. 2 min) und eine kurze Halbwertszeit (3–6 min) bezogen auf die Thrombozytenfunktionshemmung aus. Eine maximale Hemmung der Thrombozytenfunktion < 90 % tritt bereits innerhalb der ersten 30 Minuten nach Bolus mit anschließender Infusionsgabe auf (30 µg/kg Bolus + 4 µg/kg pro Minute Infusion für 2–4 Stunden) [5]. Nach Beendigung der Infusionstherapie sollte ein möglichst lückenloser Übergang in die orale P2Y₁₂-Hemmung erfolgen. Dies gelingt laut Fachinformation aufgrund möglicher kompetitiver Interaktionen am P2Y₁₂-Rezeptor durch Gabe einer Aufsattdosis von Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel unmittelbar nach Absetzen der Cangrelor-Infusion. Alternativ dazu kann eine Anfangsdosis von Ticagrelor oder Prasugrel, jedoch nicht von Clopidogrel, 30 Minuten vor Ende der Infusion verabreicht werden. Neuere pharmakodynamische Studien zeigen jedoch, dass eine Gabe von Ticagrelor oder Prasugrel zum Zeitpunkt des Infusionsstarts von Cangrelor ohne wesentliche Lücke einer Thrombozytenfunktionshemmung einhergeht [6, 7].

In klinischen Studien ist Cangrelor bei Patienten, die eine interventionelle Therapie erhielten, hauptsächlich bei P2Y₁₂-Inhibitor-naiven Patienten, d. h., die bisher keine oralen P2Y₁₂-Hemmer erhalten hatten, untersucht und gegen Clopidogrel verglichen worden. Hier zeigten sich Vorteile auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Todesfälle, Myokardinfarkte, Ischämie-getriebene Revaskularisationen oder Stentthrombosen) innerhalb der ersten 48h, ohne dass das Risiko für relevante Blutungen erhöht war [8].

Eingelangt und angenommen am 14. Dezember 2020
Aus dem Universitätsklinikum Tübingen

Korrespondenzadresse: Apl. Prof. Dr. Tobias Geisler, Medizinischen Klinik, Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Tübingen, D-72076 Tübingen, Otfried-Müller-Straße 10;
E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de

Bisher gibt es keine Vergleichsstudien mit potenteren oralen P2Y₁₂-Hemmern bezogen auf klinische Endpunkte. In pharmakodynamischen Studien konnte gezeigt werden, dass Cangrelor einen wesentlich schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Plättchenhemmung im Vergleich zur alleinigen oralen Gabe von Prasugrel oder Ticagrelor hat [9–11]. Dies ist auch dann der Fall, wenn Prasugrel oder Ticagrelor in zermörserter Form („crushed“) verabreicht werden [10].

Einsatzbereiche von Cangrelor

Das macht die Substanz interessant für den Einsatz im kardiogenen Schock. Hier haben grundsätzlich alle oral verabreichten Substanzen und insbesondere die oralen Plättchenhemmer einen verzögerten Wirkungseintritt bedingt durch die langsamere Absorption und Metabolisierung. Auch die Morphingabe spielt eine Rolle bei der Verstoffwechselung von oralen Plättchenhemmern [12, 13].

Der klinische Einsatz in der Realität findet derzeit hauptsächlich bei Patienten mit Myokardinfarkt, insbesondere STEMI und kardiogenem Schock, statt [14, 15]. Daher sind weitere Daten, die den naheliegenden Nutzen von Cangrelor in diesem Kollektiv untermauern, wünschenswert. In einer kleineren, für klinische Ereignisse nicht gewerten, pharmakodynamischen Studie ließ sich ein stärkerer plättchenhemmender Effekt im Vergleich zur alleinigen oralen Therapie ohne eine vermehrte Blutungsinzidenz bei Patienten mit kardiogenem Schock beobachten [16]. In einem gematchten Vergleich zweier internationaler Schock-Kohorten zeigte sich eine tendentiell geringere Mortalität und ein verbesserter Koronarfluss nach Ende der Interventionen unter der Behandlung mit Cangrelor im Vergleich zur reinen Behandlung mit oralen P2Y₁₂-Hemmern [17]. Eine multizentrische randomisierte Studie untersucht derzeit den Einfluss von Cangrelor + Ticagrelor in der Anschlussbehandlung gegenüber der alleinigen Ticagrelor-Gabe in zermörserter Form bei Patienten mit kardiogenem Schock mit dem kombinierten primären Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall nach 30 Tagen (DAPT-SHOCK-Studie registriert unter clinicaltrials.gov NCT03551964).

Ein weiterer Einsatzbereich für Cangrelor sind Koronarinterventionen bei komplexem Koronarbefund (Hauptstammstenosen, Bifurkationsstenosen, schwer verkalkte Läsionen), die eine effektive periinterventionelle Plättchenhemmung erfordern. Hier erreicht man insbesondere vor dem Hintergrund der nun zurückhaltenen Leitlinienempfehlungen bzgl. der Vorbehandlung mit oralen Substanzen keinen ausreichenden plättchenhemmenden Effekt, selbst wenn der P2Y₁₂-Hemmer mit einer entsprechenden Aufsättigungsdosis zu Beginn der Intervention auf dem Kathetertisch verabreicht wird. In einer *Post-hoc*-Analyse der CHAMPION-PHOENIX-Studie war Cangrelor gerade bei Patienten mit komplexen Koronarinterventionen gegenüber dem P2Y₁₂-Hemmer Clopidogrel vorteilhaft, insbesondere was die Vermeidung von intraprozeduralen Ereignissen angeht [18].

Auch Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren haben gegenüber den oralen Substanzen den Vorteil eines schnelleren Wirkungseintrittes. Derzeit sind noch Tirofiban und Eptifibatid für den klinischen Einsatz in der Infarktbehandlung verfügbar. Insbesondere Tirofiban zeigte eine noch stärkere Hemmung der

Thrombozytenfunktion im Vergleich zu Cangrelor [10]. Der routinemäßige Einsatz von Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren wird in den aktuellen Empfehlungen allerdings sowohl für den ST-Hebungs- als auch für den Nicht-ST-Hebungsinfarkt hauptsächlich aufgrund des Blutungsrisikos nicht mehr empfohlen und sollte nur noch in sogenannten Bail-out-Situationen bei angiographisch nachweisbarer hoher Thrombuslast und schlechten koronaren Flussbedingungen eingesetzt werden [1, 19, 20]. Abgesehen davon, dass sich der Wirkmechanismus zwischen den beiden Substanzklassen grundlegend unterscheidet, gibt es keine Daten aus direkten Vergleichen beider intravenöser Strategien. Im CHAMPION-Studienprogramm zeigte sich ein Vorteil auf die Senkung von kurzfristigen ischämischen Ereignissen unabhängig davon, ob Patienten mit Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren behandelt wurden. Auf der anderen Seite war das Blutungsrisiko unter den Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren wesentlich erhöht [21]. Ein weiterer Aspekt sind zwar seltene, aber klinisch relevante Fälle von Thrombozytopenien, die unter der Behandlung mit Glykoprotein-IIb-IIIa-Inhibitoren im Vergleich zu einer Behandlung mit Cangrelor deutlich häufiger auftraten [22].

Der Einsatz von Cangrelor ist bei Patienten mit stattgehabten Blutungen bzw. erhöhtem Blutungsrisiko grundsätzlich aufgrund des Ausschlusses aus den klinischen Studien nicht empfohlen, ähnliches gilt jedoch auch für die oralen Plättchenhemmer. Dennoch gibt es klinische Situationen, in denen sowohl ein erhöhtes Risiko für erneute thrombotische Ereignisse als auch ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (Patienten mit postoperativen Myokardinfarkten, Patienten mit Infarkten und stattgehabten Blutungen, z. B. nach Sturz im Rahmen einer kardialen Synkope/HerzKreislaufstillstand, Patienten mit großlumigen Gefäßzugängen unter mechanischer Unterstützung).

In den klinischen Studien war Cangrelor trotz seines stärkeren plättchenhemmenden Effekts nicht mit einer höheren Rate an schweren Blutungsereignissen verbunden, lediglich Blutungen mit geringem Schweregrad waren unter Cangrelor etwas häufiger im Vergleich zur Kontrolltherapie [8]. Auch bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre), die in der Regel ein höheres Blutungsrisiko aufweisen, zeigte Cangrelor ein ähnlich gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil im Vergleich zur jüngeren Patienten [23]. Es gibt erste publizierte klinische Fälle, die Patienten mit transient erhöhtem Blutungsrisiko über eine längere Zeit auch mit einer reduzierten Dosis Cangrelor behandelt haben [16, 24]. Diese reduzierte Dosis (0,75 µg/kg pro Minute) stammt aus einer Studie zum Einsatz von Cangrelor als Überbrückung („bridging“) der antithrombozytären Therapie bei Patienten, bei denen eine operative Bypassversorgung geplant war [25]. Diese Anwendung entspricht einem Off-label-Einsatz, offenbart aber auch die Optionen, durch die gute Steuerbarkeit und das günstige Dosis-Wirkungs-Verhältnis in besonderen klinischen Hoch-Risiko-Situationen, die kritische Phase zu überbrücken.

■ Interessenkonflikt

Honoraria erhalten von Astra Zeneca, Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Ferrer/Chiesi, Forschungsunterstützung erhalten von Bayer, Daiichi Sankyo und BMS/Pfizer.

Literatur:

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42:1289–367
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with Prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013; 369: 999–1010.
- Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, et al. Effect of Prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI. JACC 2014; 64: 2563–71.
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2019; 381: 1524–34.
- Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y₁₂ receptor antagonist. J Clin Pharmacol 2010; 50: 27–35.
- Schneider DJ. Transition strategies from cangrelor to oral platelet P2Y₁₂ receptor antagonists. Coron Artery Dis 2016; 27: 65–9.
- Hochholzer W, Kleiner P, Younas I, et al. Randomized comparison of oral P2Y₁₂ receptor inhibitor loading strategies for transitioning from cangrelor. JACC: Cardiovascular Interventions 2017; 10: 121–9.
- Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. Lancet 2013; 382: 1981–92.
- Dropa M, Spahn P, Takhgiri K, et al. Periprocedural platelet inhibition with cangrelor in P2Y₁₂-inhibitor naïve patients with acute coronary syndromes – A matched-control pharmacodynamic comparison in real-world patients. Int J Cardiol 2016; 223: 848–851.
- Gargiulo G, Esposito G, Avvedimento M, et al. Cangrelor, Tirofiban, and chewed or standard Prasugrel regimens in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Primary results of the FABOLUS-FASTER Trial. Circulation 2020; 142: 441–54.
- Alexopoulos D, Pappas C, Sfintou D, et al. Cangrelor in Ticagrelor-loaded STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2018; 72: 1750–1.
- Gorog DA, Price S, Sibbing D, et al. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock or out-of-hospital cardiac arrest: a joint position paper from the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis, in association with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021; 7: 125–40.
- Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulos I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv 2014; 8: e001593.
- Vaduganathan M, Qamar A, Singh A, et al. Cangrelor use since FDA approval: A single-center, real-world experience at a tertiary care hospital. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 463–4.
- Grimfjård P, Lagerqvist B, Erlinge D, et al. Clinical use of cangrelor: nationwide experience from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J 2019; 5: 151–7.
- Prüller F, Bis L, Milke O, et al. Cangrelor induces more potent platelet inhibition without increasing bleeding in resuscitated patients. J Clin Med 2018; 7: 442.
- Dropa M, Vaduganathan M, Venkateswaran RV, et al. Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y₁₂ inhibition from the IABP-SHOCK II trial. Resuscitation 2019; 37: 205–12.
- Stone GW, Généreux P, Harrington RA, et al. Impact of lesion complexity on periprocedural adverse events and the benefit of potent intravenous platelet adenosine diphosphate receptor inhibition after percutaneous coronary intervention: core laboratory analysis from 10 854 patients from the CHAMPION PHOENIX trial. Eur Heart J 2018; 39: 4112–21.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018; 39: 119–77.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165.
- Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Cangrelor with and without Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 176–85.
- Groves EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. Incidence, predictors, and outcomes of acquired thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention: A pooled, patient-level analysis of the CHAMPION Trials (Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition). Circ Cardiovasc Interv 2018; 11: e005635.
- Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW, et al. Cangrelor in older patients undergoing percutaneous coronary intervention: Findings from CHAMPION PHOENIX. Circ Cardiovasc Interv 2017; 10: pii: e005257.
- Vaduganathan M, Qamar A, Badreldin HA, et al. (2017) Cangrelor Use in Cardiogenic Shock: A Single-Center Real-World Experience. JACC Cardiovasc Interv 2017; 10: 1712–4.
- Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2012; 307: 265–74.

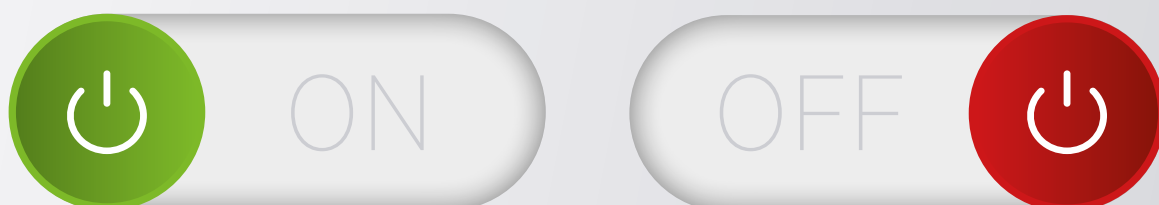
Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 197

Ezeato® 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/20 mg bzw. 10 mg/40 mg bzw. 10 mg/80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Kalzium-Trihydrat). Sonstige Bestandteile: 145 mg bzw. 170 mg bzw. 219 mg bzw. 317 mg Lactose-Monohydrat, Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Natriumlaurylsulfat (E 487), Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Ezeato ist, begleitend zu einer Diät, bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter und homozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, die bereits auf eine Kombination aus Atorvastatin und Ezetimib in gleicher Dosis gut eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Ezeato ist während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert. Ezeato ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei ungeklärter, anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes sowie bei Patienten, die mit den Virostatika Gileadaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; ATC-Code: C10BA05. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**

update: 07/2020

Ezerosu 10 mg/5 mg bzw. 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/20 mg bzw. 10 mg/40 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 5 mg bzw. 10 mg bzw. 20 mg bzw. 40 mg Rosuvastatin (als Calcium). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Ezerosu 10 mg/5 mg-, 10 mg/10 mg- und 10 mg/20 mg-Filmtablette enthält 200,5 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium. Jede Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtablette enthält 205,9 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Tablettentkern: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E 468), Povidon K30, Natriumlaurylsulfat (E 487), mikrokristalline Cellulose 102, Hypromellose 2910 (E 464), kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (E 470); Filmüberzug: *Ezerosu 10 mg/5 mg – Opadry Gelb 02F220026 bestehend aus:* Hypromellose 2910 (E 464) Macrogol 4000 (E 1521), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Talkum (E 553b), Eisenoxid rot (E 172); *Ezerosu 10 mg/10 mg – Opadry Beige 02F270003 bestehend aus:* Hypromellose 6 (E 464), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Macrogol 4000 (E 1521), Talkum (E 553b); *Ezerosu 10 mg/20 mg – VIVACOAT PC-2P-308 bestehend aus:* Hypromellose 2910 (E 464); Titandioxid (E 171); Talkum (E 553b); Macrogol 4000 (E 1521); Eisenoxid gelb (E 172); *Ezerosu 10 mg/40 mg – Opadry Weiß 0Y-L28900 bestehend aus:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910 (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 4000 (E 1521). **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie: Ezerosu ist als Ergänzung zur Diät bei der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit den Einzelsubstanzen, die gleichzeitig in derselben Dosismenge wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, verabreicht werden, ausreichend kontrolliert sind. Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen: Ezerosu wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndroms (ACS) zu senken, die mit den gleichzeitig verabreichten Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, ausreichend kontrolliert werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes (ULN); Einnahme während Schwangerschaft, Stillzeit und von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden; Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); Patienten mit Myopathie; Patienten die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Die 10 mg/40 mg-Stärke ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren umfassen: moderate Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Hypothyreose; persönliche oder familiäre Vorgeschichte von erblichen Muskelerkrankungen; bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität; Alkoholmissbrauch; Situationen, in denen ein Anstieg der Rosuvastatin-Plasmaspiegel auftreten kann; asiatische Patienten; gleichzeitige Anwendung von Fibraten. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Rosuvastatin und Ezetimib; ATC-Code: C10BA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**

update: 12/2020



 **Kengrexal[®]**
cangrelor

Thrombozytenaggregationshemmung
schnell, nahezu vollständig und reversibel¹

Kengrexal 50mg Pulver für ein Konzentrat zur
Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.
Speziell entwickelt und getestet im PCI Setting.

 care

Kardiale Resynchronisationstherapie 2.0: Physiologisches Pacing – His-Bündel- und Linksschenkel-Stimulation

M. Derndorfer, M. Martinek, J. Aichinger, H. Pürerfellner, G. Kollias

Kurzfassung: His-Bündel- und Linksschenkel-Stimulation sind neue und nun rasch aufstrebende Formen der Schrittmacherstimulation, die eine physiologische Erregungsausbreitung im Herzen durch Nutzung des intrinsischen Erregungsleitungssystems bewirken. Dadurch ist eine elektrische und mechanische kardiale Resynchronisation möglich, die in Studien mit klassischer CRT-Therapie zumindest vergleichbar sowie rechtsventrikulärem Pacing (apikal, septal) erwiesenermaßen überlegen war. Bei Patienten, wo ein höherer Pacing-Anteil (> 20 % bis > 40 %, je nach Studie) anzunehmen ist, insbesondere wenn bereits eine eingeschränkte LVEF vorliegt, sollte zur Vermeidung einer schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie (12,3 % im Langzeit-FU [4]) mit dem implantierenden Kardiologen die Option einer physiologischen Schrittmacherstimulation besprochen werden.

LBBP weist im Vergleich zu HBP ein besseres Sensing, stabilere Reizschwellenwerte und bessere Erfolge zur Korrektur eines vorliegenden Schenkelblockes auf. Beide Optionen haben das Potential, die klassischen CRT-Sti-

mulation mittelfristig als primäre Strategie der Resynchronisationstherapie abzulösen. Durch Beherrschung aller 3 Varianten der Stimulation (HBP, LBBP, CRT) kann der prozedurale Erfolg für den Patienten deutlich maximiert werden.

Schlüsselwörter: Physiologische Schrittmacherstimulation, Stimulation des Erregungsleitungssystems, His-Bündel-Stimulation, Linksschenkelstimulation, kardiale Resynchronisationstherapie

Abstract: Cardiac resynchronization therapy 2.0: Physiological pacing – His-Bundle- and Left-Bundle-Branch-Pacing. His-Bundle-Pacing (HBP) and Left-Bundle-Branch-Pacing (LBBP) are new and rapidly emerging techniques of pacemaker therapy that provide physiological electrical activation of the heart by stimulating the intrinsic conduction system. This results in electrical and mechanical cardiac resynchronization which proved to be superior to right ventricular pacing (apical, septal) and was at least comparable to classic CRT

in various studies. In patients where a higher proportion of cardiac pacing is expected (> 20% to > 40%, depending on the study), the option of physiological pacing should be discussed with the implanting cardiologist to prevent development of a pacemaker-induced cardiomyopathy (12.3% in long-term FU [4]), especially if LV-function is already impaired.

Compared to HBP, LBBP provides superior sensing, better and very stable pacing threshold values and a higher success in correcting an existing bundle branch block. Both options have the potential to replace classic CRT stimulation as the primary strategy of resynchronization therapy in the medium term. By mastering all 3 variants of the stimulation (HBP, LBBP, CRT) procedural success for the patient can be clearly maximized. **J Kardiolog 2021; 28 (5-6): 158-65.**

Key words: Physiological Pacing, Conduction System Pacing, His-Bundle Pacing, Left-Bundle-Branch Pacing, Cardiac Resynchronization Therapy

Abkürzungen:

LSB:	Linksschenkelblock
RVOT:	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
CRT:	kardiale Resynchronisationstherapie
HBP:	His-Bundle Pacing (His-Bündel-Stimulation)
LBBP:	Left-Bundle-Branch-Pacing (Linksschenkel-Stimulation)
IVS:	interventrikuläres Septum
EAMS:	elektroanatomisches Mapping-System

■ Einleitung: Warum benötigt man physiologisches Pacing?

Rechtsventrikuläre (RV-) Herzschrittmacher-Stimulation stellt seit Jahrzehnten den ubiquitären Standard zur Langzeitbehandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen dar. Der Bedarf an solchen Operationen steigt in Analogie zum zunehmenden Alter der Bevölkerung. Die Prozeduren sind mit moderatem Auf-

wand durchführbar und kostengünstig. Die Patienten erkaufen sich allerdings die unmittelbar gewonnene Lebensqualität mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern, der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und auch einer gesteigerten Mortalität [1, 2], insbesondere bei Stimulation im rechtsventrikulären Apex, da hier fernab des intrinsischen Leitungssystems und entgegen der physiologischen Erregungsausbreitung des Herzens Impulse generiert werden.

Somit erfolgt eine langsame Signalausbreitung über das Arbeitsmyokard, was meist an der sehr breiten, stimulierten Linksschenkelblock-Morphologie (LSB) im EKG erkennbar ist. So wurde auch der Begriff einer Schrittmacher-induzierten Herzinsuffizienz (engl. Pacemaker-induced Cardiomyopathy, PICM) geprägt, die bei etwa 4–5 % der Patienten pro Jahr auftritt [3, 4], insbesondere dann, wenn bereits eine leicht- bis mittelgradige Herzinsuffizienz vorbesteht und der RV-Stimulationsanteil > 20 % liegt. Weitere prädiktive Risikofaktoren in publizierten Studien sind das männliche Geschlecht, eine chronische Niereninsuffizienz und sehr breite, stimulierte QRS-Komplexe.

Die alternativ etablierte Variante der Stimulation im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) bzw. am RV-Septum konnte in vielen Studien [5–7] ebenso keine Verbesserung klinischer Endpunkte im Vergleich zu apikalem RV-Pacing nachweisen, wobei hier eine große Heterogenität der Studienprotokolle und Implantations-Methoden vorlag und etwa eine Stimulation gezielt hochseptal, in der Nähe des His-Bündels (= para-His-äres Pacing), durchaus Erfolge brachte [8].

Eingelangt am 20.10.2020, angenommen nach Revision am 08.03.2021
Aus dem Ordensklinikum Linz Elisabethinen

Korrespondenzadresse: OA Dr. Michael Derndorfer, Interne II/Kardiologie, Herzkatheterlabor und Internistische Intensivstation, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, A-4020 Linz, Fadingerstraße 1;
E-Mail: michael.derndorfer@ordensklinikum.at

Zur Behandlung einer PICM besteht die Option einer Aufrüstung des liegenden Ein- oder Zweikammerschrittmachers bzw. -Defibrillators auf ein biventrikuläres System im Sinne einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) durch zusätzliche Implantation einer Koronarsinus-Elektrode. Dies stellt auch den durch Studien gut belegten aktuellen Goldstandard zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz bei bestehendem LSB nach Ausschöpfung medikamentöser Therapien dar. Der Wert der CRT-Therapie bei Patienten mit erhaltener Linksventrikelfunktion bleibt vorerst im Fokus von Studien und ist nicht vollständig geklärt.

Um nun eine stimulationsinduzierte Herzinsuffizienz bereits vorab zu verhindern, scheint eine möglichst physiologische Schrittmacherstimulation am spezifischen Reizleitungssystem wesentlich eleganter zu sein. Hierfür sollte nun 2 neuen Techniken der Herzschrittmacherimplantation Beachtung geschenkt werden: einerseits der bereits seit Jahren verfügbaren und nun zunehmend Einzug haltenden permanenten His-Bündel-Stimulation (engl. Permanent His-Bundle Pacing, HBP), andererseits der noch recht jungen Technik der direkten Stimulation des Linksschenkels (engl. Left-Bundle-Branch Pacing, LBBP, Synonym: Left-Bundle-Branch-Area Pacing) (Abb. 1).

Für das HBP konnten in Studien bereits eine gute Durchführbarkeit und ein klinischer Vorteil gegenüber RV-Stimulation nachgewiesen werden [9]. Allerdings begrenzen in Einzelfällen Bedenken hinsichtlich einer höheren Stimulations-Reizschwelle (mit folglich hohem Stromverbrauch und kurzer Batterielaufzeit des Schrittmachers), eine fallweise schwierige Signalwahrnehmung aufgrund niedriger Amplituden der Ventrikel-Signale und das Potential der Entwicklung eines distalen Leitungsblockes, bzw. das Unvermögen, einen distalen LSB zu korrigieren, die Anwendbarkeit von HBP bei manchen Patienten.

Aus diesem Grund fand in den vergangenen Jahren die Linksschenkel-Stimulation als aufstrebende Methode der physiologischen Schrittmacherstimulation zunehmend Beachtung, gelingt es damit doch in vielen Fällen, eine elektrische Resynchronisationstherapie auch dann noch zu erzielen, wenn ein bestehender Schenkelblock oder ein infranodaler Leitungsblock mittels HBP nicht korrigiert werden konnte. Vorteile dieser Technik gegenüber HBP sind eine meist sehr gute Wahrnehmung der intrakardialen Signale, ein niedrigeres Risiko, einen distalen Schenkelblock zu entwickeln sowie meist sehr gute Reizschwellenwerte mit niedrigem Stromverbrauch und langer Batterielebensdauer des implantierten Aggregates [10]. Die Schrittmacher-Sonde wird hierbei durch das interventrikuläre Septum hindurch am Linksschenkel bzw. in der Linksschenkel-Region verschraubt. LBBP konnte in Studien bereits eine gute Vergleichbarkeit [11, 12], teils auch Überlegenheit [13] zum Goldstandard CRT mit schmäleren QRS-Komplexen und besserer LVEF-Erholung beweisen.

■ Voraussetzungen für His und LBBP

Expertengremien empfehlen, His und LBBP von erfahrenen Elektrophysiologen durchführen zu lassen, die hohe Fallzahlen selbst-implantierter Schrittmacher oder Defibrillatoren aufweisen können und Erfahrung mit verschiedenen Implantationstechniken und komplexem Device-Management haben.

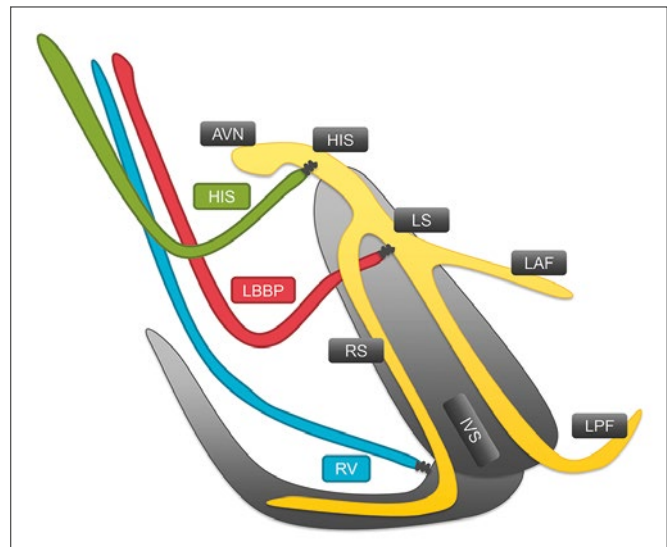


Abbildung 1: Schematische Darstellung verschiedener Varianten transvenöser Schrittmacherimplantation: Standard-RV-Apex (blau), His-Bündel (grün) und Linksschenkel-Stimulation (rot). Abkürzungen: AVN = AV-Knoten, His = His-Bündel, RS = Rechtsschenkel, RV = rechter Ventrikel, LS = Linksschenkel, LAF = links-anteriörrer Faszikel, LPF = links-posteriörrer Faszikel, IVS = interventrikuläres Septum, LBBP = Left Bundle Branch Pacing. © M. Derndorfer

Unter diesen Voraussetzungen wird davon ausgegangen, dass die initiale Lernkurve bei fokussiertem Training (Observation und Hands-On), ggf. unter Anwesenheit eines erfahrenen Proktors, in etwa 10–20 implantierte Fälle beträgt [14]. Die Verfügbarkeit eines elektroanatomischen 3D-Mapping-Systems (EAMS) ist keine zwingende Grundvoraussetzung, kann jedoch zum anatomischen Verständnis und besseren Auffinden geeigneter Implantationsstellen sehr hilfreich sein und vor allem in hohem Ausmaß dazu beitragen, die benötigte Röntgenstrahlung auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren.

■ Indikationen für physiologisches Pacing

Nachdem physiologisches Pacing eine noch junge Methode unter den Herzschrittmachertherapien darstellt, ist diese in Guidelines nicht verankert: Die amerikanischen Guidelines (AHA) zur Behandlung von Bradykardien aus dem Jahr 2018 [15] empfehlen aktuell bei Patienten mit AV-Block und Indikation zur permanenten Schrittmacherstimulation die Durchführung physiologischen Pacings, wenn die LVEF zwischen 36 % und 50 % liegt und ein Pacing-Anteil > 40 % anzunehmen ist (IIa, LOE: B). Eine umfassende Übersichtsarbeit [16] liefert Prof. Carsten Israel aus Deutschland, wo für alle nur denkbaren Indikationen spezifische Empfehlungen abgegeben und jeweils Pro und Kontra der einzelnen Methoden diskutiert werden. An LBBP sollte aktuell im Sinne einer *Ultima Ratio* insbesondere dann gedacht werden, wenn eine CRT-Implantation oder ein His-Bundle-Pacing frustan verliefen (z. B. mangels geeigneter Zielvenen, Phrenicus-Stimulation, His-Sonden-Dislokation oder Anstieg der His-Reizschwelle, fehlende Korrektur des Schenkelblockes durch die His-Sonde, ...).

Das schrittweise Herangehen an eine Schrittmacherimplantation (z. B. zuerst Versuch von HBP, wenn unzureichend möglich dann LBBP, wenn nicht durchführbar und auch indiziert dann CS-Sonde) verhilft in nahezu allen Fällen zu einem sehr

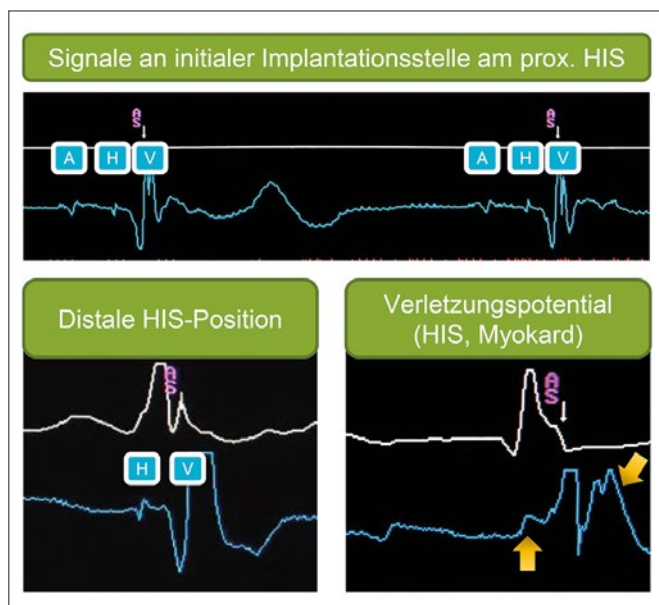


Abbildung 2: Intrakardiale Signale während Implantation einer Sonde zum His-Bündel-Pacing. © M. Derndorfer

zufriedenstellenden Ergebnis mit suffizienter Resynchronisationstherapie.

■ Equipment für physiologisches Pacing

Mit physiologischem Pacing verlagert sich die Schrittmacherimplantation zunehmend vom OP in das Elektrophysiologie-Labor (EP) bzw. in Hybrid-Räume. Für HBP oder LBBP wird neben einer Durchleuchtungsanlage und optional einem EAMS ein elektrophysiologischer Arbeitsplatz benötigt, der die permanente Ableitung eines 12-Ableitungs-EKGs sowie

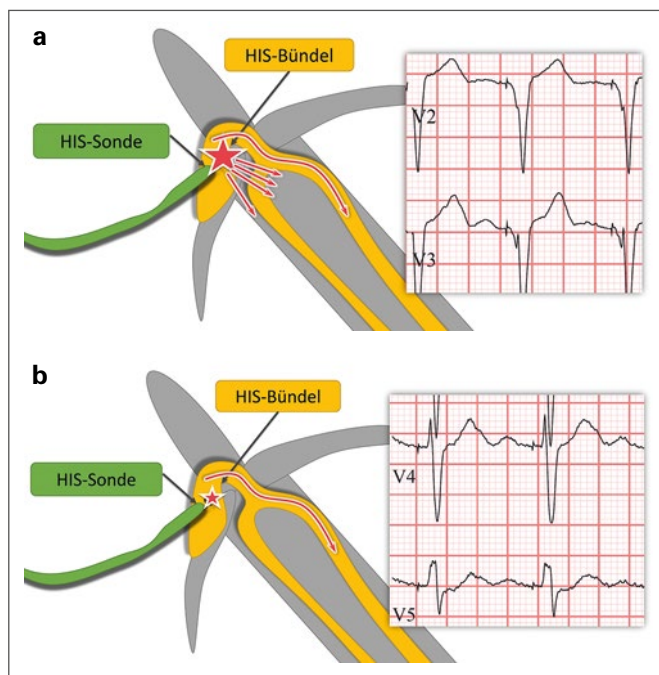


Abbildung 3: (a): Nichtselektive His-Bündel-Stimulation: Durch Stimulation werden das His-Bündel sowie das umliegende, septale Myokard erregt, was sich in Form eines „Pseudo-Deltas“ nach dem Stimulus-Artefakt darstellt. (b): Selektive His-Bündel-Stimulation: Durch Stimulation wird nur das His-Bündel allein erregt, was sich in Form einer kurzen isoelektrischen Linie nach dem Stimulus-Artefakt zeigt. © M. Derndorfer

die Darstellung intrakardialer Signale über die Schrittmacher-sonde bzw. wahlweise einen EP-Katheter ermöglicht. Weiters wird empfohlen, die intrakardialen Signale zusätzlich live über das Schrittmacherprogrammiergerät (engl. Pacing System Analyzer, PSA) mit einer Schreibgeschwindigkeit von 100 mm/s abzuleiten, da dieses durch optimierte Filtersettings eine besonders klare Signaldarstellung aufweist. Idealerweise sind all diese Informationen auf einem großen Monitor gesammelt dargestellt (Fluoro live und Standbild, EP-Signale live und Standbild, PSA, ggf. EAMS), um ein übersichtliches Arbeiten zu ermöglichen.

An Materialien zum HBP sowie LBBP findet derzeit in den meisten Zentren dominierend Implantations-Equipment der Firma Medtronic Verwendung, da einerseits mit der speziell vorgeformten C315-His-Schleuse die septal gelegene Zielregion leichter angesteuert werden kann, andererseits die bereits seit etwa 15 Jahren am Markt verfügbare 3830 Select-Secure™-Sonde sich durch ihr schlankes Design (4,1F, kein Innenlumen für einen Führungsdraht) leichter im interventrikulären Septum verschrauben lässt. Auch eine steuerbare Schleuse (C304 SelectSite™) ist verfügbar und erweist sich in schwierigen Fällen (etwa große Vorhöfe) manchmal als hilfreich.

Mehrere Schrittmacherfirmen haben die baldige Verfügbarkeit oder zumindest fortgeschrittene Entwicklung geeigneter Implantationstools angekündigt, um diese fortschrittliche und rasch aufstrebende Implantationstechnik physiologischer Schrittmacherstimulation in ihrem Repertoire mit abdecken zu können (Fa. Biotronik: CE-Zulassung für His-Equipment bereits erreicht, Fa. Boston Scientific: mehrere His-Schleusen angekündigt, Abbott: His-Agilis-Schleuse in klinischen Studien).

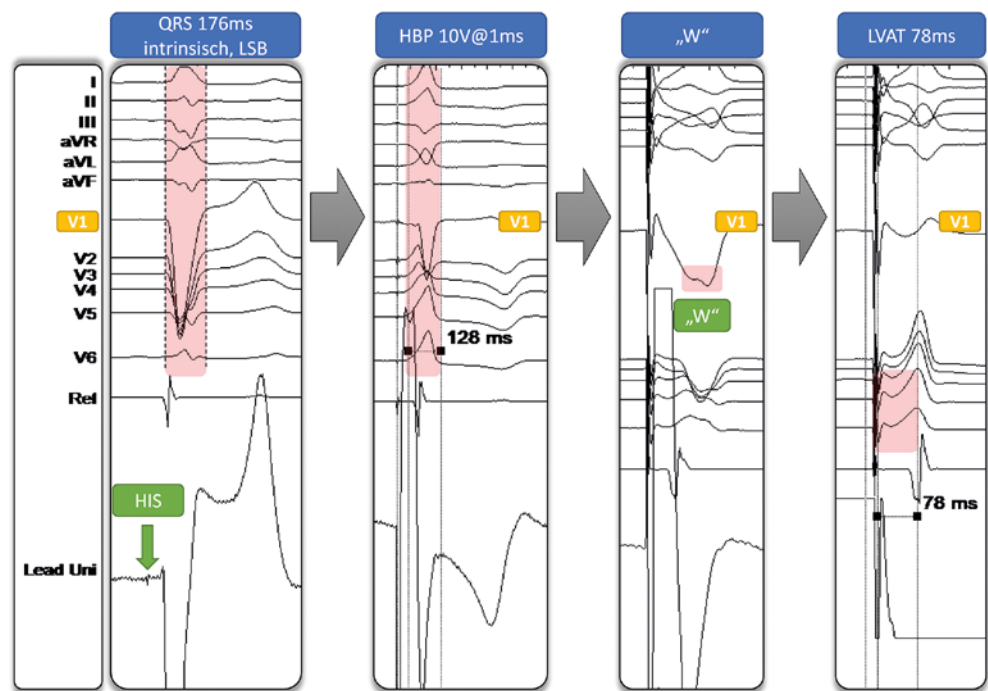
■ Technik der His-Bündel-Stimulation

Nach üblichem transvenösen Zugang wird eine geeignete His-Schleuse in das rechte Atrium eingebracht, eine geeignete Schrittmachersonde nachgeführt und nahe des Trikuspidal-Anulus nach His-Signalen gesucht, die kleine atriale und große ventrikuläre Elektrogramme aufweisen sollten (proximale/distale His-Position, Abb. 2). An dieser Stelle wird nun mit 5V@1 ms über die Sonde stimuliert und bei erfolgreichem Nachweis von HBP auch dort geschraubt. Ziel ist es, eine His-Reizschwelle < 2V@1 ms zu erreichen. In Analogie zum myokardialen Verletzungspotential kann in etwa 40 % der Fälle auch ein His-Verletzungspotential beobachtet werden, das eine günstige Entwicklung der Reizschwellenwerte annehmen lässt (Abb. 2). Die entsprechenden Reizschwellen für nicht-selektives, selektives HBP (Abb. 3a, b) und RV-only-Capture sollten notiert werden. Details können diversen Publikationen und sehr guten Anleitungen zu diesem Thema entnommen werden [7].

■ Technik der Linksschenkel-Stimulation (LBBP)

Die proximalen Abschnitte des Linksschenkels laufen durch das linksseitige interventrikuläre Septum und fächern sich dann dort in einem größeren Areal auf, als es in der His-Re-

Abbildung 4: EKG-Ableitungen und Signale während Implantation der Linksschenkel-Sonde: 1) Auffinden einer geeigneten His-Position bei einem Patienten mit VHF; 2) Verschmälerung des QRS-Komplexes von initial 176 ms auf nunmehr 128 ms durch effektive His-Bündel-Stimulation mit 10V@1 ms; 3) Aufsuchen des interventrikulären Septums, wo durch unipolare Stimulation mit 5V@1 ms in Ableitung V1 ein Notching im LSB („w“-Pattern) bewirkt wird; 4) nach Einschrauben der LBBP-Sonde in das Septum kann während Stimulation eine Verkürzung der linksventrikulären Aktivierungszeit (LVAT), ein Zeichen für Capture des spezifischen Reizleitungssystems, erreicht werden.



gion der Fall ist [17]. LBBP wird als Stimulation des Stamms des Linksschenkels oder seiner proximalen Faszikel definiert, häufig fusioniert mit lokaler Erregung des septalen Myokards („non-selective“) bei niedrigem Output < 1,0V@0,4ms.

Kurz gefasst erfolgt die Implantation der Sonde für die Linksschenkelstimulation in 3 Schritten, die anschließend noch detaillierter erläutert werden: Nach üblichem transvenösem Zugang wird die LBBP-Zielregion anhand elektrophysiologischer Merkmale aufgesucht, die Sonde anschließend (von rechts-septal kommend) tief im linksseitigen Myokard in der Linksschenkel-Region verankert und dann, wiederum anhand elektrophysiologischer Kriterien, die regelrechte Erregung („capture“) des Linksschenkels bestätigt.

Als Grundvoraussetzung für LBBP muss die Technik von His-Bundle-Pacing beherrscht werden.

■ LBBP-Implantationstechnik im Detail

Aus oben genannten Gründen wird aktuell die Prozedur unter Verwendung von Medtronic-Equipment beschrieben. Als initialer Venenzugang empfiehlt sich – wie bei allen Schrittmacherimplantationen – wenn möglich ein Zugang über die V. cephalica oder V. axillaris, um einerseits das unmittelbare Risiko eines Pneumothorax, andererseits durch bereits sehr distales Eindringen in die Vene das langfristige Risiko eines Subclavian-Crush-Syndromes an der Schrittmachersonde zu minimieren. Aus eigener Erfahrung kann es allerdings in Einzelfällen, insbesondere bei sehr großen Patienten oder fortgeschrittener Herzerkrankung mit großen Vorhof- und Ventrikeldimensionen, nach sehr lateralem Zugang dazu kommen, dass die verwendete C315-His-Schleuse nicht mehr ausreichend lange ist, um die Distanz bis zum Septum zu überbrücken und adäquaten Support beim Verschrauben der Sonde zu geben. In solchen Fällen können oft einige Zentimeter Länge

durch anschließend medialere Punktion der V. subclavia gewonnen werden.

Sollte kein elektroanatomisches 3D-Mapping System (EAMS) zur Verfügung zu stehen, wird primär mit der C315-His-Schleuse und 3830-SelectSecure-Sonde an eine geeignete His-Position mit typischen elektrophysiologischen Merkmalen des distalen His-Bündels vorgegangen (Abb. 4).

Anschließend wird diese Position fluoroskopisch in den Projektionen RAO 30° und LAO 30° als Referenz markiert. Ist ein EAMS (z. B. Ensité NavX™) verfügbar, empfiehlt sich das initiale Einbringen eines Mappingkatheters, um relevante Strukturen fluoroskopiefrei übersichtsmäßig darstellen und markieren zu können (rechtes Atrium, AV-Übergang, RV und Septum, Koronarsinus, His-Region).

Sollte der Patient einen intrinsischen LSB aufweisen wird empfohlen, spätestens nun eine rechtsventrikuläre Backup-Sonde zu platzieren (permanent oder temporär; z. B. EP-Katheter), da – sowohl beim HBP als auch LBBP – ein theoretisches Risiko besteht, den noch intakten Rechtsschenkel zu verletzen und so einen totalen AV-Block zu generieren. Bei der optionalen „2-Sonden-Technik“ wird zusätzlich eine Schrittmachersonde am His-Bündel geschraubt, um im weiteren Verlauf der Prozedur korrektes LBB-Capture zu bestätigen.

Ist das His-Bündel ausreichend markiert (3D-System oder Fluoroskopie), wird nun ca. 1–1,5 cm distal davon RV-seitig das interventrikuläre Septum (IVS) aufgesucht. Bei Stimulation an korrekter Stelle findet sich nun am stimulierten Kammerkomplex typischerweise eine „w“-Morphologie im QRS-Komplex in Ableitung V₁ (Abb. 4). Hier ist nun eine senkrechte Stellung der Schleuse zum Septum wichtig, um der LBBP-Sonde beim Schrauben ausreichend Support zu geben. Die Sonde wird nun etwa 6–8 mm tief in das interventrikuläre Septum verschraubt,

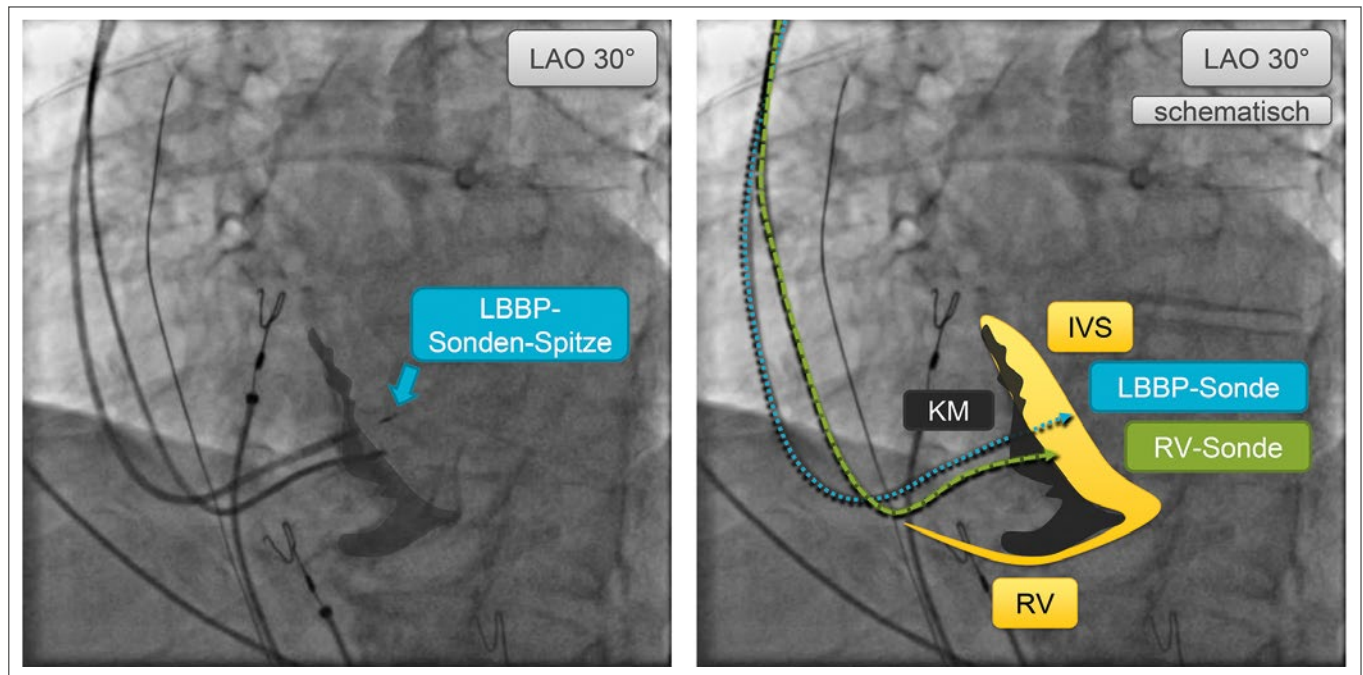


Abbildung 5: Schleusen-Angiographie (engl. sheath angiography): Die RV-Backup-Sonde wurde septal, die Sonde zur Linksschenkelstimulation (LBBP) tief im interventrikulären Septum (IVS) in der Linksschenkelregion verschraubt. Über die Schleuse wird nun ein Kontrastmittelbolus verabreicht, der die rechtsventrikuläre Seite des IVS anfärbt und die Eindringtiefe der LBBP-Sonde visualisiert.

wobei in den repetitiven Kontrollstimulationen mehrere Kriterien erreicht werden müssen: zum einen eine QRS-Morphologie-Änderung bei Stimulation über die Sonde (vom „w“ zu einer einem RSB ähnlichen Pattern in V_1), weiters ein Anstieg der unipolaren Impedanz. Bei ausreichender Schraubtiefe kommt nun zusätzlich ein leichter „Knick“ in der Sonde zur Darstellung, der den Umschwenkpunkt am Übergang Ventrikel/Septum darstellt („engl. „hinge point“, „fulcrum sign“). Meist sind mehrere Schraubvorgänge erforderlich, um die Sonde ausreichend tief im Septum zu versenken. Eine penible Beachtung der Impedanzen ist hier erforderlich, um eine drohende Perforation durch das Septum in den LV frühzeitig zu erkennen.

Wurde die Sonde korrekt positioniert, lässt sich nun ein Phänomen beobachten, das dem Elektrophysiologen in umgekehrter Analogie zum para-His-ären Pacing bekannt ist: Bei Pacing mit hohem Output (und somit Capture des Linksschenkel) muss nun eine sprunghafte Verkürzung der sogenannten linksventrikulären Aktivierungszeit (engl. left ventricular activation time, LVAT, Abb. 4) erkennbar sein. Die Impedanzen sollten in etwa > 500 Ohm bleiben. Wenn Reizschwellen $< 1,5V@0,5ms$ erreicht wurden, sollte nicht mehr tiefer geschraubt werden.

Um nun eine satte Verankerung im IVS auch visuell zu bestätigen, empfiehlt sich nun eine Kontrastmittelgabe über die lange Schleuse in LAO 30° (engl. „sheath angiography“, Abb. 5).

Bei Patienten, die keinen LSB aufweisen, sollte immer versucht werden, ein Linksschenkel-Potential an der Schrittmachersonde aufzuzeichnen (übliches Potential-zu-Ventrikel-Intervall 20–30 ms), um zu bestätigen, an korrekter Position geschraubt zu haben und das Reizleitungssystem direkt zu stimulieren. Im Falle eines bestehenden LSB kann einerseits mit einer am His geschraubten Sonde versucht werden, die Linksschenkel-

Überleitung zu reaktivieren. Auch linksseitig entspringende VES (RSB-Morphologie) können unter Umständen ein LBB-Potential zum Vorschein bringen.

Der Nachweis vom selektivem LBBP zusätzlich zum nicht-selektiven LBBP (vgl. Abb. 3) ist ein weiteres Kriterium einer guten Sondenposition. Nichtselektives LBBP erklärt sich durch gleichzeitige Erregung des Linksschenkels mit dem angrenzenden septalen Myokard, selektive Stimulation durch alleiniges Capture des Linksschenkels, das sich an den intrakardialen Signalen in Form eines lokalen Antwortsignals zusätzlich zum Stimulus-Artefakt darstellt. Angemerkt werden sollte an dieser Stelle, dass im Gegensatz zum HBP, wo eine Unterscheidung zwischen nichtselektivem und selektivem HBP im Oberflächen-EKG meist klar und einfach möglich ist, diese Unterscheidung beim LBBP sehr schwierig sein kann, da die EKG-Unterschiede hier meist sehr diskret ausfallen.

Ähnlich dem HBP bzw. der rechtsventrikulären Stimulation lässt sich auch am Linksschenkel und septalen Myokard ein unipolares Verletzungspotential (engl.: potential of injury, POI) erkennen.

Nach erfolgreicher Fixierung und Testung der Sonde (unipolar, bipolar) erinnern die abschließenden Schritte mit vorsichtigem Schlitzen der langen Schleuse sehr an selben Vorgang bei Implantation einer Koronar sinus-Sonde.

Sondenkennzeichnung, OP-/Schrittmacherbericht

Mit Etablierung von HBP und LBBP ist es nun essenziell geworden, eine exakte Kennzeichnung der Schrittmachersonden zu bedenken. Dringlich erforderlich wäre da auch Unterstützung durch die Industrie, um einen gemeinsamen Standard hierfür zu generieren und z. B. Ports einheitlich und flexibel benennen oder ihnen klare Funktionen zuordnen zu können (z. B. „LV Port = LBBP-Sonde“). Da aktuelle Herzschrittmacher fix ge-

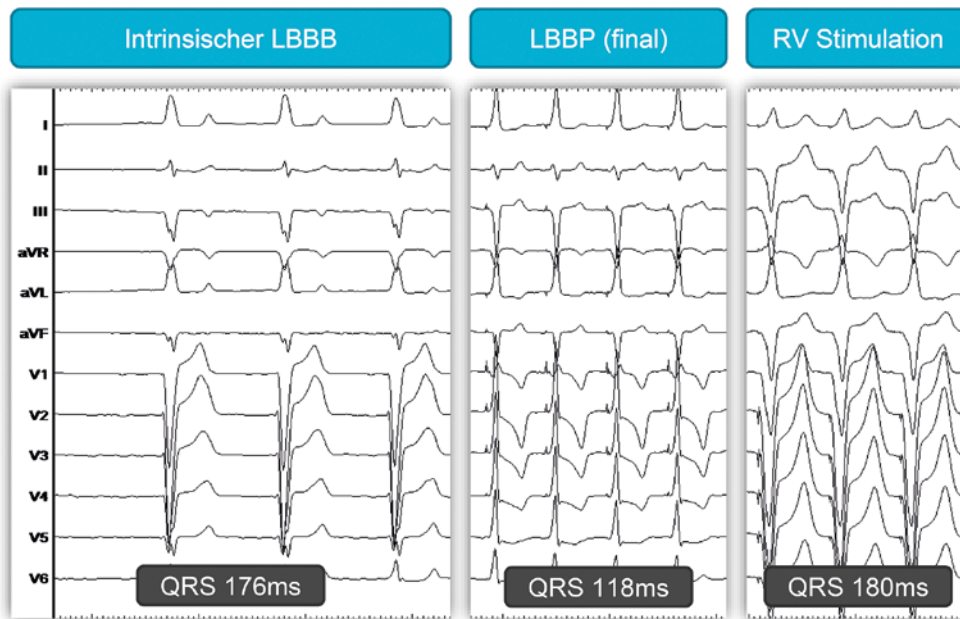


Abbildung 6: Vergleich: intrinsischer QRS-Komplex (176 ms), LBBP (QRS 118 ms) mit anfangs noch negativen T-Wellen im Sinne eines „cardiac memory“ und RV-Pacing (QRS 180 ms).

kennzeichnete Ports für die atriale, RV- und LV-Sonde haben, nicht jedoch für die physiologischen Schrittmacherstrategien, müssen His- und LBBP-Sonden, die dann an einen anderwärtig benannten Port konnektiert werden, bereits im OP-Bericht, allerspätestens aber bei der Schrittmacherkontrolle vor Entlassung des Patienten detailliert vermerkt werden (z. B. atrialer Port: LBBP-Sonde, RV-Port: RV-Backup-Sonde).

Schrittmacherprogrammierung

Die Programmierung des implantierten Device hängt stark von dessen Konfiguration („welche Sonde an welchem Port“), der Indikationsstellung, dem Grundrhythmus und dem Vorhandensein einer RV-Backup-Sonde ab. Die Details würden den Umfang dieses Artikels deutlich sprengen, sodass hier auf eine Übersichtsarbeit [18] von Prof. Haran Burri verwiesen wird. Nur eines sei erwähnt: Die Programmierung bzw. Nachsorge ändert sich grundlegend und beginnt bereits bei der Implantation im Sinne der korrekten Wahl des Aggregates und der Konnektierung der Sonden an das Device (z. B. Patient mit chron. VHF, LVEF 30 % und LSB: z. B. 2-Kammer-Schrittmacher mit LBBP-Sonde im A-Port und RV-Backup-Sonde im RV-Port, ...). Insbesondere bei Nachsorge des Aggregates im nicht initial implantierenden Zentrum kann eine unzureichende Kennzeichnung zu Verwirrung führen und das Follow-up deutlich erschweren.

■ Fallbericht, 81a, m

Ein 81-jähriger Patient mit ischämischer Kardiomyopathie, LVEF 35 %, permanentem und teils bradykard übergeleitetem Vorhofflimmern (VHF) sowie breitem, intrinsischem Linksschenkelblock (LSB) wurde 05/2020 unserer Abteilung zugewiesen. Klinisch lag ein NYHA-III-Stadium vor, die neurohumorale Therapie war bereits optimiert.

Es war von einem hohen Pacing-Anteil nach Schrittmacherimplantation auszugehen; Kriterien zur Resynchronisationstherapie lagen vor, sodass folgendes, stufenweises Procedere

beschlossen wurde: Versuch von HBP, falls nicht möglich, dann LBBP, falls ebenfalls nicht machbar, dann herkömmliche CRTP-Therapie durch Implantation einer Koronarsinus-Sonde.

Unter Verwendung des EAMS Ensité NavX™ (Abbott) konnte nach regulärem transvenösem Zugang über die V. cephalica rasch ein geeignetes, wenn auch im permanentem VHF recht diskretes His-Signal gefunden werden (Abb. 2, 4). Additiv wurde ein orientierendes anatomisches Map von V. cava, rechtem Atrium, CS und rechtem Ventrikel abgefertigt. His-Schleuse (C315-His, Medtronic) und Schrittmachersonde (Select Secure™, Modell 3830, Medtronic) wurde eingebracht und am His-Bündel eingeschraubt (Abb. 2). Es gelang, den bestehenden LSB (176 ms) durch HBP zu korrigieren (Abb. 4), jedoch lag auch nach mehrmaligem Umplatzen (proximale und distale His-Position) weiterhin eine inakzeptabel hohe Reizschwelle von 9V@1 ms vor, wo HBP in reines RV-Pacing mit wiederum breitem LSB übergang. Nun wurde – in der Intention von LBBP – zuerst eine RV-Backup-Sonde implantiert sowie anschließend mit demselben His-Equipment das proximale interventrikuläre Septum (IVS) angesteuert und dort eine adäquate Reizantwort durch unipolare Stimulation im Sinne eines „w“-Pattern erzielt (Abb. 4). Das Einschrauben der Sonde in das IVS erfolgte schrittweise unter Impedanz-Monitoring und wiederholter Stimulation, um die gewünschte Morphologie-Änderung in einen Rechtsschenkelblock-ähnlichen QRS-Komplex beobachten zu können. Dann ergänzende Stimulation mit verschiedenen Outputs, wo eine sprunghafte Verkürzung der LVAT auf 78 ms (Abb. 4) und Schmälerung des QRS-Komplexes auf 118 ms beobachtet und somit Capture des Linksschenkels bestätigt werden konnte. Der Nachweis eines Linksschenkelpotentials war bei bestehendem LSB nicht möglich. Die Verankerung im IVS wurde durch eine Schleusen-Angiographie nochmalig bestätigt (Abb. 5). Reizschwellenmessung: 0,75V@0,4 ms über die neue LBBP-Sonde, Impedanz 580 Ohm, gutes ventrikuläres Sensing um 9 mV. Abschließend wurden noch der intrinsische QRS-Komplex (QRS 176 ms),

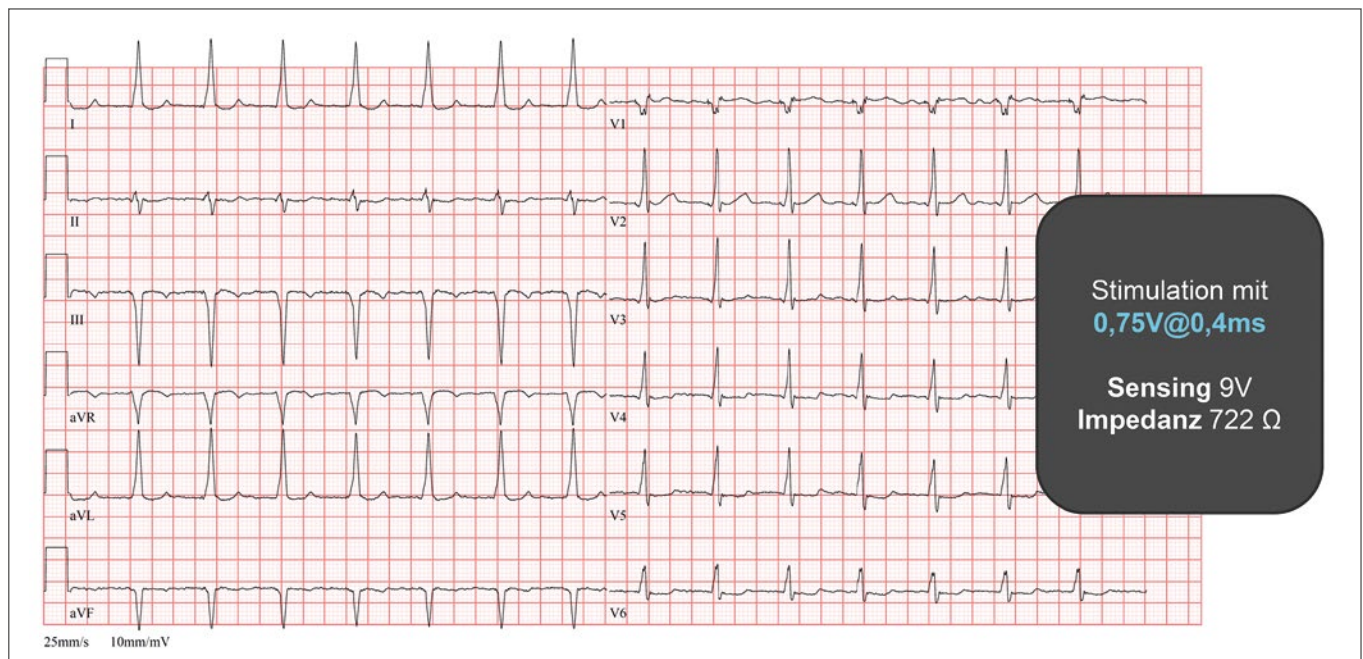


Abbildung 7: EKG zum Follow-up nach 3 Monaten; Linksschenkel-Stimulation.

LBBP (QRS 112 ms) und reines RV-Pacing über die RV-Back-up-Sonde (QRS 180 ms) vergleichend dargestellt (Abb. 6).

Zum 1-Monats-Follow-up wurde vom Patienten eine nunmehr wesentlich gebesserte kardiale Belastungsbreite beschrieben. Echokardiographisch konnte einer Verbesserung der LVEF auf nun 40–45 % bei einem LBBP-Pacing-Anteil von 95 % (5 %

übergeleitetes VHF) dokumentiert werden. Nach ursprünglichem „cardiac memory“ (Abb. 6) mit generalisierten T-Negativierungen über den Brustwandableitungen in den ersten Tagen nach Implantation kam es bis zur 3-Monats-Kontrolle zu einer Normalisierung der Repolarisation bei weiterhin unverändert guten Reizschwellen und weiterhin schlankem QRS-Komplex (Abb. 7).

Fragen zum Text

1) Mit welchen der folgenden Verfahren kann physiologische Schrittmacherstimulation erzielt werden? (1 Antwort)

- a) apikales und septales RV-Pacing
- b) sondenloser Herzschrittmacher und subkutaner Defibrillator
- c) His-Bündel- und Linksschenkel-Stimulation

2) Welche Angabe zu rechtsventrikulärer (RV) Stimulation ist richtig? (1 Antwort)

- a) RV-Stimulation verursacht eine elektrische und mechanische Dyssynchronie des Herzens und kann die Mortalität erhöhen.
- b) Eine Studie aus dem Jahr 2016 zeigt die Entwicklung einer Schrittmacher-induzierten Herzinsuffizienz durch RV-Stimulation bei 12,3 % der Patienten.
- c) Prädiktoren für die Entwicklung einer Schrittmacher-induzierten Herzinsuffizienz sind unter anderem die LVEF zum Implantationszeitpunkt sowie der RV-Stimulationsanteil in %.
- d) Alle oben genannten Antworten sind richtig.

3) Welche Frage zur His-Bündel-Stimulation ist nicht richtig? (1 Antwort)

- a) Patienten mit His-Bundle-Pacing können im EKG selektive und nicht-selektive His-Stimulation aufweisen.
- b) His-Bundle-Pacing konnte in der Studie von Vijayaraman im Jahr 2018 eine gleichbleibende LVEF im Beobachtungszeitraum sowie weniger Tod oder Herzinsuffizienz-assoziierte Hospitalisation im Vergleich zur RV-Stimulation nachweisen.
- c) Für His-Bundle Pacing ist im Gegensatz zu allen anderen transvenösen Stimulationsformen eine Sternotomie durch den Herzchirurgen erforderlich.
- d) Guidelines empfehlen physiologisches Pacing bei Patienten mit geringgradig eingeschränkter Linksventrikelfunktion (LVEF 36–50 %) und erwartbarem RV-Pacing-Anteil von > 40 %.

4) Welche Frage zur Linksschenkel-Stimulation (LBBP) ist falsch? (1 Antwort)

- a) Bei LBBP wird die Schrittmachersonde tief im interventrikulären Septum in der Linksschenkel-Region verankert.
- b) Linksschenkelstimulation konnte in der Studie von Xiaofei im Jahr 2020, verglichen zum aktuellen Goldstandard eines biventrikulären Herzschrittmachers (CRT), jeweils signifikant eine bessere Abnahme der QRS-Breite und deutlichere Verbesserung der LVEF nachweisen.
- c) Bei der Linksschenkel-Stimulation wird die Schrittmachersonde über den Koronarsinus in den linken Ventrikel eingebracht.
- d) LBBP vermag in vielen Fällen, einen bestehenden Linksschenkelblock nachhaltig zu korrigieren und so einen schlanken Kammerkomplex für den Patienten zu erzielen.

Antworten siehe Seite 208

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben folgenden Interessenkonflikt an: Fortbildungsunterstützung (Reisekosten) durch die Fa. Abbott.

Literatur:

1. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Mode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932–7.
2. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular back up pacing in patients with an implantable defibrillator. *JAMA* 2002; 288: 3115–23.
3. Tayal B, Frøelund P, Sogaard P, et al. Incidence of heart failure after pacemaker implantation: a nationwide Danish registry-based follow-up study. *Eur Heart J* 2019; 40: 3641–8.
4. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016; 13: 2272–8.
5. Kypta A, Steinwender C, Kammler J, et al. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. *Europace* 2008; 10: 574–9.
6. Vlay SC. Right ventricular outflow tract pacing: practical and beneficial. A 9-year experience of 460 consecutive implants. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1055–62.
7. Da Costa A, Gabriel L, Romeyer-Bouchard C, et al. Focus on right ventricular outflow tract septal pacing. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 6–7: 394–403.
8. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular natriuretic peptidase node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1938–45.
9. Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, et al. His bundle pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 927–47.
10. Wu S, Su L, Wang S, et al. Peri-left bundle branch pacing in a patient with right ventricular pacing-induced cardiomyopathy and atrioventricular infra-Hisian block. *Europace* 2019; 21: 1038.
11. Salden FCWM, Luermans JGLM, Westra SW, et al. Short-term hemodynamic and electrophysiological effects of cardiac resynchronization by left ventricular septal pacing. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 347–59.
12. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: results from the international LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 135–47.
13. Li X, Qiu C, Xie R, et al. Left bundle branch area pacing delivery of cardiac resynchronization therapy and comparison with biventricular pacing. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 1711–22.
14. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm* 2018; 15: 460–8.
15. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 932–87.
16. Israel CW, Tribunyan S, Richter S. Indikationen zur His-Bündel- und Linksschenkelstimulation [Indications for His bundle and left bundle branch pacing]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2020; 31: 135–43.
17. Elizari MV. The normal variants in the left bundle branch system. *J Electrocardiol* 2017; 50: 389–99.
18. Burri H, Keene D, Whinnett Z, Zanon F, Vijayaraman P. Device Programming for His Bundle Pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e006816.

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](https://www.boso.at)

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

Herzkathetereingriffsdaten im COVID-Pandemiejahr 2020 im Vergleich zu 2019 aus dem österreichischen ANCALAR-Register

V. Mühlberger, H. Alber, G. Bonner, Th. Chatsakos, G. Christ, G. Delle Karth, M. Frick, M. Frömmel, A. Geppert, M. Grund, M. Haas, H. Horcicka, K. Huber, L. Kaltenbach¹, K. D. Kaspar, Th. Neunteufl, S. Papai, M. Schillinger, H. Schuchlenz, H. Wallner, H. Zwick, H. Ulmer¹

Kurzfassung: Basierend auf den Methoden des ANCALAR wurden die Herzkatheter-Zahlen des Jahres 2020 mit jenen des Jahres 2019 und der Vorjahre verglichen. Infolge der geänderten Situation während der COVID-19-Pandemie 2020 nahmen in den 12 freiwillig teilnehmenden Zentren die diagnostischen Koronarangiographien (–8,2 %; $p < 0,001$), alle perkutanen koronaren (PCI) Eingriffe (–10,0 %; $p < 0,001$), inklusive der akuten PCI (–12,5 %; $p < 0,001$) und inklusive der PCI im Infarkt (STEMI-PCI; –2,0 %; $p = 0,6$; n. s.) erstmals ab. Auch die linksventrikulären Angiographien, Rechtsherzkatheter, Myokardbiopsien, PCI bei chronisch totaler Okklusion (CTO), Gerinnselentferner, Rotablator, sowie die elektrophysiologische Diagnostik und Therapie nahmen 2020 ab. Hingegen nahmen der perkutane Aortenklappenersatz (TAVI), Mitral-Clipping und Defektverschlüsse im Katheterlabor wie in den Vorjahren zu. Möglicherweise haben sich Patienten mit akuten oder subakuten Beschwerden weniger häufig in tertiären Zentren präsentiert oder haben Pandemie-bezogene Verschiebungen von initial elektiven Eingriffen zu einer späteren Präsentation als akutes Koronarsyndrom geführt. Diese für das Gesamtjahr

nicht zu erwartende und jetzt dokumentierte Entwicklung der Reduktion der Fälle muss weiter im Detail und in der Auswirkung untersucht werden.

Schlüsselwörter: ANCALAR, Perkutane Koronarintervention, PCI, Koronarangiographie, Österreich, COVID-19-Pandemie

Abstract: Data on Cardiac Catheterization during the COVID Pandemic-Year 2020 in Relation to Year 2019 (Austrian ANCALAR-Registry). Using methods on cardiac catheterization from ANCALAR we compared data from year 2020 to data from 2019 and previous years by conducting a late breaking survey. 12 centres voluntarily provided data for comparative analyses. During the COVID-19 pandemic in 2020 cardiac catheterization procedures decreased markedly and for the first time. The rate of diagnostic coronary angiographic procedures (CAG) declined by –8.2 % ($p < 0.001$), total acute plus non-acute PCI by –10.0 % ($p < 0.001$), interventions for acute PCI declined by –12.5 % ($p < 0.001$) and STEMI-PCI declined by –2.0 % ($p = 0.6$). Data scattering concerning urban or rural areas, concerning

private or public institutions was present but not causative. Moreover left ventricular angiography, right heart catheterization, myocardial biopsies, PCI for chronic total occlusions (CTO), clot catcher, and rotablator procedures, as well as electrophysiologic diagnostics and therapies (ablations) decreased. On the other hand percutaneous aortic valve implantation (TAVI), Mitral-Clipping and defect closures within CathLabs increased in 2020. It is possible that patients suffering from acute or subacute symptoms presented less frequently in tertiary centres or that pandemic-related delays for elective procedures have led to later presentations as acute coronary syndromes. This trend of mostly declining cardiac procedures in catheterization laboratories for the whole year was not expected and studies on details and on future clinical impact are warranted. **J Kardiologie 2021; 28 (5–6): 166–72.**

Key words: Austrian National Catheterization Laboratory Registry, ANCALAR, Percutaneous Coronary Intervention, PCI, Coronary Angiography, CAG, Cardiology, Austria, COVID-19 pandemic

■ Einleitung

Die SARS-2-Covid-19-Pandemie ist seit dem Jahr 2020 weltweit zum führenden Diskussionsthema in der medizinischen Literatur geworden [1] und die noch offenen Fragen werden unsere Zukunft bestimmen [2]. Kardiologische Patienten sind speziell und im Bereich des Herzkatheterismus spezifisch betroffen [3, 4]. Ende März 2020 haben wir erste Vergleiche gegenüber März 2019 für Österreich veröffentlicht [5], jetzt liegen die Daten des gesamten Berichtsjahres 2020 aus mehr Zentren mit mehr Parametern vor. Basierend auf den Methoden und Erfahrungen der Versorgungsforschung und Qualitätsvorsorge im Austrian National Catheterization Laboratory Registry (ANCALAR) haben wir robuste Herzkatheter- und Interventionszahlen für das Gesamtjahr 2020 vorliegen und mit den flächendeckenden Daten der Vorjahre verglichen [6, 7]. Es handelt sich ausschließlich um Herzkathetereingriffsdaten.

Eingelangt und angenommen am 13. April 2021; Pre-Publishing Online: 21. April 2021

¹Aus dem Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie der Medizinischen Universität Innsbruck

Affiliationen der Koautoren aus der ANCALAR-Gruppe siehe Addendum I

Korrespondenzadresse: tit.ao. Univ.-Prof. Dr. med. Volker Mühlberger, FESC; Ordination, Innrain 46, A-6020 Innsbruck; E-Mail: volker.muehlberger@i-med.ac.at

■ Methodik

Es wurden alle österreichischen Herzkatheterlabore persönlich eingeladen, die aktuellen Zahlen zu melden. Es handelt sich nicht um Inzidenzen aus einer Notaufnahme und nicht um Fallzahlen einer Ambulanz. Aus 12 Herzkatheterlaboren erfolgten innerhalb einer Deadline bis 15.03.2021 valide Rückmeldungen für 2020. Als Basis wurde der Fragebogen des ANCALAR (https://iik.i-med.ac.at/files/2020/Monit_2020.pdf) mit Schwerpunkt auf rasche Rückmeldung verwendet. Die angewandte detaillierte Methodik ist jahrelang bewährt und publiziert [6, 7] und unter <https://iik.i-med.ac.at/index.php> ersichtlich. Die jährlich üblichen Plausibilitätstests wurden herangezogen, um die vorliegenden ANCALAR-Zahlen der Vorjahre mit den jetzt neu gemeldeten Daten in Relation zu setzen. Allenfalls resultierende Unklarheiten wurden mittels E-Mailverkehr oder nach telefonischer Rücksprache mit den Datenverantwortlichen (Addendum I) beseitigt. Das Manuskript wurde dreimal allen Teilnehmern zur Korrektur zugesandt, danach erfolgte die von allen Autoren akzeptierte Finalisierung.

■ Statistische Methoden

Die jeweiligen prozentuellen Änderungen der Anzahl der durchgeführten Herzkathetereingriffe im Krisenjahr 2020 im Vergleich zum Referenzjahr 2019 werden in einem Balkendiagramm dargestellt.

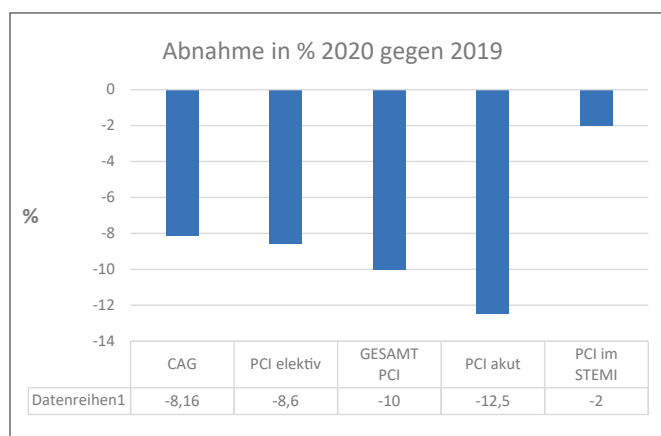


Abbildung 1: Vergleich ausgewählter Herzkatheter-Zahlen 2020 versus 2019.

Figure 1. Percentage of reduction in coronary angiography (CAG), elective PCI, total PCI, acute PCI and PCI for STEMI. Comparing full year 2020 to full year 2019 in n = 12 Austrian CathLabs.

gramm grafisch dargestellt (Abb. 1–5). Es werden jene n = 12 Zentren analysiert, welche frühzeitig für beide Jahre komplett gemeldet haben (Tab. 1). Der Vergleich der Inzidenzen für Koronarangiographien und PCI-Prozeduren wurde mittels einer Poisson-Regression durchgeführt. Man erhält die Signifikanz des Vergleichs und die Inzidenzraten + 95 % Konfidenzintervalle. Die berechneten Inzidenzraten zeigen die absolute und die prozentuelle Änderung von 2020 im Vergleich zu 2019 und p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant angenommen (Addendum II).

Ergebnisse

Im Jahr 2020 waren 32 Herzkatheterlabore in Österreich aktiv und 12 Zentren davon antworteten 2021 frühzeitig für das Berichtsjahr 2020. Zum Zeitpunkt der Finalisierung dieses Manuskriptes ist die Rückmelderate auf n = 27.612 Koronarangiographien aus 18 Zentren (Addendum I) angestiegen und der Rückgang der Herzkatheter-Zahlen bestätigt, z. B. bei Koronarangiographie (CAG) –8,5 %. Diese und weitere Meldungen nach der Deadline werden in einer abschließenden Analyse im Laufe des Jahres veröffentlicht werden.

Nach Jahrzehnten der jährlichen Zunahme praktisch aller Leistungszahlen [6, 7] kommt es im Jahr 2020 erstmals zu einem signifikanten Rückgang. Ursache ist ohne Zweifel die Pandemie und die Rückgänge sind großteils substantiell und relevant. Die Tabellen 1 und 2 und Addendum II illustrieren die Rückgänge.

Während des Gesamtjahres 2020 versus 2019 ist der Rückgang für die akute perkutane koronare Intervention (PCI) mit –12,5 % hochsignifikant und fast so groß wie während des Lockdowns im März 2020 versus März 2019 mit damals –13,7 % (Tab. 2).

Dieser deutliche Rückgang 2020 steht im abrupten Kontrast zur deutlichen Zunahme der Herzkatheter-Zahlen von 2018 auf 2019 und in allen Jahrzehnten davor seit Beginn der Aufzeichnungen [6, 7]. Im Berichtsjahr 2020 handelt es sich um eine Abnahme bei diagnostischer Koronarangiographie (–8,2 %; p < 0,001), bei therapeutischen Eingriffen für PCI-

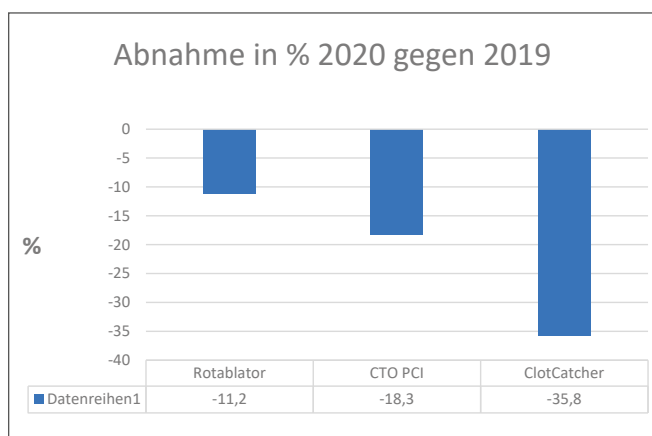


Abbildung 2: Vergleich spezieller PCI-Techniken 2020 versus 2019.

Figure 2. Percentage of reduction in PCI with rotablator, PCI for chronic total occlusion and PCI using clot catcher. Comparing full year 2020 to full year 2019 in n = 12 Austrian CathLabs.

Tabelle 1: Vergleich wichtiger Herzkatheter-Zahlen in Österreich im Jahr 2020 in n = 12 frühzeitig rückmeldenden Zentren gegenüber diesen Zentren im Jahr 2019.

Table 1. Comparing key data from (n = 12) early reporting Austrian Cardiac Catheterization Laboratories (full year 2020 to full year 2019)

Total number (12 centres)	2019	2020
Coronary Angiography (CAG)	21604	19840 (p < 0.001)
PCI total	9032	8133 (p < 0.001)
PCI acute	3164	2768 (p < 0.001)
PCI for CTO	345	282
PCI with clot catcher	207	133
Right Heart Catheterization	369	297
Myocardial Biopsy	59	28
Electrophysiologic Ablation	1403	1307
TAVI*	249	276
MitralClipping	27	45
Defect Closure	64	70

*Percutaneous Aortic Valve Implantation

gesamt (–10,0 %; p < 0,001), bei PCI-akut (–12,5 %; p < 0,001), inklusive bei Eingriffen im ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI-PCI; –2,0 %; p = 0,06; n. s.) und bei nicht-akuter PCI (–8,6 %) (Abb. 1). Es gab in einzelnen Herzkatheterlaboren auch eine Steigerung 2020 gegenüber 2019, die teils einer geänderten Organisation oder einer Änderung des Einzugsgebietes geschuldet war (Addendum II). Wichtig ist der Hinweis, dass im Jahr 2020 die akute PCI signifikant und auch stärker abnahm als die elektive PCI (Abb. 1).

Das aktuell ermittelte Verhältnis PCI/CAG berechnet sich für das Jahr 2020 auf 41,0 % gegenüber 41,8 % im Vorjahr 2019 (Abb. 6). Während flächendeckend in den Jahren seit 2014

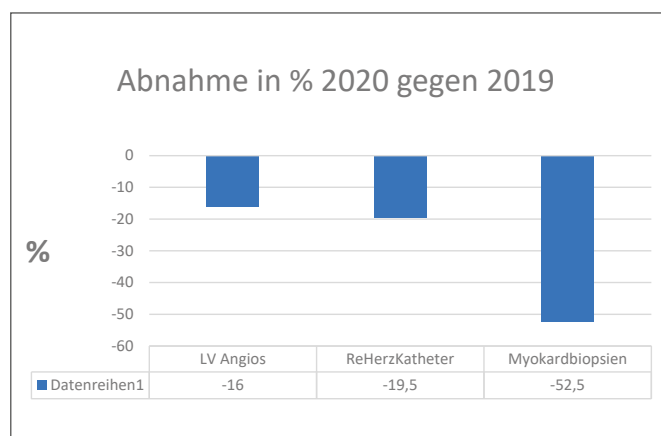


Abbildung 3: Vergleich spezieller diagnostischer Techniken 2020 versus 2019.

Figure 3. Percentage of reduction in left ventricular angiography, right heart catheterization and myocardial biopsies. Comparing full year 2020 to full year 2019 in n = 12 Austrian CathLabs.

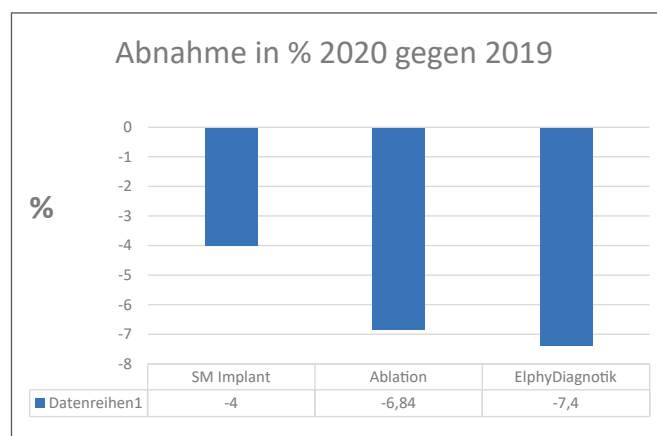


Abbildung 4: Vergleich elektrophysiologischer Zahlen 2020 versus 2019

Figure 4. Percentage of reduction in pacemaker implantations, electrophysiologic ablation and diagnostics. Comparing full year 2020 to full year 2019 in n = 12 Austrian CathLabs.

Tabelle 2: Relativer Rückgang (%) ausgewählter Herzkatheter-Zahlen* in Österreich im Vergleich März 2020 [5] versus Gesamtjahr 2020.

Table 2. Relative Decrease (%) in selected Cardiac Catheterization Data* in Austria comparing March 2020 [5] to full year 2020.

Rückgang (%)	März 2020– März 2019 [5]	Gesamtjahr 2020– Gesamtjahr 2019
Coronary Angiography (CAG)	–26,6	–8,2
PCI non-acute (elective)	–29,1	–8,6
PCI total	–22,0	–10,0
PCI acute	–13,7	–12,5
PCI for STEMI	–17,6	–2,0

*PCI non-acute (elective) + PCI acute = PCI total; PCI for STEMI is a subgroup within PCI acute

bis 2018 das Verhältnis PCI/CAG zwischen 40,2 und 43,8 % schwankte, betrug 2019 das Verhältnis PCI/CAG flächendeckend 43,0 % [7]. Die aktuell untersuchte Gruppe der Katheterlabore entspricht bezüglich PCI/CAG-Relation weitgehend den Jahren davor bei flächendeckender Analyse. Ein hoher Prozentsatz von PCI pro CAG bedeutet eine hohe therapeutische Ausbeute oder auch eine Zurückhaltung in der invasiven Diagnostik (Abb. 6).

Die verzögerte Behandlung akut oder subakut verschobener Eingriffe kann auch einen Anstieg der Mortalität außerhalb der Pandemiewellen zur Folge haben. Wir sahen im Gesamtjahr 2020 einen Anstieg der Mortalität bei PCI-gesamt (von 0,44 auf 0,68 %), bei PCI-akut (von 1,1 auf 1,7 %) und bei PCI bei Myokardinfarkt im Schock (von 20,5 auf 36,7 %). Diese Zahlen, zwar mit Bezug auf den Nenner [8], sind mit Vorsicht zu interpretieren (retrospektive Taxierung, inkomplette Meldungen und geringe Fallzahlen). Innerhalb der Gesamtjahre 2016–2019 betrug bei n = 20 bis 33 meldenden Zentren damals die Mortalität bei PCI bei Myokardinfarkt im Schock zwischen 25,1 und 34,7 % (Tab. 3).

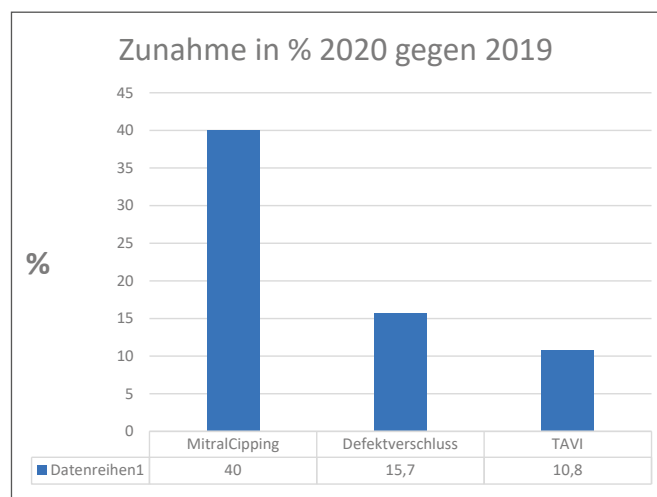


Abbildung 5: Vergleich therapeutischer Eingriffe bei struktureller Herzkrankheit 2020 versus 2019.

Figure 5. Percentage of increase in MitralClipping, defect closure and trans arterial valve implantation. Comparing full year 2020 to full year 2019 in n = 12 Austrian CathLabs.

STEMI-PCIs waren im Gesamtjahr 2020 nicht signifikant rückgängig (Abb. 1, Tab. 2) und der Anteil von STEMI-PCI bezogen auf die Gruppe der gesamten akuten plus elektiven PCI war vom Jahr 2019 versus 2020 von 14,7 % auf 16,0 % angestiegen (Abb. 7). In den Vorjahren betrug dieser Wert bezogen auf den Jahresnenner zwischen 16,3 bis 20,0 % (Abb. 7, Tab. 3).

Anders verhält es sich mit der Gesamtgruppe aller akuten PCIs. Diese waren im Gesamtjahr (Tab. 1 und 2) signifikant und fast gleich stark zurückgegangen wie im Lockdownmonat März. Anteilsmäßig waren die akuten PCI bezogen auf die gesamten PCI im Jahr 2020 mit 34,0 % erstmals zurückgegangen (35,0 % im Jahr 2019). In den Vorjahren betrug dieser Wert flächendeckend zwischen 35,9 bis 41,3 % [7], was unterstreicht, wie die Gesamtgruppe aller akuten PCIs im gesamten Pandemiejahr 2020 substantiell und relevant zurückging (Tab. 3).

Bezieht man die aktuellen Absolutzahlen auf den Jahresnenner [8], ergeben sich weitere Vergleichsmöglichkeiten mit dem langjährigen Schnitt (Tab. 3).

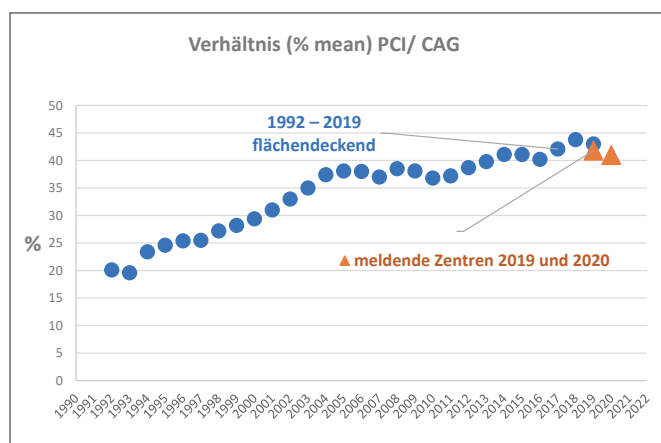


Abbildung 6: Verhältniss PCI / CAG 1992–2019 in Österreich flächendeckend [7] und im Jahr 2019 und 2020 für n = 12 identische Zentren berechnet.

Figure 6. Percentage of PCI per coronary angiography (PCI/CAG) nationwide [7] during 1992–2019 and comparing full year 2020 to full year 2019 in n = 12 Austrian CathLabs.

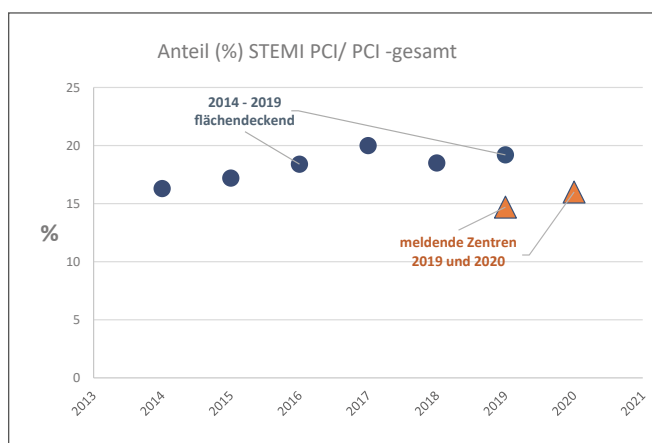


Abbildung 7: Verhältniss STEMI-PCI/Gesamt-PCI in den Jahren 2014–2019 in Österreich flächendeckend [7] und im Jahr 2019 und 2020 für n = 12 identische Zentren berechnet.

Figure 7. Percentage of STEMI PCI per total PCI (%) nationwide (7) during 2014–2019 and comparing full year 2020 to full year 2019 in n = 12 Austrian CathLabs.

Im Detail zeigten einzelne Zentren (Addendum II) für das Gesamtjahr 2020 versus 2019 ganz individuelle Unterschiede abweichend von den Ergebnissen der Gesamtgruppe (Tab. 1–3 und Abb. 1–7):

1) KHK akut (Abb. 1): Die Anzahl der akuten PCI bzw. der STEMI-PCI war abnehmend bzw. gab es vereinzelt auch eine Steigerung 2020 gegenüber 2019 (Addendum II). Die Mortalität bei PCI beim Infarkt im Schock war nur in einem Zentrum abnehmend, bei sonst zunehmenden Zahlen.

2) KHK elektiv (Abb. 1 und 2): Die Anzahl der CAG bzw. der Gesamt-PCI war nur in jeweils einem Zentrum deutlich zunehmend (Addendum II). Bei CTO, Rotablator und Gerinn-

selentferner sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Häusern zu sehen, bei CTO-Abnahme in allen Zentren und bei Rotablator oder Gerinnselentferner vereinzelte Zunahmen der Fälle.

3) Bei Rechtsherzkatheter, LV-Angio und Myokardbiopsien (Abb. 3) besteht in keinem der Zentren eine Zunahme.

4) Bei Elektrophysiologie (Abb. 4) besteht eine Zunahme nur in einem Zentrum, bei Ablation Zunahme auch in weiteren Zentren, aber gesamt überwiegt die Abnahme. Bei Leadless-Pacemaker überwiegen die Zentren mit Zunahme, bei Schrittmacher-Implantationen gesamt findet sich kein Zentrum mit Zunahme. Bei elektrophysiologischer Diagnostik (EPS) und

Tabelle 3: Indikatoren (relative Prozentsätze %) berechnet nur aus Daten der meldenden österreichischen Katheterlabore (n). Jährlicher Bezug des Zählers auf den Nenner (%) 2016–2019 flächendeckend [7] und 2020 aus n = 12 Zentren

Table 3. Indicators (relative percentage %) constructed [7] on Data only from reporting Austrian Cardiac Catheterization Laboratories (n) 2016–2019, and annual numerator referring to denominator (%) during 2020 concerning n = 12 reporting centres.

Year	2016	2017	2018	2019	2020
Intracoronary diagnostics but without therapy	12.8 (29)	11.9 (27)	10.6 (29) ↓	13.6 (24) ↑	13.6 (9)
PCI acute/PCI	37.7 (34)	40.1 (34) ↑	41.0 (33)	41.3 (32)	34.0 (12) ↓
STEMI PCI / PCI	18.4 (33)	20.0 (33) ↑	18.5 (33) ↓	19.2 (32) ↑	16.0 (12) ↓
Diagnostic angiography with radial puncture/CAG	56.1 (34)	62.0 (33)	64.8 (33) ↑	73.6 (31) ↑	72.2 (12)
Crossover to femoral in diagnostic angiography with radial puncture	7.0 (24)	6.4 (27) ↓	5.8 (26) ↓	5.7 (28)	5.8 (10)
PCI ad hoc during diagnostic angiography/PCI	77.4 (31)	75.0 (31) ↓	72.6 (31) ↓	75.5 (29) ↑	69.4 (11) ↓
PCI in bifurcation of large vessels	11.4 (26)	12.4 (23) ↑	10.5 (24) ↓	10.1 (21)	15.5 (10) ↑
Left main stent	3.2 (30)	3.3 (28)	3.9 (31) ↑	3.7 (27)	4.2 (10) ↑
Multivessel PCI in one session	19.9 (33)	20.8 (30) ↑	22.1 (31) ↑	22.5 (29)	25.1 (11) ↑
Mortality due to cardiogenic shock PCI	28.9 (33)	34.7 (20)	34.4 (26)	25.1 (25)	36.7 (12) ↑
Myocardial infarction post elective PCI	1.4 (29)	0.98 (26)	1.0 (26)	0.98 (21)	0.95 (9)

% = Percentage within the Cath Labs providing data; (n) = Number of Cath Labs providing data, total Cath Labs 2016–2017 total n = 34 and 2018 total n = 33 and 2019 total n = 32 since one Lab was not reporting at all for 2019; 2020 total n = 12. Striking changes from the year before are indicated with directional arrows ↑ (increase) ↓ (decrease).

Therapie (Ablation) stieg die Verhältniszahl Ablation/EPS, also die therapeutische Ausbeute, im Jahr 2020 auf 93,3 % (von 92,3 % 2019) und bewegte sich im langjährigen Schnitt aller Zentren seit 2016 von damals zwischen 88,3 (2019) bis 93,2 % [7].

5) Bei Therapie struktureller Herzkrankheiten, also bei Mitral-Clipping, perkutanem Aortenklappenersatz (TAVI) oder Defektverschluss findet sich in keinem Zentrum eine Abnahme, nur eine allgemeine Zunahme 2020 versus 2019 (Abb. 5).

Die traditionelle Analyse über „Ausreißer und Sicherheits-signale“ bestätigt, dass infolge der Pandemie das ganze Jahr 2020 ein Ausreißer ist. Besonders wirkt sich eine Fallreduktion auch auf die Case Load einzelner Ärzte aus. Im Jahr 2019 meldete man uns 235 CAG pro Arzt und 98 PCI pro Arzt [7]. Dem stehen im Jahr 2020 nur mehr 194 CAG pro Arzt und 80 PCI pro Arzt gegenüber. Die Meldung der persönlichen Case Load ist ein gern gesehener Schwerpunkt der Qualitätsvorsorge im ANCALAR [7]: https://iik.i-med.ac.at/files/2020/Monit_2020.pdf (Blatt B). Zu beachten ist im internationalen Vergleich die Tatsache, dass in Österreich die Meldung aller Ausbildungsärzte und auch Mehrfachmeldungen bei multiplen Arbeitsstellen obligat sind.

■ Diskussion

Die ANCALAR-Daten betreffen ausschließlich Patienten nach einer Herzkatheteruntersuchung. Mit den ANCALAR-Daten des gesamten Berichtsjahres 2020 gegenüber 2019 können wir die Auswirkungen des Pandemiejahres auf den Herzkatheterismus in Österreich innerhalb einer repräsentativen Gruppe analysieren und Ergebnisse zeitgerecht präsentieren. Während im Zeitraum von 2018 auf 2019 die Zahlen in Österreich teils stärker als in den Vorjahren zunahmen (<https://iik.i-med.ac.at/index.php?param=2019>), kam es 2020 zu einer relevanten Abnahme der Zahlen.

Die meisten internationalen Berichte [3, 9] beziehen sich auf Daten ohne direkten Bezug auf eine Herzkatheteruntersuchung und sind daher nur bedingt mit unseren Herzkathetereingriffsdaten vergleichbar. Herzkatheterlabore, wo die Patienten immer bereits vorgefiltert eintreffen, werden von externen Einflüssen weniger beeinflusst als Notaufnahmen und Intensivstationen [4].

Nach Ende des ersten Lockdowns [5] weist auch das Gesamtjahr 2020 deutliche Rückgänge in vielen Bereichen auf, wobei auch die in Österreich kaum vom Virus betroffenen Monate Januar und Februar und die Sommermonate außerhalb der Lockdowns in der Analyse für 2020 beinhaltet sind.

Hervorstechend ist die Abnahme unserer Herzkathetereingriffsdaten im Bereich der Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK), insbesondere die ganzjährig signifikante Reduktion akuter therapeutischer PCI-Eingriffe. Alle Zentren sind seit Jahren im ANCALAR aufgefordert, sich festzulegen, damit die Addition aus akuter PCI plus elektiver PCI die Summe der Gesamt-PCI ergibt und somit in diesem retrospektiven Register eine robuste Interpretation dieser Diagnosen etabliert ist [6].

Mehrfach international beschrieben ist, dass im Pandemiejahr Patienten mit akuten Beschwerden aus Angst vor Ansteckung die Spitäler gemieden haben. Es haben sich Patienten mit akuten oder subakuten Beschwerden weniger häufig in tertiären Zentren präsentiert, oder es haben Pandemie-bezogene Verschiebungen von initial elektiven Eingriffen zu einer späteren Präsentation als akutes Koronarsyndrom geführt.

Internationale Berichte belegen ein verbessertes Management im Verlauf des Jahres 2020 auch außerhalb der Herzkatheterlabore [9, 10, 11]. Der in unseren Herzkathetereingriffsdaten im COVID-Pandemiejahr 2020 versus Gesamtjahr 2019 geringere und nicht signifikante Rückgang der STEMI-PCI im Vergleich zum massiven Rückgang der Gesamt-PCI muss einem gewissen Kompensationsmechanismus außerhalb der Lockdown-Zeiten geschuldet sein (Tab. 2). Einen kompletten Ausgleich im Sinne von „nachgeholt“ STEMI-PCI außerhalb der Pandemiewellen sehen wir aber nicht.

Bei den privaten Häusern war allgemein der Rückgang unserer Herzkathetereingriffsdaten gering oder sogar eine Steigerung (auch bei Ablationen) im Gesamtjahr möglich. Da private Häuser weniger Akutfälle aufweisen, beeinflussen diese Zahlen unser Gesamtergebnis nur wenig in die Richtung, dass die akuten PCI stärker abnahmen als die elektiven PCI (Tab. 2). Die Fluktuationen im Bereich der STEMI-PCI hingegen werden durch die privaten Häuser infolge der niedrigen Inzidenz nicht beeinflusst.

Im März 2020 fragten wir uns, ob wir aus der Sicht von September 2020 dann vielleicht sagen werden müssen, dass es eine Übersterblichkeit nicht nur durch COVID, sondern mit COVID durch STEMI gab [5]. International gibt es 2021 viele aktuelle Statistiken zur Übersterblichkeit (<https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid>) und Berichte zum direkten oder indirekten Zusammenhang mit der Pandemie [3, 9]. Unsere Beobachtungen sprechen dafür, dass 2020 Patienten mit STEMI später ins Spital kamen, öfter Schockzeichen bzw. prähospital Reanimationen und öfter eine komplexe Koronaranatomie hatten.

In der Lombardei wurde am Beginn der ersten Welle für Patienten, die bereits mit SARS-CoV-2-infiziert waren, die Versorgungslandschaft sofort radikal verändert, um eine uneingeschränkte Behandlung im Falle eines akuten Myokardinfarktes/akuten Koronarsyndroms gleich zu Beginn der Pandemie zu ermöglichen [12] und auch in Österreich ist im Laufe des Jahres 2020 viel in diese Richtung geschehen. Aus einer Innsbrucker Studie geht hervor, dass weniger eine Änderung der „door to balloon time“ als die Zunahme der Prähospitalzeit während des ersten Lockdowns 2020 im Rahmen der akuten Koronarsyndrome schlagend war [13]. Unsere vorliegenden Daten des Gesamtjahres sprechen dafür, dass die österreichischen Katheterlabore in diesem Seuchensjahr 2020 ihr Bestes gegeben und das Möglichste getan haben, obwohl die komplexen koronaren Eingriffe bei Mehrgefäßerkrankung, im Hauptstamm oder in Bifurkationen sogar relativ zugenommen haben (Tab. 3).

Herzkathetereingriffsdaten im COVID-Pandemiejahr 2020 im Vergleich zu 2019 betreffen auch Diagnostik und Therapie außerhalb der KHK. Eine so drastische Abnahme der Myo-

kardiopsien oder die Abnahme auch im Bereich der Elektrophysiologie kann dadurch bedingt sein, dass viele Zentren den elektiven Betrieb in den Lockdown-Situationen (Mitte März bis Ende Mai, Oktober bis Dezember) einstellten und nur akute Fälle versorgten. Das wirkt sich auch über das Jahr aus.

Andererseits erfolgten im Bereich der Therapie der strukturellen Herzkrankheiten gleichzeitige Zunahmen bei TAVI, Mitralklappen-Clipping und Defektverschlüssen. Bezüglich der Steigerung der TAVI in unserer Studie (Abb. 5) ist die Vergleichbarkeit der internistischen Zahlen mit jenen der Vorjahre erschwert, seit die Hybrid-OPs in Österreich zunehmen. Die Heart Teams entscheiden in Zeiten limitierter Intensivbetten offensichtlich

eher zugunsten einer gut vorbereiteten perkutanen Methode als zu einer OP am offenen Thorax.

Es ist in Zeiten der zunehmenden Komplexität, zunehmender Mortalität und abnehmender Fallzahlen nachvollziehbar, dass die Motivation zur Datenmeldung sinkt und die Rückmeldequote auch in Deutschland und der Schweiz sank [7]. So war es schon in den 1990er-Jahren, als die erstmalige Erhebung der Mortalität die Bereitschaft zur freiwilligen Qualitätskontrolle beeinflusste [14]. Die statistische Bearbeitung der Herzkatheter-Zahlen der 2020er-Jahre verspricht, wieder bedeutsam zu werden und muss im Besonderen wieder der Qualitätsvorsorge dienen.

Literatur:

1. Morens DV, Daszak P, Taubenberger JK. Escaping pandora's box – another novel coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382: 1293–5.
2. Lee TH, Chen AH. Last-Mile logistics of covid vaccination – The role of health care organizations. *N Engl J Med* 2021; 384: 685–7.
3. Alfonso F, Gonzalo N, Rivero F, Escaned J. The year in cardiovascular medicine 2020: interventional cardiology. *Eur Heart J* 2021; 42: 985–1003.
4. Auer J, Huber K. COVID-19 – Kardiologische Aspekte. *J Kardiologie* 2020; 27: 152–5.
5. Mühlberger V, Berger R, Christ G, et al. Vergleich der Katheterzahlen für chronische Patienten und akutes Koronarsyndrom (STEMI/NSTEMI) im Zeitraum Anfang März bis Ende März 2020 in Relation zu den entsprechenden Zahlen aus dem Vergleichszeitraum des Vorjahres. *J Kardiologie* 2020; 27: 160–3.
6. Mühlberger V, Kaltenbach L, Bates K, et al. Results from the Austrian National Cardiac Catheterization Laboratory Registry (ANCLAR) 2012–2018. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 79–89.
7. Mühlberger V, Kaltenbach L, Bates K, et al. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2019 (mit Audit 2020). *J Kardiologie* 2021; 28: 22–7.
8. Gaye B, Fanidi A, Jouven X. Denominator matters in estimating COVID-19 mortality rates. *Eur Heart J* 2020; 41: 3500.
9. Marjion E, Karam N, Jouven X. Cardiac arrest occurrence during successive waves of the COVID-19 pandemic: direct and indirect consequences. *Eur Heart J* 2021; 42: 1107–9.
10. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, et al. EAPCI position statement on invasive management of acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J* 2020; 41: 1839–51.
11. Huber K, Goldstein P. Covid-19: implications for prehospital, emergency and hospital care in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 222–8.
12. Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical organizational issues for cardiologists in the COVID-19 Outbreak: A Frontline Experience From Milan, Italy. *Circulation* 2020; <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047070>
13. Reinstadler S, Reindl M, Lechner I, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on treatment delays in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132; (Suppl. 5): 178–9.
14. Maier W, Windecker S, Lablanche JM, et al. The European Registry of Cardiac Catheter Interventions 1996. *Eur Heart J* 2001; 22: 373–7.

■ ADDENDUM I: Österreichische Herzkatheter-Zentren aus der ANCLAR-Gruppe. Namen der meldenden Datenverantwortlichen für 2019 und 2020.

■ ADDENDUM I. Austrian Centres for Cardiac Catheterization (ANCLAR-group). Names of reporting data controllers for 2019 and 2020.

- 1) **Bruck an der Mur:** LKH, Hochsteiermark, Abteilung f. Innere Medizin
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerald Zenker, OA Dr. Klaus Kaspar
- 2) **Feldkirch:** Landeskrankenhaus, Innere Medizin I mit Kardiologie
Prim. Doz. Dr. Matthias Frick
- 3) **Graz:** LKH Graz II, Standort West; Department für Kardiologie und Intensivmedizin
PD Dr. Herwig Schuchlenz
- 4) **Klagenfurt:** Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Abt. für Innere Medizin und Kardiologie
Prim. PD Dr. Hannes Alber, EOÄ Dr. Kornelia Laubreiter bis 2017
- 5) **Krems:** Klinische Abteilung für Innere Medizin 1, Universitätsklinikum, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften
Prim. Univ. Prof. Dr. Thomas Neunteufl, OA Dr. Roland Zechner
- 6) **Lienz:** Bezirkskrankenhaus, Interne Abteilung
Prim. Dr. Drittan Keta, OA Dr. Hans-Jörg Zwick
- 7) **Linz:** Kepler Universitätsklinikum, Med Campus III, Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
Prim. Priv.-Doz. Dr. Clemens Steinwender, OA Dr. Michael Grund
- 8) **Mistelbach-Gänserndorf:** Landesklinikum, Innere Medizin I, Kardiologie
Prim. Prof. Dr. Thomas Gremmel, OA Dr. Herbert Horcicka
- 9) **Schwarzach im Pongau:** Kardinal Schwarzenberg'sches Klinikum, Interdisziplinäres Gefäßzentrum
Direktor OA Dr. Hubert Wallner
- 10) **Waidhofen/Ybbs:** Landesklinikum, Innere Medizin
Prim. Dr. Martin Gattermeier, OA Dr. Gerhard Bonner, OA Dr. Simon Papai
- 11) **Wien: Hanusch Krankenhaus,** 2. Med. Abteilung
Prim. Dr. Johann Sipötz, OA Dr. Michal Winkler, OA Dr. Thomas Chatsakos
- 12) **Wien: ITC Herzkatheter Josefstadt, Confraternität**
Dr. Gerhard Bonner
- 13) **Wien: Klinik Favoriten – WiGEV,** 5. Med./Kardiologie, I.R.K.K.
Univ.-Prof. Dr. Günter Christ
- 14) **Wien: Klinik Floridsdorf – WiGEV,** Abteilung für Kardiologie
Prim. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle Karth, OA Dr. Thomas Publig

- 15) **Wien: Klinik Ottakring** – WiGEV, Abteilung für Kardiologie
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber,
Doz. Dr. Alexander Geppert
- 16) **Wien: Krankenhaus Göttlicher Heiland, III. Interne**
 Abteilung
Prim. Dr. Martin Frömmel
- 17) **Wiener Neustadt:** Landeskrankenhaus; Innere Medizin –
 Kardiologie und Nephrologie
Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Xaver Roithinger,
Doz. Dr. Martin Haas
- 18) **Wiener Privatklinik**
Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger

■ ADDENDUM II (Zentrumsdaten und Poisson Regression)

Zentrum		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Summe alle Zentren
	Jahr													
CAG	2020	1750	3312	2177	1251	1369	1579	1276	1131	2577	431	1328	1659	19.840
	2019	1687	3683	2240	1527	1412	1666	1422	1131	2914	421	1629	1872	21.604
PCI- gesamt	2020	638	1278	868	448	580	731	798	456	1125	157	489	565	8133
	2019	635	1333	945	589	757	731	841	477	1379	124	573	648	9032
PCI- akut	2020	231	219	543	283	170	533	162	69	289	0	74	195	2768
	2019	209	175	451	322	248	481	145	205	621	0	71	236	3164
PCI im STEMI	2020	150	57	280	195	56	200	145	30	146	0	25	21	1305
	2019	150	46	215	215	68	262	145	36	151	0	29	15	1332

■ ADDENDUM II (Zentrumsdaten und Poisson Regression)

	Inzidenzrate	95%-CI	2020 vs. 2019	Signifikanz
CAG	0,918	0,901	0,936	p < 0,001
PCI gesamt	0,900	0,874	0,928	p < 0,001
PCI akut	0,875	0,831	0,921	p < 0,001
PCI im STEMI	0,980	0,908	1,057	p = 0,6

AROSUVA[®] plus Ezetimib

Rosuvastatin

Arosuva[®] plus Ezetimib
5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg
30 Stück; OP III



8

Varianten – für eine individuelle Lipidtherapie.

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

Arosuva[®] 5 · 10 · 20 · 40 mg

AROSUVA[®]
rosuvastatin



Arosuva[®] 5, 10, 20, 40 mg
28 Stück; OP II

 Gebro Pharma

Grenzen der Troponindiagnostik beim Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

M. Möckel, T. Gerhardt, F. Knebel

Aus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Arbeitsbereich Notfall/Akutmedizin und Klinik für Kardiologie

■ Epikrise

Ein 58-jähriger Patient stellt sich gegen 02.00 Uhr morgens selbstständig in der Notaufnahme vor, nachdem er am Vormittag des Vortages beim Spaziergehen zunächst in beiden Armen dumpfe Schmerzen verspürt hätte. Er hatte dies zunächst als aus dem Rücken kommend gewertet, da er unter chronisch-rezidivierenden Rückenschmerzen leidet und zuletzt etwa 1 Monat zuvor eine Wirbelsäulen-OP (LWK 2–5) bei Spinalkanalstenose erhalten hatte. Im Verlauf wären dann in Ruhe starke retrosternale Schmerzen ohne Ausstrahlung, die auf äußeren Druck auslösbar waren, hinzugekommen. Am Nachmittag zunächst spontane Besserung, abends dann erneute Verschlechterung und schließlich selbständige Vorstellung in der Notaufnahme, da er wegen der Schmerzen nicht schlafen konnte. Übelkeit, Erbrechen, Palpitationen, Kaltschweißigkeit, Husten, Stuhlveränderungen und Dysurie werden verneint. Herzerkrankungen wären bislang nicht bekannt.

An kardiovaskulären Risikofaktoren besteht eine Adipositas mit einem Body-mass-Index von 36 kg/m², Zigarettenrauchen (10 pack years), eine arterielle Hypertonie unter Medikation mit einem Kombinationspräparat aus 10 mg Amlodipin, 25 mg Hydrochlorothiazid und 320 mg Valsartan.

Sozialanamnestisch ist der Patient Gastronom und aktuell im Corona-Lockdown ohne Beschäftigung. Die Vitalparameter sind bei Aufnahme normal. Bei der körperlichen Untersuchung fällt neben der Adipositas auf, dass bei Angabe eines Druckgefühls im Sternalbereich diese Beschwerden durch manuellen Druck deutlich aggraviert werden und im Bereich der Augen Xanthelasmen als Hinweis auf eine Fettstoffwechselstörung bestehen. Die übrige Untersuchung ist unauffällig, insbesondere finden sich keine Ödeme oder Herzgeräusche und über den Lungen besteht Vesikuläratmen. Insgesamt wirkt der Patient nur mäßig beeinträchtigt und schläft, nachdem er

auf die Chest Pain Unit aufgenommen wurde, bis zum nächsten Morgen durch.

Das initiale EKG zeigt einen noch normfrequenten Sinusrhythmus (98/min) mit normalen Zeiten und diskreten ST-Senkungen < 0,1 mV in I, V₃–V₅, sowie ein präterminal negatives T in aVL (Abb. 1a, b).

In der initialen Blutentnahme fallen eine Hypokaliämie von 3,4 mmol/L, eine Hyperglykämie von 197 mg/dL und ein hs-Troponin T von 53 ng/L (N: < 14) auf. Somit besteht nach den Guidelines der ESC [1] ein „rule in“ mit hoher Wahrscheinlichkeit eines Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkts. Der Patient wird der Kategorie „hohes Risiko“ mit Indikation zur invasiven Koronarangiographie innerhalb von 24 Stunden zugeordnet. Es erfolgt eine kurzfristige Troponinverlaufskontrolle nach 2 Stunden. Hier fällt das hs-Troponin geringfügig auf 51 ng/L ab und scheint damit die Einschätzung zu bestätigen. Ein erst im Nachhinein aus der ersten Blutprobe bestimmtes Copeptin ist mit 25,93 pmol/L (N: < 10) deutlich erhöht (siehe Diskussion). Der Patient erhält eine Infusion mit Zusatz von 40 mmol Kalium, 1 g Novaminsulfon gegen die Schmerzen, 40 mg Pantoprazol als Magenschutz und 300 mg Acetylsalicylsäure *per os* sowie einen Bolus von 5000 IE Heparin i.v. Zu diesem Zeitpunkt besteht beim ärztlichen Nachtdienst Unsicherheit in der Einschätzung des erhöhten, aber nicht dynamischen Troponins. Der Patient ist kardiopulmonal stabil und meldet sich bis zum Morgen nicht.

In der darauf folgenden EKG-Kontrolle zeigen sich präterminal negative T-Wellen in I und aVL, V₅–V₆ (Abb. 2a, b).

Es wird entschieden, die invasive Koronarangiographie sobald wie möglich durchzuführen. Es erfolgt eine Point-of-Care PCR auf SARS-CoV-2 und Influenza A/B, die negative Ergebnisse erbringt. Aus der morgendlichen Blutentnahme wird jetzt ein geringer Troponinanstieg auf 147 ng/L vermerkt.

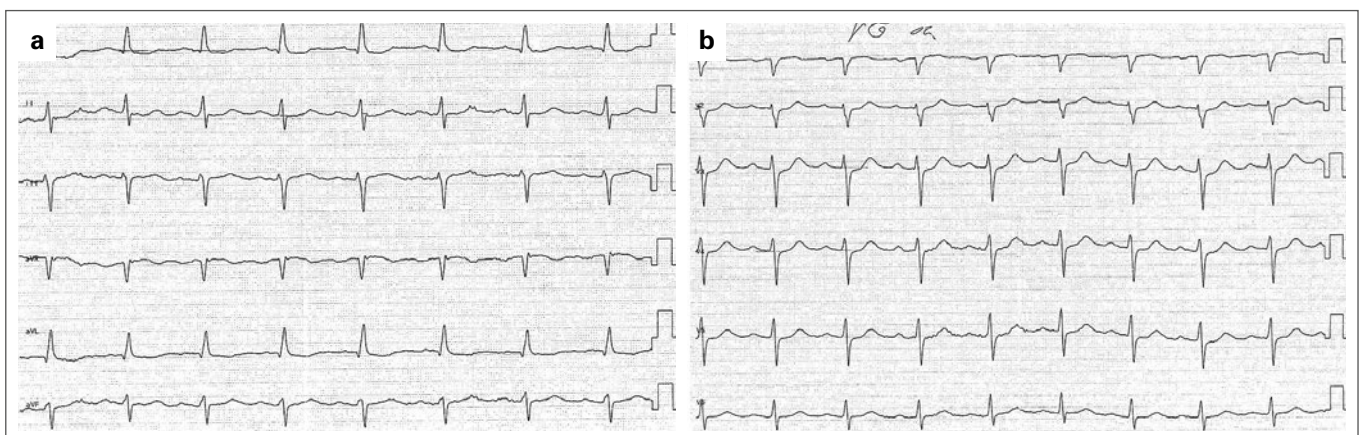


Abbildung 1: 12-Kanal-EKG bei Aufnahme, Extremitätenableitungen (a) und Brustwandableitungen (b).

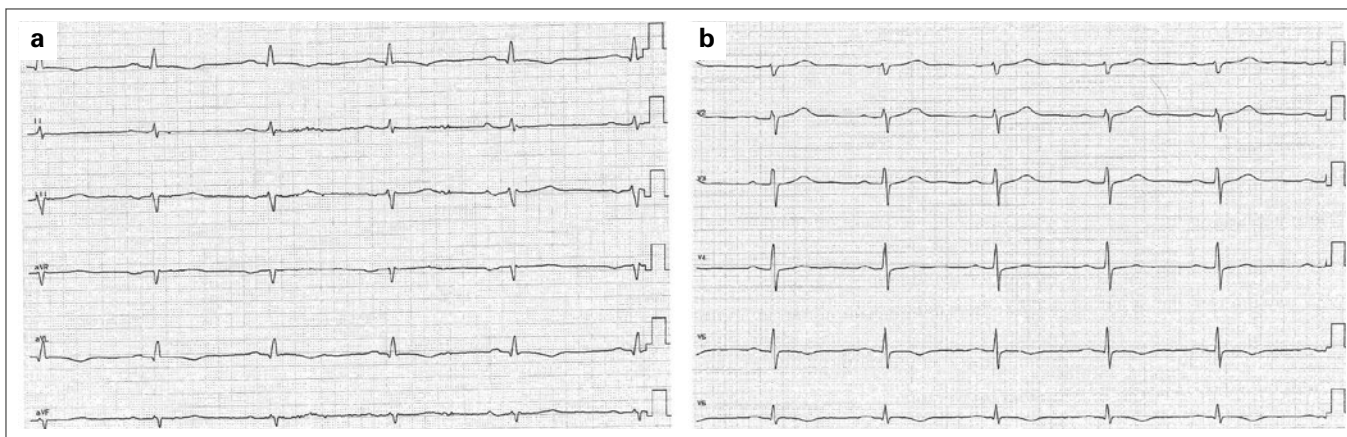


Abbildung 2: 12-Kanal-EKG im Verlauf nach 4,5 Stunden. Extremitätenableitungen (a) und Brustwandableitungen (b).

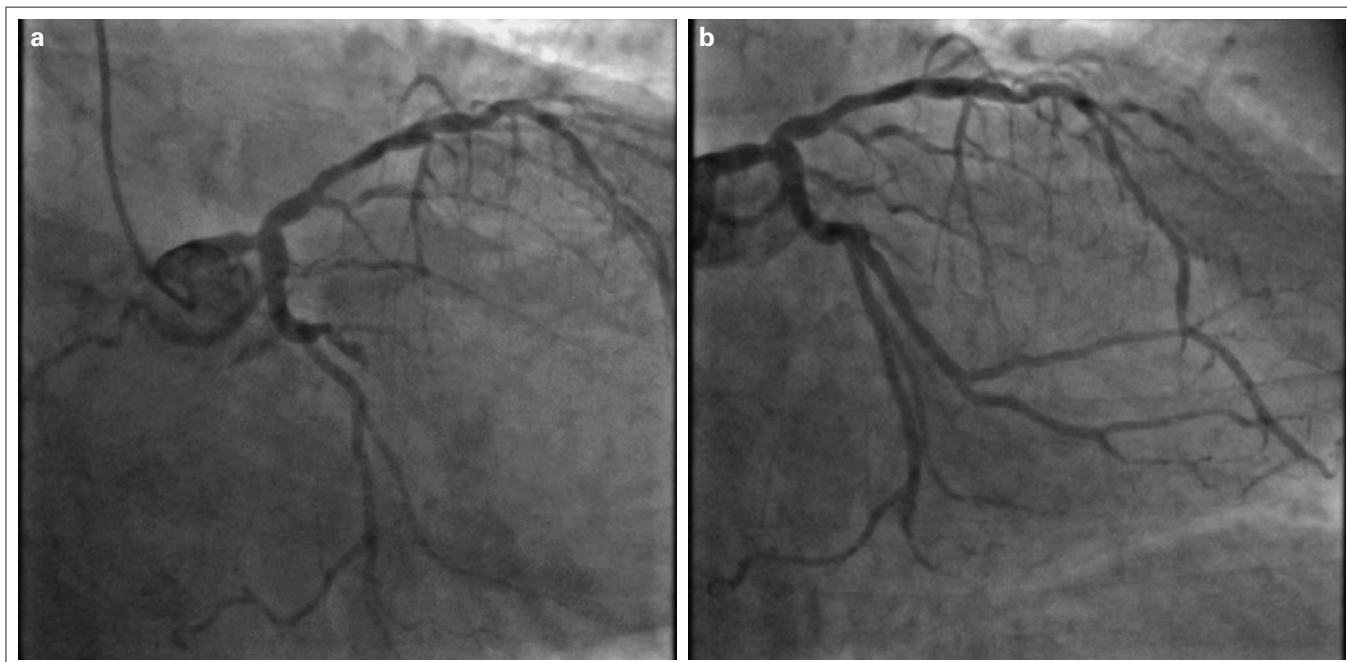


Abbildung 3: Koronarangiographie der linken Kranzarterie mit (a) Diagnostik des Verschlusses eines großen Marginalastes der LCX, (b) nach erfolgreicher Rekanalisation und Stentimplantation.

Etwa 9 Stunden nach Eintreffen des Patienten beginnt die Koronarangiographie über einen 6F-Zugang rechts radial. Hier zeigt sich eine koronare 2-Gefäßerkrankung mit langstreckigen Veränderungen in der distalen LAD, fokal bis 50 %-Stenose und ein Verschluss des dominierenden ersten Marginalastes der LCX (Abb. 3a).

Die RCA weist keine höhergradigen Stenosierungen auf. Zwölf Minuten nach Beginn der Koronarangiographie erfolgt die problemlose Drahtpassage des verschlossenen Gefäßes mit einem „Balance Middleweight Universal Guide Wire“ (BMW, Abbott Vascular). Nach Drahtpassage ist das Gefäß mit eingeschränktem Fluss offen und wird primär mit einem 2,5/12 mm Sirolimus-eluting-Stent (Supraflex Cruz; 16 bar Implantationsdruck) versorgt. Anschließend besteht ein exzellentes Primärergebnis ohne Reststenose mit normalem Fluss (Abb. 3b). Noch im Katheterlabor wird die Loading-Dosis von 180 mg Ticagrelor als Schmelztablette verabreicht.

Der Patient wird im Verlauf auf die kardiologische Intensivstation verlegt und klagt dort unter hypertensiven Blutdruckwer-

ten von 180/100 mmHg noch über mäßige Angina pectoris, die unter Blutdrucksenkung vollständig rückläufig ist. Die erst jetzt durchgeführte Echokardiographie zeigt eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (Septum und Hinterwand 14 mm) und eine visuell schwierig erkennbare laterale Hypokinesie bei erhaltener LV-Funktion mit einer Ejektionsfraktion von 49 %. Die Analyse im Speckle-Tracking bringt die Kinetikstörung eindeutig zu Tage (Abb. 4).

Im weiteren Verlauf kommt es zu einem ausgeprägten Troponinanstieg mit einem Maximum von 18.107 ng/L etwa 90 min nach Reperfusion (Abb. 5).

Der weitere Verlauf ist unkompliziert. Im Labor bestätigt sich die Fettstoffwechselstörung mit einem Gesamtcholesterin von 217 mg/dL und einem LDL von 158 mg/dL. Die Therapie mit einem CSE-Hemmer wird eingeleitet.

Der Patient wird am 3. Tag nach Aufnahme nach Hause entlassen. Seine Entlassungsmedikation besteht in der Fortsetzung der antihypertensiven Therapie (siehe oben), ASS 100 mg

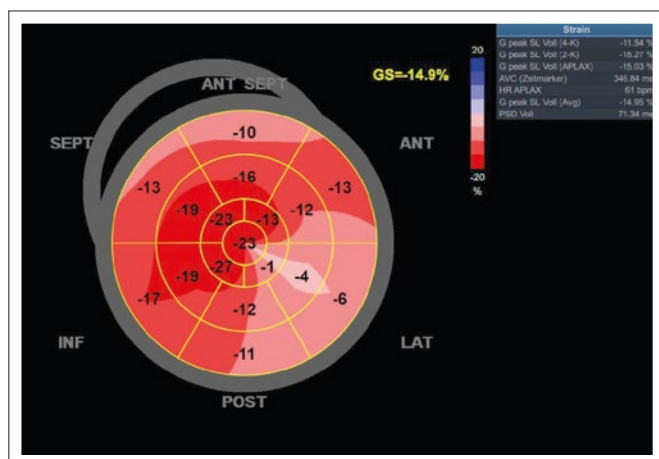


Abbildung 4: Echokardiographie. Darstellung der longitudinalen Kontraktilität mittels Speckle-Tracking. Zu erkennen ist eine systolische Funktionseinschränkung in den postero-lateralen Segmenten des linken Ventrikels.

1-0-0, Ticagrelor 90 mg 1-0-1, Atorvastatin 40 mg 0-0-1 und Pantoprazol 40 mg 1-0-0.

Diskussion

Bei dem vorgestellten Fall handelt es sich um einen akuten NSTEMI bei Verschluss eines großen Marginalastes des LCX, dessen primäre klinische Einschätzung eine Herausforderung darstellt. Retrospektiv stellt sich die Frage, wie bei verschlossenem Gefäß eine höhere Dringlichkeit der interventionellen Versorgung (< 2 Stunden) hätte erreicht werden können.

Primäre klinische Einschätzung

Der Patient stellt sich mit einer typischen Klinik vor, bietet aber anamnestisch als alternative Erklärung seine chronischen Rückenschmerzen an. Da er als Patient bisher nie wesentlich Angina pectoris hatte, ist dies ein gängiges Phänomen, das den behandelnden Arzt irritieren kann. Dazu kommt dann das Phänomen, dass bei manuellem Druck auf den Thorax, Patienten sehr häufig angeben, dass dies die Schmerzen zumindest verstärkte. Eine Differenzierung des Schmerzcharakters gelingt den Patienten nicht immer. Daher müssen (1) Thoraxschmerzen in der Akutsituation immer als Angina pectoris gewertet

werden und (2) eindeutige, „auf manuellen Druck auslösbare“ Beschwerden, die auf eine muskulo-skelettale Ursache hindeuten könnten, nur unter Auslösung bestehen und sich nicht lediglich verstärken dürfen. Es ist bekannt, dass die klinische Einschätzung hier an Grenzen stößt [2]. Insofern bestanden hier anhaltende, wenn auch mäßige Beschwerden als ein klinischer Hinweis auf einen koronaren Gefäßverschluss. Darüber hinaus sollte die Schmerztherapie bei ausreichendem systolischen Blutdruck und zumindest differentialdiagnostischer Angina pectoris immer primär in der Gabe eines Nitrates und erst sekundär eines Analgetikums (hier Novaminsulfon) bestehen.

EKG-Interpretation

Der vorliegende Fall zeigt zwar keine ST-Hebungen, aber (1) ischämische EKG-Veränderungen im initialen EKG und (2) eine EKG-Dynamik. In solchen Fällen und insbesondere in der Kombination mit anhaltenden Beschwerden sollte immer ein 17-Kanal-EKG angefertigt werden (ergänzend V₇–V₉ und rV₃, rV₄). Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit hätten sich hier ST-Hebungen gezeigt.

Biomarkerdiagnostik

Dieser Fall zeigt eindrücklich, dass ein akuter Gefäßverschluss ohne Kollateralisierung zu einer deutlich verlangsamten Troponindynamik führt und aus dem kurzfristigen Verlauf nicht abgeleitet werden kann, ob ein Verschluss, ein nicht-okklusiver Thrombus oder eine andere Ursache der Troponinfreisetzung besteht.

Nach der Reperfusion kam es dann zu der in Abbildung 5 eindrucksvoll sichtbaren extremen Troponinausschwemmung mit gleichfalls steilem Abfall, der dann in die bekannte „Schulter“ bei Myokardinfarkt übergeht. Die ergänzende Bestimmung von CT-proVasopressin (Copeptin) [3–5] hätte bei deutlicher Erhöhung einen relevanten zusätzlichen Hinweis geliefert, dass es sich hier um einen akuten Gefäßverschluss handelt.

Echokardiographie

Bei unklaren Fällen bietet sich an, eine kurzfristige Echokardiographie durchzuführen. Die in Deutschland geltenden Standards für die Chest Pain Units, die auch in Österreich weitgehend anerkannt werden, verlangen die Verfügbarkeit einer transthorakalen Echokardiographie innerhalb von 30 min. Allerdings ist bekannt, dass die Echokardiographie vielerorts zu wenig genutzt wird – dies gilt insbesondere außerhalb der regulären Arbeitszeit. Eine „orientierende“ Echokardiographie sollte allerdings unbedingt vermieden werden, weil bei unserem Patienten die Wandbewegungsstörung leicht zu übersehen war, zumal bei Adipositas keine optimalen Schallbedingungen herrschten. Hier kann es helfen, die Mitarbeiter fokussiert in der Anwendung des Speckle-Trackings zu trainieren, das in unserem Fall ein eindeutiges Ergebnis (Abb. 4) ergab und Anlass zu einer nächtlichen Durchführung der invasiven Diagnostik gewesen wäre.

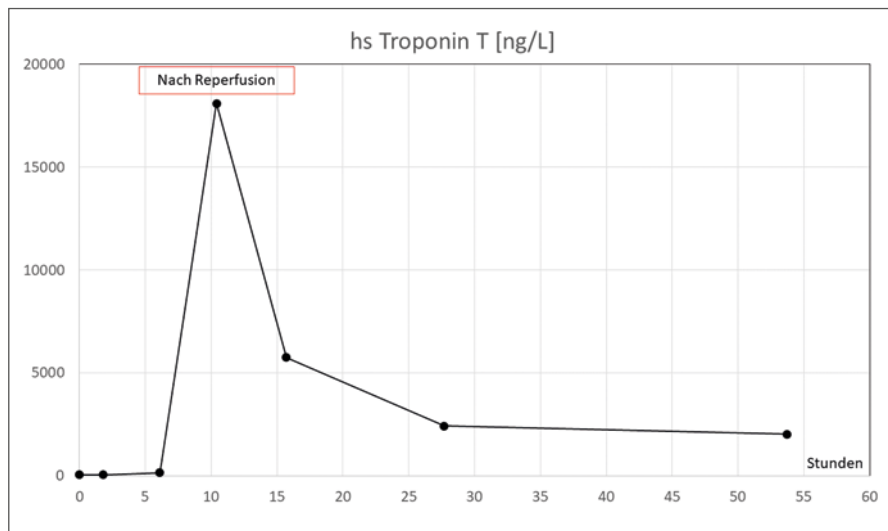


Abbildung 5: Verlauf des kardialen hs-Troponin T.

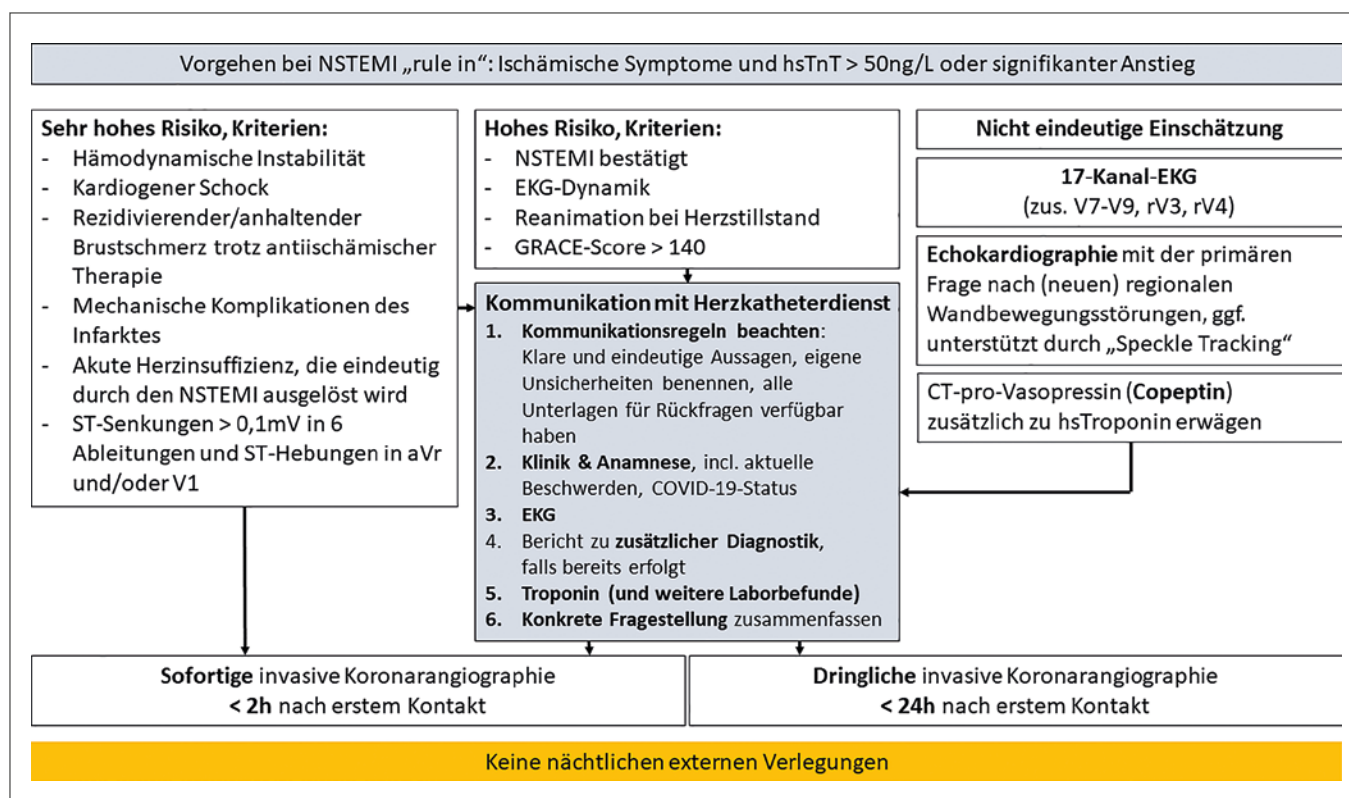


Abbildung 6: Zentrale Abbildung zum Vorgehen bei „rule-in“ eines NSTEMI unter Berücksichtigung der aktuellen Guidelines der ESC.
© M. Möckel

Interventionelle Versorgung

Die interventionelle Versorgung des Patienten war unkompliziert. Es wurde gemäß Guidelines primär ein radialer Zugang gewählt. Die Indikation zum primären Stenting ergibt sich aus einer sekundären Analyse von HORIZONS-AMI [6].

Weiterer klinischer Verlauf

Der weitere klinische Verlauf des Patienten war unkompliziert. Für die Prognose entscheidend ist jetzt die erfolgreiche Modifikation der Risikofaktoren.

■ Conclusio

Der vorliegende Fall zeigt eindrücklich die Herausforderungen bei einem akuten Myokardinfarkt mit einer führenden Pathologie im LCX-Stromgebiet, wobei ähnliche Konstellationen auch bei anderen Koronargefäßen (z. B. distaler LAD-Verschluss bei großen Diagonalästen) auftreten können. Es wird bestätigt, dass eine klinische Beurteilung, vollständige EKG-Diagnostik und frühe Echokardiographie sinnvoll und keinesfalls durch Troponinverläufe zu ersetzen sind. Die Ergänzung weiterer Biomarker wie Copeptin könnte sinnvoll sein.

Abbildung 6 fasst als zentrale Abbildung die praktische Umsetzung der ESC-Guidelines bezogen auf diesen Fall zusammen und soll den Ärzten, die nachts im Vordergrund tätig sind, die notwendigen Handlungsschritte erleichtern und eine Struktur zur Kommunikation mit dem interventionellen Kardiologen im Hintergrunddienst bieten.

Literatur:

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42: 1289–367.
2. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome? The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA 2015; 314: 1955–65.
3. Möckel M. One fits all hs troponin or more personalized dual markers strategies in the primary diagnostic assessment of patients with suspected acute coronary syndrome? Biomarkers 2020; 25: 611–2.
4. Giannitsis E, Blankenberg S, Christenson RH, et al. Critical appraisal of the 2020 ESC guideline recommendations on diagnosis and risk assessment in patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Clin Res Cardiol 2021; <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01821-2>
5. Giannitsis E, Huber K, Hamm CW, Möckel M. Instant rule-out of suspected non-ST-segment elevation myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T with Copeptin versus a single low high-sensitivity cardiac troponin T: findings from a large pooled individual data analysis on 10,329 patients. Clin Res Cardiol 2021; 110: 194–9.
6. Möckel M, Vollert J, Lansky AJ, et al. Comparison of direct stenting with conventional stent implantation in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2011; 108: 1697–703.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Möckel, FESC, FAHA
 Notfall- und Akutmedizin, Chest Pain Units
 Zentrale Notaufnahmen Campus Mitte und Virchow
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 D-10117 Berlin, Charitéplatz 1
 E-Mail: martin.moekel@charite.de

Gerinnungsaktive Therapie nach TAVI

G. Lamm

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

■ Ziel einer gerinnungsaktiven Therapie nach TAVI

Nach Abwägung von Blutungs- und Ischämierisiko Reduktion von:

- thromboembolischen zerebrovaskulären Ereignissen,
- subklinischen Klappensegelthrombosen mit Segelverdickung und/oder eingeschränkter Segelmobilität,
- klinisch manifesten Klappensegelthrombosen mit möglicher Auswirkung auf die Haltbarkeit der Transkatheterklappe.

■ Potentielle Thrombusgenese/ursächliche Zusammenhänge

Klappenbezogen

- Thrombogenität der Klappenprothese (bis dato unzureichende Datenlage hinsichtlich Bedeutung des Materials: Nitinol versus Kobalt-Chrom-Gerüst bzw. bovine versus porcine Klappensegel)
- Nicht endothelialisierte Anteile der Transkatheterklappe (in Analogie zu Koronarstents)
- Flussturbulenzen zwischen nativer Klappe und implantierter Prothese, vor allem bei Patienten-Prothesen-Mismatch
- Auswirkung des Crimpingprozesses mit möglichen Mikrotraumen bis dato unzureichend belegt

Patientenbezogen

- Ausgedehnte Atherosklerose
- Vorhofflimmern
- Thrombus im linken Herzohr

■ Blutungsursachen nach TAVI

Periprozedural

- Komplikationen des peripheren Gefäßzuganges
- Verletzung kardiovaskulärer Strukturen

> 30 Tage nach TAVI:

- Neurologische Ereignisse
- Gastrointestinale Blutungen

■ Guidelineempfehlungen zur gerinnungsaktiven Therapie nach TAVI

2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

- Patienten mit Indikation für orale Antikoagulation
 - Lebenslange orale Antikoagulation (IC-Empfehlung)
- Patienten ohne Indikation für orale Antikoagulation
 - duale Plättchenhemmung für 3–6 Monate und anschließend Single-Plättchenhemmung lebenslang (IIa-C-Empfehlung)
 - bei hohem Blutungsrisiko Single-Plättchenhemmung (IIb-C-Empfehlung)

2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease

- Patienten ohne Indikation für orale Antikoagulation
 - lebenslange Aspirintherapie 75–100 mg (2a-Empfehlung)
 - bei niedrigem Blutungsrisiko duale Plättchenhemmung mit Aspirin 75–100 mg und Clopidogrel 75 mg für 3–6 Monate (2b-Empfehlung)
 - bei niedrigem Blutungsrisiko alternativ orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist (INR-Ziel 2,5) für zumindest 3 Monate (2b-Empfehlung)
 - niedrig dosierte Therapie mit Rivaroxaban (10 mg) und Aspirin 75–100 mg bei fehlender Indikation für orale Antikoagulation kontraindiziert (3-Empfehlung, Kontraindikation)
- Patienten mit Indikation für orale Antikoagulation
 - bei Vorhofflimmern auftretend innerhalb der ersten 3 Monate nach TAVI orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist (2a-Empfehlung)

■ Derzeitige Vorgehensweise (zentrunsbezogene Variabilitäten)

- Fehlende Indikation für Plättchenhemmer oder OAK
 - Duale Plättchenhemmung für 1–6 Monate, gefolgt von lebenslanger Aspirinmonotherapie
 - Bei hohem Blutungsrisiko: Monotherapie mit einem Plättchenhemmer
- Vorangegangene PCI
 - Duale Plättchenhemmung nach Vorgabe der perkutanen Koronarintervention – Dauer in Abhängigkeit vom Koronarstent
- Vorhofflimmern oder andere Indikationen für OAK
 - Fortführung der OAK (Vitamin-K-Antagonist oder NOAK)

■ Rezente Studien

ARTE (Aspirin versus Aspirin plus Clopidogrel as antithrombotic treatment following TAVI)

- Randomisiert, kontrolliert
- 222 Patienten, TAVI mit ballonexpandierbarer Klappe
- Duale Plättchenhemmung (DAPT) mit Aspirin plus Clopidogrel versus Single-Plättchenhemmung (SAPT)
- Follow-up 3 Monate
- Kombiniertes primärer Endpunkt – Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder TIA, starke bzw. lebensbedrohliche Blutungen – statistisch nicht signifikant häufiger in der DAPT-Kohorte (15,3 vs. 7,2 %, $p = 0,065$)
- Kein Unterschied im Auftreten von Tod und ischämischen Endpunkten
- Starke oder lebensbedrohliche Blutungen signifikant häufiger mit DAPT versus SAPT (10,8 vs. 3,6 %, $p = 0,038$)
- Kein Unterschied der Klappenhamodynamik

POPULAR TAVI – Kohorte A (Aspirin versus Aspirin + Clopidogrel following TAVI)

- Randomisiert, kontrolliert
- 665 Patienten ohne Indikation für orale Antikoagulation mit geplanter TAVI
- Aspirin versus Aspirin plus Clopidogrel für 3 Monate
- Follow-up 12 Monate
- Zwei primäre Endpunkte: Blutungen gesamt und nicht prozedurbezogene Blutungen
 - Blutungen insgesamt signifikant häufiger in der dualen Plättchenhemmergruppe vs. Aspirinmonotherapie (26,6 vs. 15,1 %, $p = 0,001$), ebenso die nicht prozedurbezogenen Blutungen (24,9 vs. 15,1 %, $p = 0,005$)

- Zwei kombinierte sekundäre Endpunkte getestet hinsichtlich Unter- und Überlegenheit
 - Kardiovaskulärer Tod, nicht prozedurbezogene Blutungen, Schlaganfall, Myokardinfarkt bei 23 % der Aspiringruppe vs. 31,1 % in der dualen Plättchenhemmergruppe (RR 0,74; 95%-CI für Überlegenheit 0,57–0,95; $p = 0,04$)
 - Kardiovaskulärer Tod, ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt bei 9,7 % der Aspirin- vs. 9,9 % der dualen Plättchenhemmergruppe (RR 0,98; 95%-CI für Überlegenheit 0,62–1,55; $p = 0,93$)

POPULAR TAVI – Kohorte B (Anticoagulation with or without clopidogrel after TAVI)

- Randomisiert, kontrolliert
- 313 Patienten unter oraler Antikoagulation (OAK) und geplanter TAVI
- OAK versus OAK und Clopidogrel für 3 Monate
- Follow-up 12 Monate
- Zwei primäre Endpunkte: Blutungen gesamt und nicht prozedurbezogene Blutungen
 - Blutungen insgesamt signifikant häufiger in der OAK plus Clopidogrel Kohorte versus unter alleiniger OAK (34,6 vs. 21,7 %, $p = 0,01$), ebenso die nicht prozedurbezogenen Blutungen (34 vs. 21,7 %, $p = 0,02$)
- Zwei kombinierte sekundäre Endpunkte getestet hinsichtlich Unter- und Überlegenheit
 - Kardiovaskulärer Tod, nicht prozedurbezogene Blutungen, Schlaganfall, Myokardinfarkt in 31,2 % bei alleiniger OAK vs. 45,5 % bei Kombination von OAK und Clopidogrel (RR 0,69; 95%-CI für Überlegenheit 0,51–0,92)
 - Kardiovaskulärer Tod, ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt in 13,4 % bei alleiniger OAK vs. 17,3 % bei Kombination von OAK und Clopidogrel (RR 0,77; 95%-CI für Überlegenheit 0,46–1,31)

GALILEO (Global study comparing a rivaroxaban-based antithrombotic strategy to an antiplatelet-based strategy after transcatheter aortic valve replacement to optimize clinical outcomes)

- Randomisiert, open-label, Event-getrieben, multizentrisch
- 1644 Patienten ohne Indikation für OAK nach erfolgreicher TAVI
- Rivaroxaban 10 mg täglich (plus Aspirin 75–100 mg für 3 Monate) versus Aspirin 75–100 mg täglich (plus Clopidogrel 75 mg täglich für 3 Monate)
- Kombiniertes primärer Endpunkt: Tod, thromboembolische Ereignisse
- Primärer Sicherheitsendpunkt: starke, zu Behinderung führende, lebensbedrohliche Blutungen
- Aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitiger Stopp der Studie nach 17 Monaten
- Primärer Endpunkt signifikant häufiger unter Rivaroxaban versus der Plättchenhemmergruppe (HR 1,35; 95%-CI: 1,01–1,81; $p = 0,04$)
- Blutungen waren statistisch nicht signifikant häufiger in der Rivaroxabangruppe (HR 1,5; 95%-CI: 0,95–2,37; $p = 0,08$)
- Todesrate unter Rivaroxaban höher verglichen mit Plättchenhemmer (HR 1,69; 95%-CI: 1,13–2,53)

GALILEO 4D (reduced leaflet motion after transcatheter aortic valve replacement)

- Imaging Substudie der oben angeführten randomisierten GALILEO-Studie
- 231 Patienten
- 4D-CT 90 ± 15 Tage nach Randomisierung
- Primärer Endpunkt: Prozentsatz an Patienten mit zumindest einem Klappensegel mit eingeschränkter Beweglichkeit von über 50 % – 2,1 % in der Rivaroxabangruppe vs. 10,9 % in der Plättchenhemmergruppe ($p = 0,01$)
- Verdickung von zumindest einem Klappensegel bei 12,4 % in der Rivaroxaban- vs. 32,4 % in der Plättchenhemmergruppe (95%-CI: –30,9 bis 8,5)

PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy (Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves)

- Substudie der randomisierten PARTNER-3- (The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis) Studie
- 435 Patienten ohne Indikation für orale Antikoagulation
- 4D-CT 30 Tage und 1 Jahr nach TAVI
- Subklinische Segelthrombosen nahmen von 30 Tagen bis zu einem Jahr von 10 % auf 24 % zu.
- Bei 54 % der Patienten mit subklinischer Segelthrombose nach 30 Tagen war diese nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar; demgegenüber waren bei 21 % der Patienten nach einem Jahr neu aufgetretene Segelthrombosen nachweisbar.
- Nach 30 Tagen waren subklinische Segelthrombosen signifikant häufiger nach TAVI verglichen mit chirurgischem Aortenklappenersatz (13,5 vs. 5 %, $p = 0,03$), nach 1 Jahr bestand kein signifikanter Unterschied mehr (28 vs. 20 %, $p = 0,19$).

■ Zusammenfassung

- Gerinnungsaktive Therapie nach TAVI unter Berücksichtigung der Komorbiditäten der Patienten
- Orale Antikoagulation bei entsprechender Indikationsstellung
- Single-Plättchenhemmer lebenslang bzw. bei niedrigem Blutungsrisiko duale Plättchenhemmung für 1–6 Monate
- Laufende Modifizierung der Empfehlungen nach aktualisierten Guidelines und Studiendaten

Weiterführende Literatur:

1. Mangieri A, Montalto C, Potelli E, et al. Thrombotic versus bleeding risk after transcatheter aortic valve replacement. JACC 2019; 74: 2088–101.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017; 38: 2739–91.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2021; 77: e25–e197.
4. Valvo R, Costa G, Tamburino C, et al. Antithrombotic therapy in transcatheter aortic valve replacement. Front Cardiovasc Med 2019; 6: 73.
5. Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve. J Am Coll Cardiol Intv 2017; 10: 1357–65.
6. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic valve implantation. N Engl J Med 2020; 383: 1447–57.
7. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic valve implantation. N Engl J Med 2020; 382: 1696–707.
8. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic valve replacement. N Engl J Med 2020; 382: 120–9.
9. De Backer O, Dangas GD, Jilani H, et al. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic valve replacement. N Engl J Med 2020; 382: 130–9.
10. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and bio-prosthetic valves. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 3003–15.

Korrespondenzadresse:

Dr. Gudrun Lamm

3. Medizinische Abteilung

Universitätsklinikum St. Pölten

A-3100 St. Pölten, Dunant-Platz 1

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

VASTAREL® 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

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



ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfiehlt Vastarel®

2013

Management of stable coronary artery disease⁴

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵

- 1 Fachinformation Vastarel, Stand 10.2017.
- 2 Sellier et al. 2003, Am J Cardiovasc. Drugs 2003, 3 (5): 361-369.
- 3 Fragasso et al. 2006, Eur Heart J, 2006; 27:942-948.
- 4 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.
- 5 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016 May 20. doi: 10.1002/ehf.592.

Seltene Variante eines Präexzitationssyndroms – elektrophysiologische Risikostratifizierung und Differentialdiagnostik

B. Strohmer, F. Danmayr, J. Kraus, L. J. Motloch, U. C. Hoppe

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburger Landeskliniken

■ Einleitung

Präexzitationssyndrome werden bei Patienten aller Altersklassen durch ein auffälliges Ruhe-EKG diagnostiziert und stellen aus prognostischen Gründen sowohl für die klinischen Zuweiser als auch für die Elektrophysiologen eine Herausforderung dar. Das klassische WPW-Syndrom ist anatomisch und pathophysiologisch umfassend charakterisiert, sodass sich heute auch bei asymptomatischer Präexzitation mit potentiell schneller Überleitung eine Indikation zur Katheterablation stellt.

Der folgende Fall präsentiert eine seltene Variante eines Präexzitationssyndroms und beschreibt neben der „*elektrokardiographischen Kuriosität*“ vor allem die Ergebnisse der invasiven Risikostratifizierung samt differentialdiagnostischen Aspekten.

■ Fallbericht

Ein 19-jähriger Mann wurde mit auffälligen EKG-Veränderungen bei der Stellungsuntersuchung vom Militärkommando

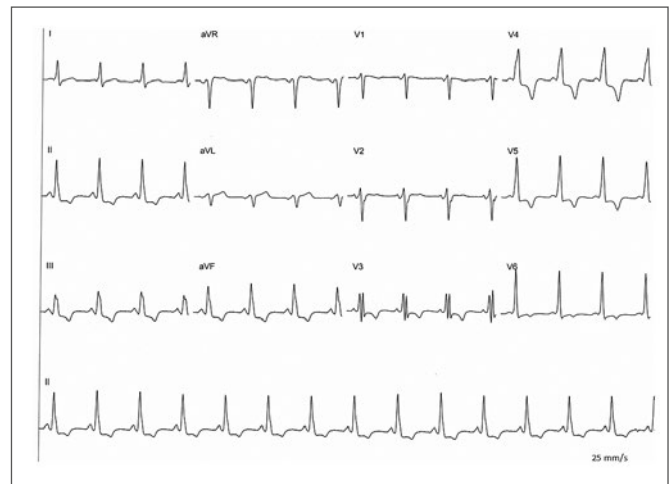


Abbildung 1: EKG. SR, 90/min, PR 110 ms, QRS 120 ms, Achse 68 Grad, Transition V₃, positive Delta-Wellen inferior sowie in V₄-V₆, sekundäre Repolarisationsstörungen.

eines benachbarten Bundeslandes zur rhythmologischen Abklärung zugewiesen. Das Oberflächen-EKG zeigte neben einer kurzen PR-Zeit (110 ms) einen gering verbreiterten QRS-Kom-

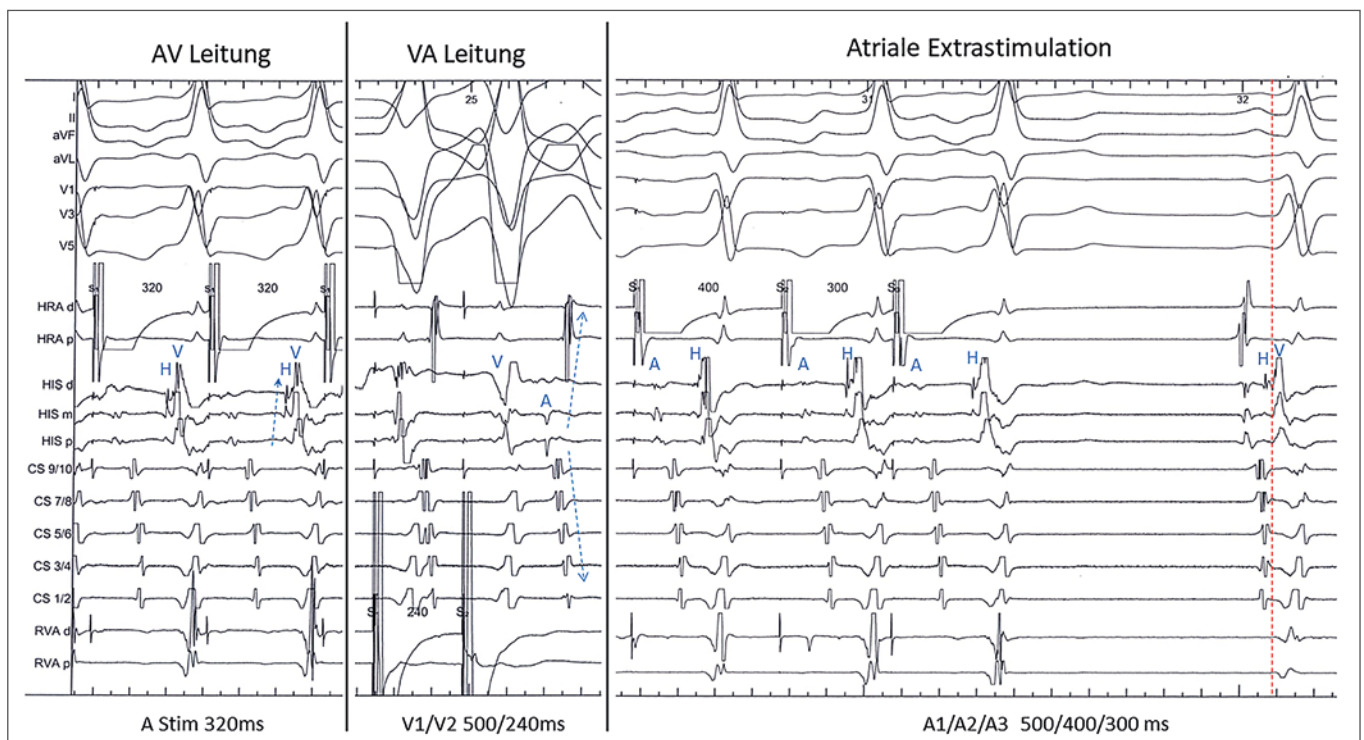


Abbildung 2: EPS. **Rechts:** Im SR kurzes AH und fusioniertes HV-Intervall. **Links:** Antegrade 1:1-Leitung (CL 320 ms) mit prolongiertem AH-Intervall, His-Aktivierung proximal nach distal. **Mitte:** Retrograde VA-Leitung konzentrisch dekremental. **Rechts:** Atriale Extrastimulation – dekrementales AH, fixiert kurzes HV-Intervall, keine Änderung im QRS.

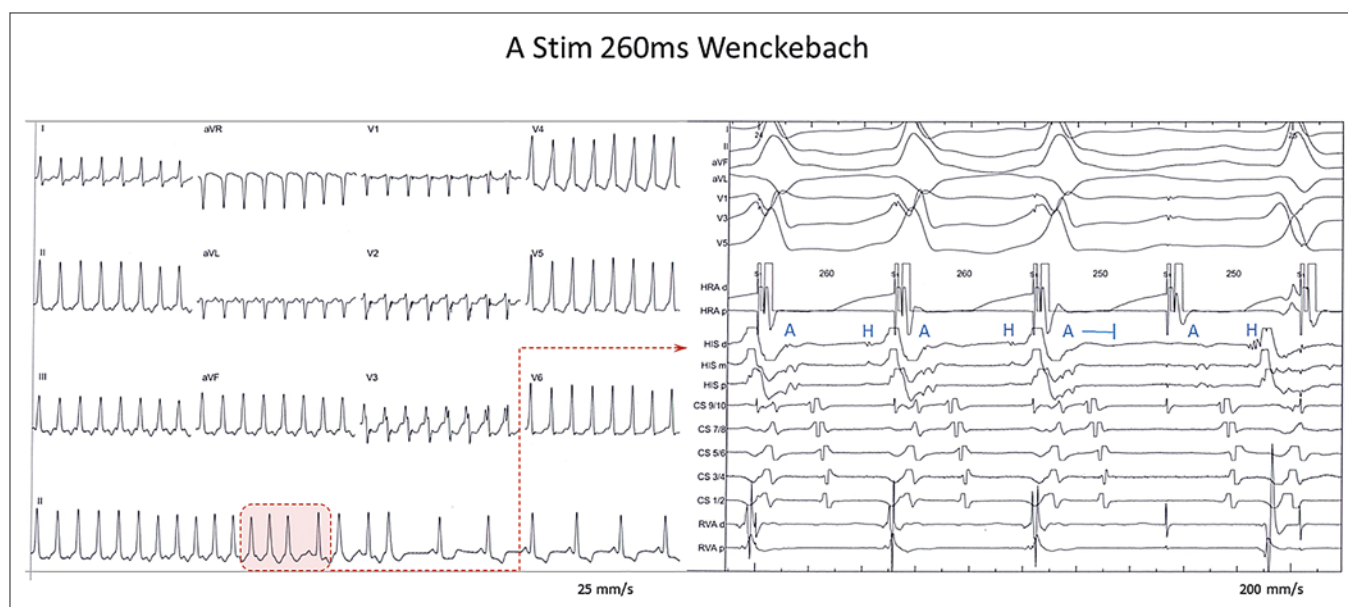


Abbildung 3: Wenckebach-Verhalten. Inkrementelle atriale Stimulation (CL 260 ms) resultiert in progressiver Zunahme des AH-Intervalls bis zum Ausfall der Vorhofüberleitung. Nur minimale frequenzabhängige Änderungen der QRS-Komplexe durch leichte Rechtsverspätung.

plex (120 ms) mit suspekten Deltawellen in den Ableitungen I, II, III, aVF sowie V4–V6 (Abb. 1). Eine Fahrrad-Ergometrie beim niedergelassenen Internisten wurde bereits bei 75 Watt abgebrochen, nachdem es zu einer deutlichen Aggravation der präexistenten Repolarisationsstörungen gekommen war.

Der junge Patient präsentierte sich klinisch völlig unauffällig und berichtete weder über Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit noch über Palpitationen oder synkopale Ereignisse. Nachdem der WPW-Verdacht im Raum stand, willigte der Patient nach eingehender Diskussion in eine elektrophysiologische Untersuchung mit optionaler Katheterablation ein. In der transthorakalen Echokardiographie ergab sich ein unauffälliger Befund, zudem wurden mittels Herz-CT eine Koronar anomalie und durch ein kardiales MRI strukturelle Abnormitäten ausgeschlossen.

Elektrophysiologische Untersuchung

Es wurde eine Vierkatheter-Studie (HRA, HIS, RVA, CS) durchgeführt (Abb. 7A). In der Baseline-Messung ist neben dem kurzen AH-Intervall (50 ms) ein sehr kurzes HV-Intervall von 25 ms mit nahezu fusioniertem Signal am distalen His-Katheter aufgefallen (Abb. 2). Hier zeigte sich auch die früheste ventrikuläre Aktivierung noch vor dem lokalen RV-Signal und Delta-Onset des Oberflächen-EKGs. Die Evaluation der retrograden Leitung ergab ein konzentrisches Aktivierungsmuster mit kurzer VA-Leitung und dekrementalen Eigenschaften in der programmierten ventrikulären Extrastimulation. Bei inkrementeller atrialer Stimulation kam es mit zunehmender Stimulationsfrequenz zu einer Prolongation des AH-Intervalls ohne Veränderung im HV-Intervall mit proximal nach distal laufender His-Aktivierung. Die atriale Extrastimulation ergab

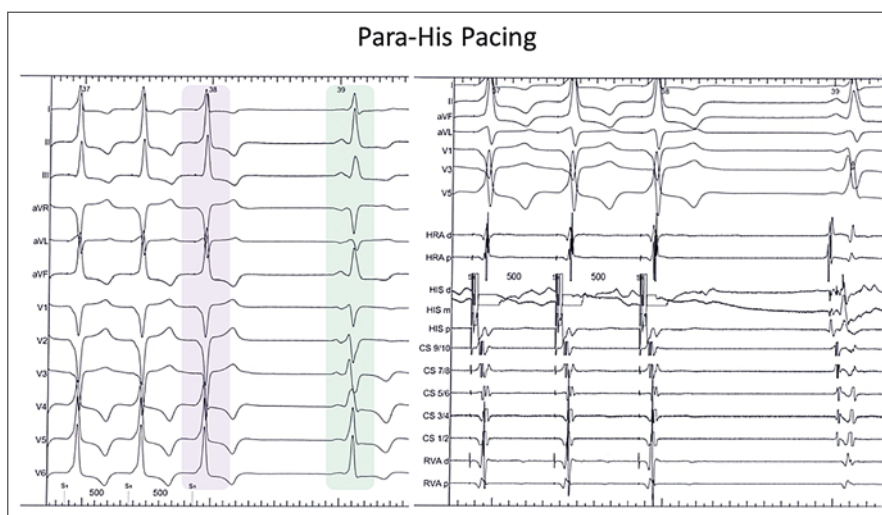


Abbildung 4: Para-His-Pacing. QRS bei His-Bündel-Stimulation ähnlich wie im SR (links). Unabhängig vom Output kein breiter Kammerkomplex erzielbar, daher immer kurzes Stim-A-Intervall (rechts).

ein ähnliches Leitungsverhalten, bis zu einer Ankoppelung von A1/A2/A3 500/400/200 ms konnte keine Änderung des fixiert kurzen HV-Intervalls bzw. der EKG-Morphologie beobachtet werden. Das Ausmaß der Präexzitation blieb bei zunehmend rascher Vorhofstimulation bis zum Wenckebach-Punkt (CL 260 ms) fixiert (Abb. 3). Para-His-Pacing wurde durchgeführt, um einen retrograd leitenden septalen Bypassstrakt auszuschließen. Interessanterweise konnte sowohl mit hohem als auch niedrigem Output jeweils nur ein schmaler Kammerkomplex produziert werden, sodass sich auch die kurze retrograde VA-Leitung nicht änderte (Abb. 4).

Im Rahmen der EPU ist eine längere Phase mit funktionalem Rhythmus aufgetreten, der zu keiner Änderung der vorliegenden Präexzitation am Oberflächen-EKG führte (Abb. 5). Zuletzt wurde Adenosin 6 mg i.v. gegeben, um eine fusionierte antegrade akzessorische Leitung zu demaskieren. Die Bolusgabe von Adenosin erfolgte während einer atrialen Stimulation mit CL 500 ms und resultierte in einem nodalen Block mit

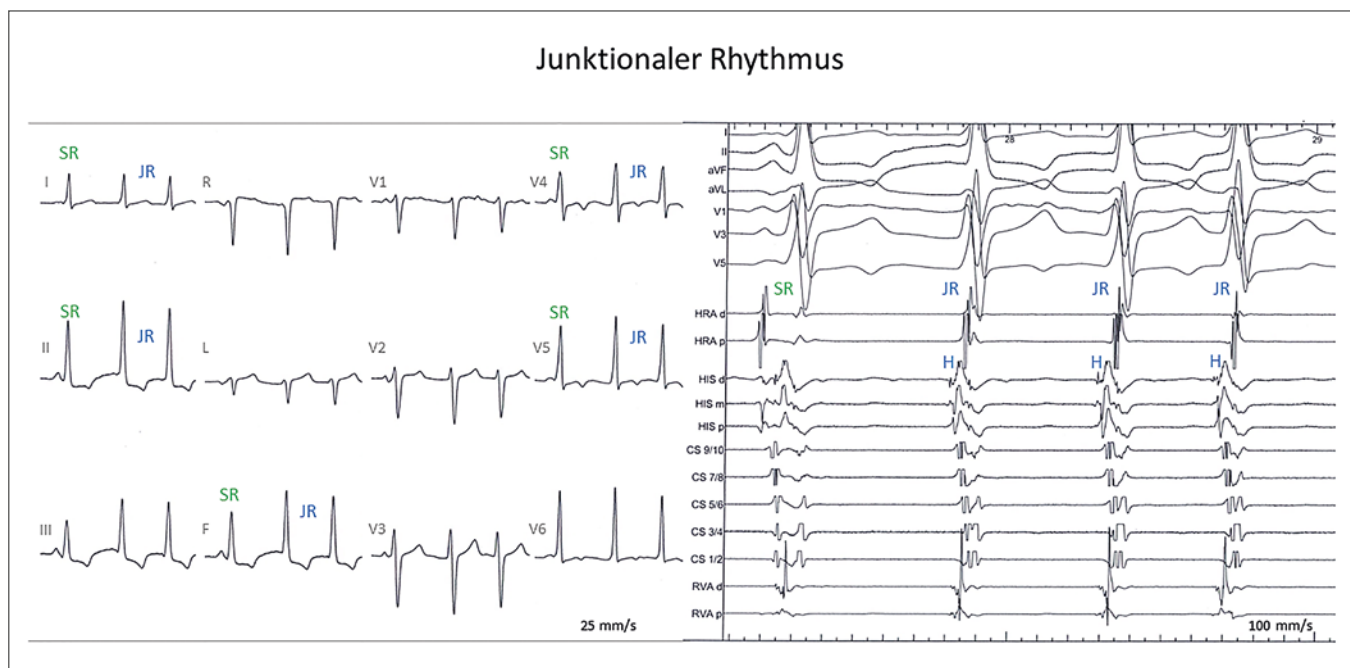


Abbildung 5: Junktionaler Rhythmus (JR). Im Vergleich zum SR zeigt sich im JR keine Änderung der Präexzitation (**links:** Oberflächen-EKG; **rechts:** intrakardiales EKG).

2:1-Überleitung (Abb. 6). Intrakardial zeigten nur die geleiteten Schläge auf dem distalen His das fusionierte HV-Intervall ohne morphologische Änderungen der Präexzitation am EKG. Trotz pharmakologischer Provokation mit Atropin und Isuprel-Infusion konnte selbst durch extensive Stimulationsmanöver keine Tachykardie induziert werden.

■ Diskussion

Entsprechend dem Oberflächen-EKG und den elektrophysiologischen Befunden liegt eine Variante einer septalen Präexzitation vor. Differentialdiagnostisch ist ein parahisärer Bypassstrakt auszuschließen. Zudem muss der klinische Elektrophysiologe entscheiden, ob eine Gefährdung für den Patienten besteht bzw. eine Therapiemaßnahme indiziert ist.

Ein *fazikuloventrikulärer (FV-) Trakt* ist eine seltene Variante einer Präexzitation, welche aufgrund der schmalen QRS-Komplexe oft unterdiagnostiziert und somit in der Inzidenz unterschätzt wird (bis 2 % aller Präexzitationssyndrome) [1]. Der FV-Trakt ist die unüblichste Form der sog. Mahaim-Fasern (atriofaszikuläre und nodofaszikuläre Bahnen), welche im Original von Ivan Mahaim in den späten 1930er-Jahren beschrieben wurden.

Der FV-Trakt entspringt unterhalb des AV-Knotens vom His-Bündel oder einem der beiden Faszikel (zumeist vom rechten Bündel) und inseriert direkt in das ventrikuläre Septum (Abb. 7B). Das Fehlen der fibrösen Isolationshülle des His-

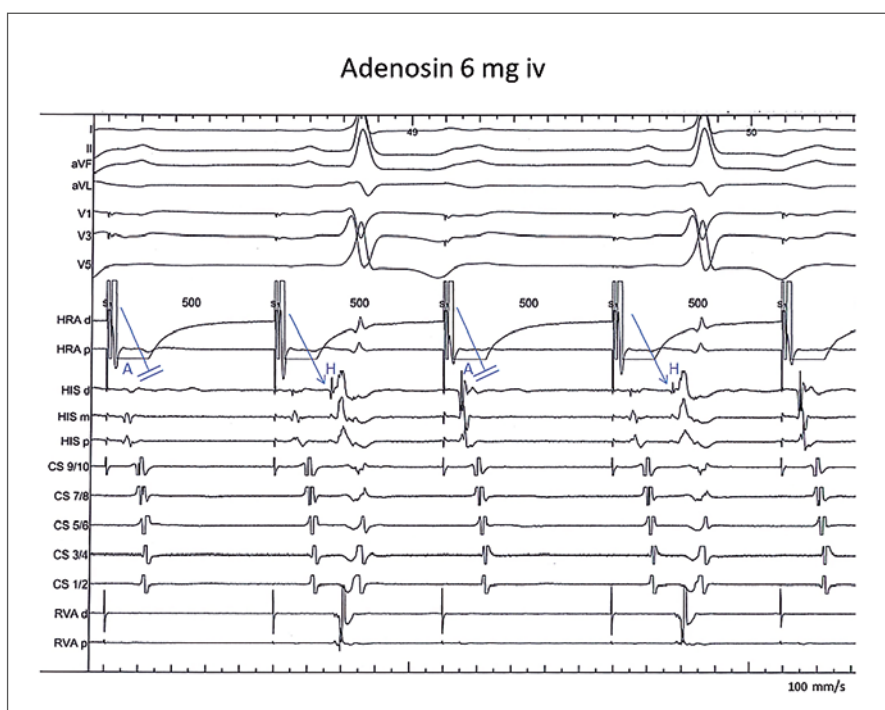


Abbildung 6: Adenosin-Test. Die Bolus-Gabe von 6 mg resultiert in einem nodalen 2:1-Block, die geleiteten Schläge zeigen ein prolongiertes AH-Intervall ohne Änderung der Präexzitation.

Bündels oder des rechten Faszikels bedingt den relativ basalen Exit. Ein FV-Trakt weist typischerweise non-dekrementale Leitungseigenschaften auf, es wurden als Ausnahme aber auch Fälle mit dekrementaler oder intermittierender Leitungscharakteristik berichtet.

EKG-Kriterien und Differentialdiagnosen

Das Oberflächen-EKG zeigt typischerweise ein kurzes PR-Intervall, einen relativ schlanken QRS-Komplex (< 130 ms) mit normaler QRS-Achse sowie angedeutete Delta-Wellen in den inferioren und lateralen Brustwandableitungen (Abb. 1).

Das Präexzitationsmuster ändert sich aufgrund der subnodalen Kurzschlussverbindung auch mit zunehmender Herzfrequenz im Belastungstest nicht (weder Zunahme noch Abnahme), sekundäre Repolarisationsstörungen sind aber typisch. Somit gibt es eine gewisse Überlappung mit der Morphologie von antero- und mittseptalen myokardialen Bypassstrakten [1]. Patienten mit typischem WPW zeigen eine signifikant höhere Delta-Wellen-Amplitude, ein kürzeres PR- und ein breiteres QRS-Intervall als solche mit FV-Trakt.

Patienten mit linksseitigen Bypassstrakten können gelegentlich eine „latente“ Präexzitation aufweisen. In diesen Fällen ist als diskreter Hinweis eine rsR'-Konfiguration in V₆ vorzufinden (fehlende septale Q-Zacken), währenddessen bei FV-Trakt eine R-Zacke in V₆ vorliegt. Atriofaskikuläre Mahaim-Bahnen zeigen zumeist eine minimale Präexzitation, fallweise auch keine Delta-Welle, wobei dann als einzige Auffälligkeit ein „slurring“ und „notching“ am terminalen QRS-Komplex in den Ableitungen I, V_{5/6} oder ein rS-Muster in Ableitung III zu beobachten ist [2]. Bei FV-Trakt findet sich in Ableitung III zumeist ein R/S-Verhältnis > 1 (Tab. 1).

Die sporadische Form des FV-Traktes sollte von der seltenen hereditären Variante unterschieden werden, da die Prognose bei PRKAG2-Mutation sehr kritisch ist. Diese Form der kongenitalen Kardiomyopathie umfasst ein Spektrum an Abnormalitäten (Hypertrophie, Präexzitation, atriale Arrhythmien, Sinusbradykardie, AV-Blöcke), wobei die Präexzitation bei diesem Syndrom zumeist durch einen FV oder nodoventrikulären Bypassstrakt zustande kommt. Das EKG zeigt ein kurzes PR, eine Präexzitation mit breitem QRS-Komplex, je nach Insertion zumeist ein Rechtsschenkelblock-Bild [2].

Als weitere Differentialdiagnose ist auch das Bild der „Pseudo-Präexzitation“ zu nennen, welche sich bei Patienten mit LV-Hypertrophie oder nach Chirurgie im Bereich des basalen Septums mit einem deltoiden Anstieg („slurred upstroke“) der R-Welle manifestiert (sog. Prinzmetal-Phänomen).

Da eine sichere Differenzierung alleine durch das Oberflächen-EKG nicht möglich ist und pharmakologische Tests Limitationen aufweisen, besteht im Allgemeinen die Indikation für eine elektrophysiologische Untersuchung zur Risikostratifizierung und zum Ausschluss von zusätzlichen Arrhythmie-Substraten.

Elektrophysiologische Kriterien (Tab. 1)

Ein FV-Trakt zeigt folgende elektrophysiologische Charakteristika: Das basale HV- (H-Delta-) Intervall ist fixiert kurz und liegt im Sinusrhythmus bei < 35 ms. Die früheste ventrikuläre Aktivierung findet sich direkt am His-Bündel, deutlich früher als am rechten (oder linken) Ventrikel als Hinweis für die Insertion des FV-Traktes in den ventrikulären Summit [3].

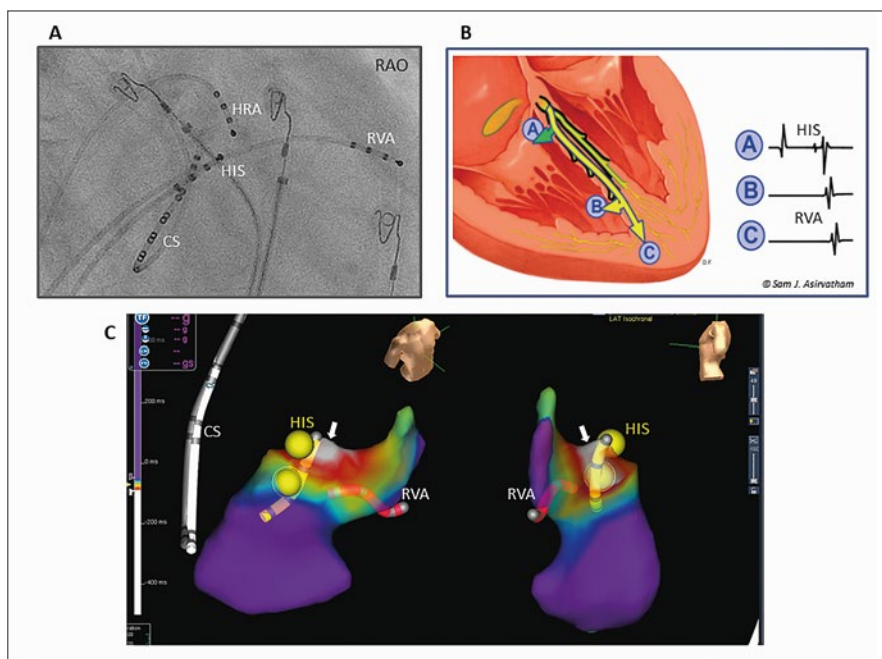


Abbildung 7: (A): EPU-Katheter in RAO-Projektion. (B): Schematische Darstellung des FV-Traktes (Isolationsdefekt des His bzw. proximalen rechten Bündels, grüner Pfeil) mit entsprechenden intrakardialen Ableitungen. (C): Elektroanatomisches Map des FV-Traktes (Pfeil) mit frühester ventrikulärer Aktivierung (weiß) im Bereich des distalen His-Bündels deutlich vor dem RVA (violett).

Vorzeitige atriale Extrastimulation resultiert in progressiver Prolongation des AH-Intervalls ohne Änderung des fixierten HV-Intervalls und der QRS-Konfiguration (Abb. 2), ausgenommen die vorzeitigen Extraschläge blockieren den FV-Trakt selbst, was zu einer Normalisierung des HV-Intervalls und zu einem schmalen QRS führen würde (was im berichteten Fall aber nicht beobachtet wurde).

Mit zunehmender Herzfrequenz (bzw. inkrementeller atrialer Stimulation) bleibt der Grad der Präexzitation gleich (Abb. 3), außer es kommt zu einer Leitungsverzögerung im His-Purkinje-System unterhalb des Abgangs des FV-Traktes. Ein derartiger Delay kann theoretisch durch Antiarrhythmika zustande kommen. Wenn der Delay im rechten Bündel proximal des Abgangs des FV-Traktes auftritt, nimmt die Präexzitation etwas ab, da die ventrikuläre Aktivierung in einem größeren Ausmaß über das kontralaterale Bündel erfolgt. Bei einem myokardialen akzessorischen Bypassstrakt ist das Wenckebach-Verhalten im AV-Knoten nicht zu sehen, da dieses durch die rasche antegrade AV-Leitung mit einem fixiert kurzen P-zu-Delta-Wellen-Abstand maskiert wird.

Pitfall Para-His-Pacing

Para-His-Pacing ist ein hilfreiches Stimulationsmanöver zur Differenzierung von septal gelegenen akzessorischen Bahnen gegen AV-nodale Pathways. Bei Vorliegen eines FV-Traktes mit retrograder Leitung ist Para-His-Pacing jedoch nicht verwertbar, da durch den Verlust der fibrösen Isolation des His sowohl mit hohem als auch niedrigem Output immer ein Capture des His-Bündels und somit kein breiter Kammerkomplex erzielt wird (Abb. 4). In seltenen Ausnahmen kann Para-His-Pacing eingesetzt werden, zum Beispiel, wenn der FV-Trakt keine retrograde Leitung aufweist oder der FV-Trakt weiter distal als die Pacing-Stelle vom rechten Bündel abgeht.

Tabelle 1: Elektrophysiologische Effekte der dekrementalen/inkrementellen atrialen Stimulation, von Adenosin und Para-His-Pacing

Beobachtung	AV-nodale Leitung	Akzessorischer Bypasstrakt	Mahaim-Bahn	Faszikuloventrikulärer (FV-) Trakt
Präexzitation am EKG	Keine	Typ. hohe Delta-Wellen; ev. latent bei linksseitigem AP rS' V ₆ (keine septalen Q)	Minimal oder nicht evident („slurring“ oder „notching“ am terminalen QRS; rS in III)	Schlanker QRS (≤ 130 ms), niedrige Delta-Wellen (R/S > 1 in III, R in V ₆)
Effekt der atrialen Stimulation	Kein Effekt auf QRS	Zunahme der Präexzitation	Zunahme der Präexzitation	Keine Änderung der Präexzitation
A-Pacing-Stimulus zu frühestem V	Zunahme	Keine Änderung	Keine Änderung oder Zunahme	Zunahme
AH-Intervall	Zunahme	Zunahme	Zunahme bis retrogrades His präsent	Zunahme
HV-Intervall	Keine Änderung	Verkürzt sich, wird zunehmend negativ	Variabel, verkürzt sich üblicherweise bis retrogrades His präsent	Keine Änderung (fixiert kurzes HV)
Effekt von Adenosin	Nodaler AV Block, QRS unverändert	Zunahme der Präexzitation	Variabel (bei AV Block zu meist Präexzitation)	Keine Änderung der Präexzitation, AV-Block
Para-His-Pacing	Nodaler Response (Stim-A länger)	Para-nodaler Response (Stim-A gleich oder kürzer)	Mahaim-Bahn: nur antegrade Leitung	Pitfall: kein breiter Kammerkomplex erzielbar

Junktionaler Escape

Das Auftreten von junktionalen Schlägen oder Rhythmen ist hilfreich in der Diskrimination zwischen FV- und AV-Bypasstrakten. Bei einem junktionalen Schlag oder einer His-Bündel-Extrasystole erfolgt die gesamte Leitung durch das spezifische Leitungssystem, weshalb bei myokardialen akzessorischen Bahnen die Präexzitation komplett verloren geht. Wenn die Präexzitation mit einem junktionalen Schlag aber bestehen bleibt, ist dies beweisend für einen FV-Trakt (Abb. 5).

Adenosingabe

Als pharmakologischer Test bietet sich die Adenosingabe zur Differenzierung gegenüber myokardialen AV-Bypasstrakten an. Bei alleinigem Vorliegen eines FV-Traktes kommt es zur Prolongation des PR- bzw. AH-Intervalls ohne Änderung des HV-Intervalls bzw. der Präexzitation oder es tritt ein kompletter AV-Block nach einer P-Welle auf (Abb. 6). Der Adenosin-Test wurde bei japanischen Schulkindern mit einem QRS-Komplex ≤ 120 ms als nicht-invasive Methode zur Diskriminierung gegenüber einem WPW-Syndrom eingesetzt. Bei Vorliegen eines Rosenbaum-Typ-B-EKGs (R/S-Ratio < 1 in V₁) wurde in 96 % ein FV-Trakt diagnostiziert, wohingegen bei Typ-A-EKG (R/S-Ratio > 1 in V₁) zu 100 % ein WPW-Syndrom diagnostiziert wurde [4]. Als potentielle Komplikationen können Asthmaanfälle und ischämische Attacken bis hin zu Kammerflimmern (präexzitiertes Vorhofflimmern) getriggert werden, weshalb eine entsprechende Patientenselektion und Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind.

Dignität des FV-Traktes

Klinisch wurden FV-Trakte noch in keinem Fall als Ursache für eine Reentry-Tachykardie gesehen, sodass ihnen ein benigner „Bystander-Charakter“ zukommt. Es können im Einzelfall aber zusätzlich Arrhythmie-Substrate für rasche paroxysmale SVTs, wie myokardiale Bypasstrakte, AVNRT oder AT vorliegen, die einer Ablation zugänglich sind. Beim FV-Trakt liegt lediglich ein Isolationsdefekt im Bereich des His oder rechten Bündels vor, sodass der rechte Ventrikel basal früher „präexzitiert“ wird, als es normalerweise bei distalem Exit des rechten Faszikels der Fall ist (Abb. 7B, C). Die Ablation eines FV-Trak-

tes ist daher auf alle Fälle kontraindiziert und würde die zu meist sehr jungen Patienten ohne erzielbaren Nutzen einem hohen AV-Block-Risiko aussetzen [5].

Bei Patienten mit FV-Trakt ist auch im Falle von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit keiner bedrohlich raschen Überleitung in die Herzkammer zu rechnen. Die elektrische Leitung muss zuvor durch den kompakten dekremental leitenden AV-Knoten gehen, die Aktivierungszeit vom His-Bündel zum Ventrikel bleibt kurz. Das PR-Intervall kann bei FV-Trakt variabel sein (normal bis kurz), es wurde in der Untersuchung von Sternick [1] – im Gegensatz zum Bericht von Gallagher [6] – bei keinem der Fälle eine sog. „*enhanced AV nodal conduction*“ (früher LGL-Syndrom) vorgefunden. Somit ergaben sich auch beim vorliegenden Fall keine Bedenken für eine bedrohlich rasche Überleitung, da die bremsende Wirkung des AV-Knotens dies verhindern sollte. Damit war auch keine Notwendigkeit für eine medikamentöse Therapie gegeben.

■ Take-Home Message

Bei Vorliegen eines diskreten Präexzitationsmusters (QRS ≤ 130 ms) am Oberflächen-EKG kann der Verdacht auf einen FV-Trakt gestellt werden. Zur weiterführenden Risikostratifizierung (Ausschluss einer anteroseptalen akzessorischen Bahn) ist zumeist eine invasive elektrophysiologische Untersuchung nötig. Der klinische Elektrophysiologe muss mit seltenen Präsentationsformen sowie elektrophysiologischen Phänomenen vertraut sein, um die richtige Entscheidung für das weitere Management zu treffen. Ein FV-Trakt ist im Gegensatz zu anderen Mahaim-Bahnen niemals kritischer Bestandteil eines Reentry-Mechanismus („*innocent bystander*“) und bedarf somit weder einer medikamentösen noch einer ablativen Therapie.

Literatur:

1. Sternick EB, Rodriguez LM, Gerken LM, Wellens HJ. Electrocardiogram in patients with fasciculoventricular pathways: a comparative study with anteroseptal and midseptal accessory pathways. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1–6.
2. de Alencar Neto JN, Ramalho de Moraes SR, Back Sternick E, Wellens HJJ. Atypical bypass tracts: can they be recognized during sinus rhythm? *Europace* 2019; 21: 208–18.

3. Josephson ME. Preexcitation syndromes. In: Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. 5th ed. Wolters Kluwer Health; Philadelphia, PA, 2016: 434–6.
4. Suzuki T, Nakamura Y, Yoshida S, et al. Differentiating fasciculoventricular pathway from Wolff-Parkinson-White syndrome by electrocardiography. Heart Rhythm 2014; 11: 686–90.
5. Soares Correa F, Lokhandwala Y, Sánchez-Quintana D, et al. Unusual variants of pre-excitation: From anatomy to ablation: Part III-Clinical presentation, electrophysiologic characteristics, when and how to ablate nodoventricular, nodofascicular, fasciculoventricular pathways, along with considerations of permanent junctional reciprocating tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 2019; 30: 3097–115.
6. Gallagher JJ, Smith WM, Kasell JH, et al. Role of Mahaim fibers in cardiac arrhythmias in man. Circulation 1981; 64: 176–89.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Bernhard Strohmer
 Salzburger Landeskliniken (SALK)
 Univ.-Klinik für Innere Medizin II
 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
 A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
 E-Mail: b.strohmer@salk.at

Weltneuheit – 3 Bakterien-Profis plus Berberin: das Plus für Cholesterin-Management

- ✓ Wissenschaftlich geprüfte Kombination aus **Lactobacillus plantarum** CECT 7527, CECT 7528 und CECT 7529 mit mind. einer Milliarde ($1,2 \times 10^9$ CFU) Keimen
- ✓ **Vitamin B1** zur Unterstützung der Herzfunktion
- ✓ 500 mg **Berberin** zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterin- und Triglyceridspiegels



Morbus Fabry

S. Graf, C. Gatterer

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

■ Einleitung

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

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

■ Klinik und Diagnostik

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

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

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

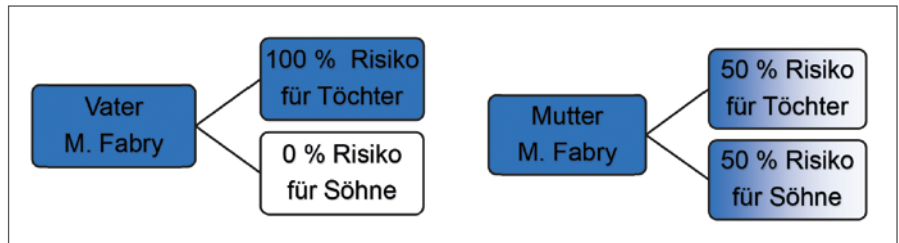


Abbildung 1: Vererbung von Morbus Fabry. (Von den Autoren zur Verfügung gestellt.)

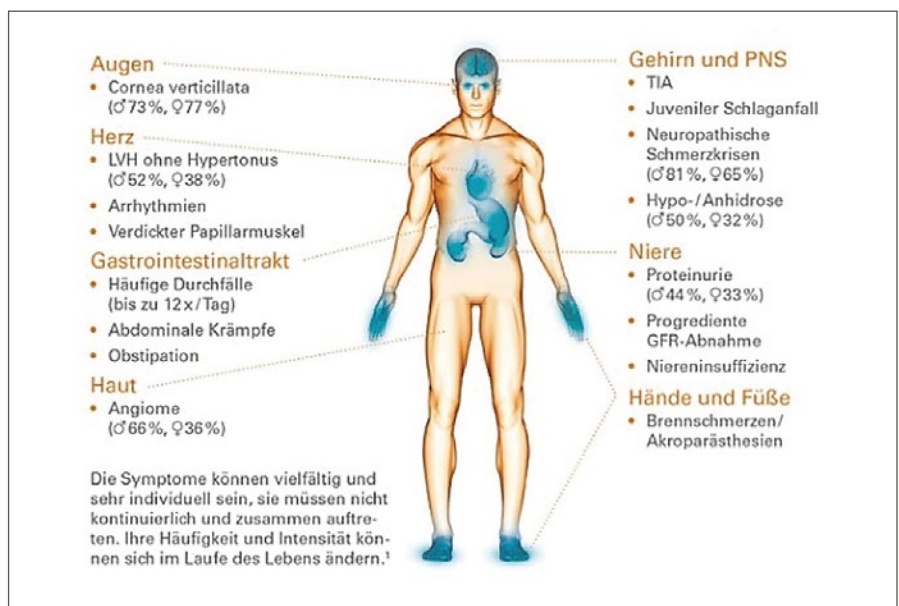


Abbildung 2: Typische Zeichen und Symptome. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

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

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

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

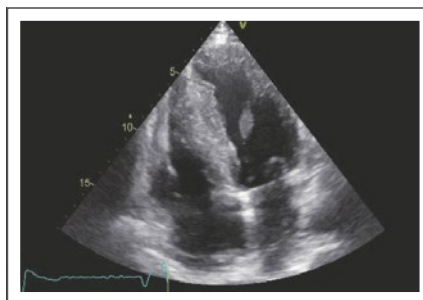


Abbildung 3: Echokardiographie: Konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie und Hypertrophie der Papillarmuskulatur. (Von den Autoren zur Verfügung gestellt.)

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

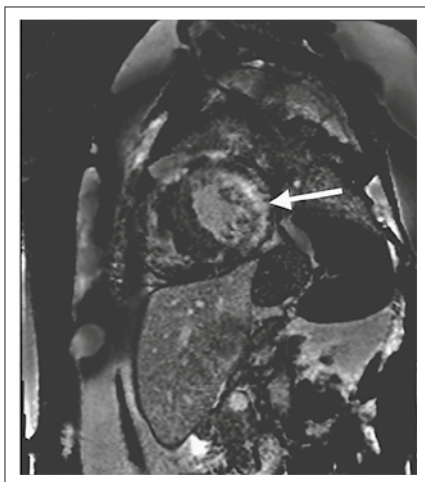


Abbildung 4: MRT: Ausgeprägtes Fibroseareal (Pfeil = „Late Gadolinium Enhancement“) in der Laterallwand. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Dietrich Beitzke, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien.)

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

das gesamte Myokard ausdehnen kann (Abb. 4).

■ Labordiagnostik

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

■ Therapie

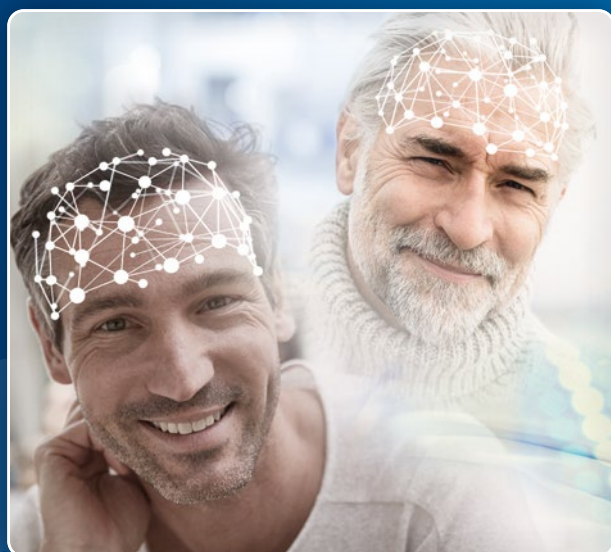
Die Therapie bei kardialer Beteiligung besteht in erster Linie in der klassischen Herzinsuffizienztherapie, wobei insbesondere auf eine ggf. eingeschränkte

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

Korrespondenzadresse:

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

Kontrollierter Bluthochdruck: eine Maßnahme zur Reduktion des Demenzrisikos im Alter¹



Optimal kombiniert für eine effektive Blutdrucksenkung über 24 Stunden



Wir versorgen

Österreich

Inhaltsstoffe für ein gesundes Herz

H. Leitner

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen weltweit zu den führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität. Neue Ansätze aus dem Bereich der Nahrungsergänzungsmittel, etwa die Regulierung des Fettstoffwechsels mittels Probiotika oder Berberin oder die Unterstützung der Herzgesundheit durch Thiamin, zeigen vielversprechende Ergebnisse.

Große Studien haben gezeigt, dass erhöhte Spiegel von LDL-Cholesterin (LDL-C), ein hohes Gesamtcholesterin sowie niedriges HDL-Cholesterin (HDL-C) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, weshalb der Behandlung der Dyslipidämie ein wesentlicher Beitrag zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse beigemessen wird [1]. Lebensstilveränderungen, inklusive Ernährungsmaßnahmen und körperliche Aktivität, werden als First-Line-Therapie bei Hypercholesterinämie empfohlen. Nahrungsergänzungsmittel können dabei eine wichtige Rolle spielen und die lipidsenkende Wirkung der Lebensstilmaßnahmen unterstützen [2].

Laut einer Empfehlung der Österreichischen Atherosklerose-Gesellschaft liegt die Bedeutung pflanzlicher Supplemente mit cholesterinsenkender Wirkung vor allem in der Primärprävention bei Personen mit niedrigem LDL-C-Spiegel (< 190 mg/dl), bei denen noch keine medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung indiziert ist oder die noch keine Medikamente einnehmen wollen [3]. Für Personen, die aufgrund einer Unverträglichkeit Statine nicht in der erforderlichen Dosierung einnehmen können oder auf Statine gänzlich verzichten müssen, stellen ausgewählte Supplemente wie roter Hefereisextrakt, Berberin etc. neben anderen cholesterinsenkenden Medikamenten eine effektive Alternative dar.

■ *Lactobacillus plantarum*

Ein neuer Ansatz in der Behandlung der Dyslipidämie basiert auf dem Darmmikrobiom. So konnte für einige Bakterienstämme die Fähigkeit, die Cholesterin- und Triglyzerid- (TG-) Spiegel zu senken, nachgewiesen werden [2]. Es werden für Probiotika mehrere mögliche LDL-C-senkende Mechanismen angenommen:

- Dekonjugation von Gallensalzen durch Produktion von Gallensalzhydrolase,
- Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Cholesterin durch Absorption in die Zellwand der Darmbakterien,
- Erhöhung der Produktion kurzkettiger Fettsäuren durch vermehrte Fermentation unverdauter Kohlenhydrate und dadurch Hemmung der Cholesterinsynthese und verminderte Freisetzung freier Fettsäuren aus Fettdepots und daraus folgende Verminderung der Substrate für die TG-Synthese.

Die vorherrschende *Lactobacillen*-Spezies in der menschlichen Mund- und Darmmukosa ist *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*). Drei *L. plantarum*-Stämme (CECT 7527, 7528 und 7529) sind in der Lage, Gallensäuren abzubauen, Cholesterin aufzunehmen und kurzkettige Fettsäuren zu produzieren. Durch den Abbau von Gallensalzen, die zur Verdauung von Fett und Cholesterin in den Dünndarm abgegeben werden, wird deren Re-Absorption verhindert, was eine Neubildung von Gallensalzen aus Cholesterin erforderlich macht und zu einer Senkung des Cholesterinspiegels führt. Eine Mischung dieser drei Stämme zeigt dabei bessere Ergebnisse als jeder einzelne und wurde daher als cholesterinsenkendes Probiotikum patentiert.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie hat gezeigt, dass der Mix aus diesen drei *L. plantarum*-Stämmen nach 12 Wochen zu einer signifikant stärkeren Senkung des LDL-C und des Gesamtcholesterins bewirkt. Darüber hinaus kam es unter dem Probiotikum zu einem signifikant ausgeprägteren Anstieg des HDL-C und damit zu einer Verbesserung der LDL-C/HDL-C-Ratio. Auch die TG-Spiegel nach 12 Wochen

waren in der Gruppe mit dem *L. plantarum*-Präparat signifikant reduziert, während dies im Placebo-Arm nicht der Fall war.

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass die Einnahme dieses aus drei *L. plantarum*-Stämmen bestehenden Probiotikums zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C, des Gesamtcholesterins und der TG sowie zu einer Erhöhung des HDL-C führt.

■ Berberin

Berberin ist ein Alkaloid aus der Gruppe der Isochinolinalkaloide. Es ist der bioaktive Inhalt von *Rhizoma coptidis* und wird in der traditionellen chinesischen Medizin zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen sowie von Diabetes mellitus eingesetzt [4]. Pharmakinetische Untersuchungen haben gezeigt, dass Berberin nur schlecht aus dem Darm absorbiert und rasch metabolisiert wird, woraus eine geringe orale Bioverfügbarkeit resultiert. Trotz niedriger Plasmakonzentration ist die Konzentration von Berberin und dessen Metaboliten im Gewebe hoch und Berberin sowie seine Metaboliten finden sich in Leber, Niere, Muskulatur, Lunge, Gehirn, Herz, Pankreas und Fettgewebe. Daher ist Berberin auch in unterschiedlichen Indikationen wirksam. So bewirkt Berberin bei Atherosklerose eine Normalisierung der Endothelfunktion, hemmt die Migration und Proliferation von Zellen der vaskulären glatten Muskulatur und vermindert die durch Makrophagen verursachte Bildung von Schaumzellen, inflammatorische Prozesse sowie die Plättchenaktivierung. In vivo reduziert Berberin die Größe atherosklerotischer Plaques und unterdrückt inflammatorische und oxidative Marker. Darüber hinaus wurden günstige Effekte von Berberin auf Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Schlaganfall sowie auf die nicht alkoholische Fettleber-Erkrankung (NAFLD) beschrieben.

Die lipidsenkende Wirkung von Berberin wurde in einer Reihe von Studien mit zum Teil inkonsistenten Resultaten

evaluiert. In einer Meta-Analyse, in der die Daten von 11 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 874 Teilnehmern eingeflossen sind, konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Berberin mit einer signifikanten Senkung des Gesamtcholesterins ($-0,61$ mmol/l [$-23,59$ mg/dl]), der Triglyzeride ($-0,50$ mmol/l [$-19,34$ mg/dl]) sowie des LDL-C ($-0,69$ mmol/l [$-26,68$ mg/dl]) und einem Anstieg des HDL-C ($0,05$ mmol/l [$1,93$ mg/dl]) assoziiert ist [5]. Subgruppenanalysen haben darüber hinaus ergeben, dass Berberin zusätzlich zu einem Statin gegeben zu einer höheren Senkung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride führt als eine alleinige Statin-Behandlung. Berberin war in den Studien gut verträglich. Berichtete unerwünschte Wirkungen waren milde bis moderate Obstipation bzw. milde Diarrhoe sowie in seltenen Fällen ein bitterer Geschmack.

Eine weitere Meta-Analyse mit Daten aus 21 klinischen Studien hat einen therapeutischen Effekt von Berberin auf Typ-2-Diabetes, Hyperlipidämie sowie Hypertonie ergeben, der mit anderen Therapieregimes vergleichbar ist [6]. So wurde auch gezeigt, dass Berberin in der Behandlung des Typ-2-Diabetes den HbA_{1c}, die Nüchtern-Glukose sowie den postprandialen Glukoseanstieg ähnlich wirksam kontrolliert wie Metformin [7]. Ähnlich wie Metformin wirkt Berberin über die Regulierung von Effektoren wie AMPK, MAPK, PKC, PPAR α und PPAR γ [6, 8]. Darüber hinaus wird Berberin als potenzielles Präparat zur Behandlung der Adipositas beschrieben und es gibt Hinweise darauf, dass es auch in der Behandlung von Tumoren effektiv sein könnte [9].

■ Vitamin B1 (Thiamin)

Thiamin zählt zu der Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine. Es kommt natürlicherweise vorwiegend in Vollkorngetreide und Hülsenfrüchten vor. Thiamin spielt eine wesentliche Rolle im Energie-Stoffwechsel der Zellen, inklusive der Zellen des kardialen Systems. Ein Mangel an Thiamin kann neurologi-

sche Erkrankung sowie Herzinsuffizienz zur Folge haben [10]. Thiaminmangel resultiert unter anderem in dem Krankheitsbild Beriberi, das verschiedene Verlaufsformen mit neurologischer bzw. kardiologischer Symptomatik besitzt. Die Ursachen von Thiaminmangel sind mannigfaltig und reichen von inadäquater Thiaminzufuhr durch die Ernährung, hohem Alter und exzessivem Alkoholkonsum über Malabsorptionssyndrome und erworbene Immundefizienz-Syndrome bis hin zu angeborenen Stoffwechselerkrankungen, persistierender Diarrhoe und Erbrechen.

Thiamin hat vielfältige Effekte auf das kardiovaskuläre System. So hat es einerseits hämodynamische Wirkungen auf das Kreislaufsystem und andererseits direkte positive pharmakologische Effekte auf das Herz [11]. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Thiamin-Supplementierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz den systolischen, diastolischen und Zentralvenendruck erhöht, bei gleichzeitiger Senkung der Herzfrequenz und Erhöhung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) [10]. Thiamin wirkt vasodilatatorisch und reduziert die Nachlast des Herzens, wodurch es zu einer Verbesserung der kardialen Funktion kommt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Thiamin die Diurese und Natriurese bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die ein Diuretikum erhalten, erhöht. Die Autoren dieses Reviews kommen zu dem Schluss, dass Patienten mit Herzinsuffizienz, insbesondere jene in fortgeschrittenen Stadien, von einer Thiamin-Supplementierung profitieren, nicht zuletzt wegen dessen geringer Toxizität [10]. Patienten mit refraktärer Herzinsuffizienz sollten auf einen eventuell vorliegenden Thiaminmangel gescreent werden.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat die durch wissenschaftliche Studien abgesicherten Funktionen von Thiamin bewertet und verschiedene gesundheitsbezogene Angaben („Health Claims“) für das Vitamin zugelassen [12]:

- Thiamin trägt zu einem normalen Energiestoffwechsel bei.
- Thiamin trägt zu einer normalen Funktion des Nervensystems bei.
- Thiamin trägt zur normalen psychischen Funktion bei.
- Thiamin trägt zu einer normalen Herzfunktion bei.

Mit Thiamin angereicherte Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel können vorformulierte „Health Claims“ für die oben genannten Funktionen ausweisen.

Literatur:

1. ESC/EAS Task Force Members. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.
2. Fuentes MC, et al. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of *Lactobacillus plantarum* strains for lowering cholesterol. *Med J Nutrition Metab* 2016; 9: 125–35.
3. Dieplinger B, et al. Nicht-medikamentöse Methoden der LDL-C-Senkung. Österreichische Atherosklerose Gesellschaft 2014. www.aas.at/pages.php (zuletzt gesehen 25.3.2021).
4. Feng X, et al. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics. *Theranostics* 2019; 9: 1923–51.
5. Dong H, et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med* 2013; 79: 437–46.
6. Lan J, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015; 161: 69–81.
7. Yin J, et al. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57: 712–7.
8. Zhang H, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism* 2010; 59: 285–92.
9. Wang H, et al. Metformin and berberine, two versatile drugs in treatment of common metabolic diseases. *Oncotarget* 2017; 9: 10135–46.
10. DiNicolantonio JJ, et al. Thiamine and cardiovascular disease: A literature review. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61: 27–32.
11. Shimon I, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 1995; 98: 485–90.
12. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on substantiation of health claims related to thiamine and energy-yielding metabolism (ID 21, 24, 28), cardiac function (ID 20), function of the nervous system (ID 22, 27), maintenance of bone (ID 25), maintenance of teeth (ID 25), maintenance of hair (ID 25), maintenance of nails (ID 25), maintenance of skin (ID 25) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2009; 7: 1222. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2009.1222> (zuletzt gesehen: 25.3.2021)

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Keinen Patienten mit kardialer Amyloidose übersehen!

C. Uhlig

Seit 1. März steht mit Tafamidis erstmals eine spezifische Therapie der kardialen ATTR-Amyloidose in der gelben Box zur Verfügung, die das Leben verlängern und die Lebensqualität verbessern kann [1, 2]. Je früher die seltene Herzerkrankung erkannt wird, desto größer ist der Nutzen von Tafamidis [2]. Wie Patienten mit kardialer Amyloidose rasch identifiziert und einer Behandlung zugeführt werden können, war Thema eines Symposiums* beim 23. Kardiologie-Innsbruck-Kongress 2021.

Die Prävalenz der kardialen ATTR-Amyloidose nimmt in Österreich zu, was ausnahmsweise ein gutes Zeichen ist. „Denn das spricht dafür, dass die Erkrankung vermehrt diagnostiziert wird“, erklärt **Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pözl**, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck, in seinem Vortrag beim 23. Kardiologie-Innsbruck-Kongress 2021 der medizinischen Universität Innsbruck. Das wachsende Bewusstsein für die kardiale Amyloidose ist hochrelevant, da diese eine deutlich höhere Mortalität aufweist als andere Herzerkrankungen [3]. Nur ein Fünftel der Betroffenen verstirbt an einer nicht-kardialen Ursache [4].

■ Österreichischer interdisziplinärer Konsensus

Lange Zeit wurde die Diagnose „kardiale Amyloidose“ vielfach zögerlich gestellt, auch weil spezifische Therapien fehlten. Mit Tafamidis (Vyndaqel®) steht nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der in den Pathomechanismus eingreift. Der Transthyretin-Stabilisator verhindert die Ablagerung von fehlgefaltetem Transthyretin. Bei der mutanten oder varianten ATTR-Amyloidose (mATTR/vATTR) ist die Ursache der Fehlfaltung eine Mutation im Transthyretin (TTR)-Gen, bei der Wildtyp-ATTR (wtATTR) kommt es vermutlich durch den Alterungsprozess zur Fehlfaltung. Je früher die kardiale Amyloidose erkannt wird, desto größer ist der Nutzen von Tafamidis [2]. Daher sollten Anzeichen einer

kardialen Amyloidose beachtet und ein Verdacht rasch abgeklärt werden.

Die Fragen ...

- Wann an kardiale Amyloidose denken?
- Wen auf kardiale Amyloidose screenen?
- Wie weiter abklären?
- Wie behandeln?

beantwortet das rezent in der Wiener Klinischen Wochenschrift publizierte interdisziplinäre österreichische Konsensus-Statement (frei zugänglich unter <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00508-020-01781-z.pdf>), das einen Überblick über alle wichtigen Aspekte der Erkrankung gibt [5].

■ Bei bestimmten kardiologischen Patienten sehr häufig

In der Gesamtbevölkerung ist die kardiale Amyloidose selten, nicht aber bei speziellen kardiologischen Patienten. Die Prävalenz der kardialen ATTR-Amyloidose liegt ...

- bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) bei 13 %,
- bei TAVI-Patienten mit Aortenstenose bei 16 %, bei Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenstenose sogar bei 33 % und
- bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie bei 5 % [6].

Amyloidose kann die verschiedensten Organe betreffen. Bei der ATTR-Amyloidose liegt immer auch eine Herzbeteiligung vor, bei der AL-Amyloidose haben 70 % der Patienten eine kardiale Manifestation. Bei AL-Amyloidose lagern sich von Plasmazellklonen gebildete freie Leichtketten im Herzmuskel ab [7].

■ „Red Flags“ der kardialen Amyloidose erkennen

Jeder Arzt, der Patienten mit kardiologischen Erkrankungen betreut, sollte die „Red Flags“ der kardialen Amyloidose kennen (Tab. 1). Die wichtigsten **klinischen Warnsignale** sind Herzinsuffizienz, bilaterales Karpaltunnelsyndrom, periorbitale Hämatome und autonome Dysfunktion. **Typische Zeichen im EKG** sind Pseudoinfarkt-EKG, relative Niedervoltage, Überleitungsstörung und Vorhofflimmern. Ganz besonders bei Niedervoltage im EKG bei gleichzeitiger vermeintlicher LV-Hypertrophie in der Echokardiografie sollten die Alarmglocken läuten.

Charakteristische Hinweise in der **Echokardiografie** sind erhöhte Wanddicke (symmetrisch oder asymmetrisch), vergrößerte Vorhöfe, diastolische Dysfunktion, pathologischer Global Longitudinal Strain (GLS) mit „apical sparing“ und Perikarderguss.

■ Wer sollte gescreent werden?

Wie Pözl betonte, sollten **alle Patienten mit diagnostizierter und vermutterter nicht-kardialer Amyloidose** auf

Tabelle 1: „Red Flags“ für kardiale Amyloidose [5, 10]

- Verringerung des longitudinalen Strains mit apikalem Sparing
- Diskrepanz zwischen der Wanddicke des linken Ventrikels und dem Fehlen einer Linksventrikelhypertrophie im EKG
- AV-Block bei hypertrophem Phänotyp
- Hypertropher Phänotyp im Echo mit zusätzlichen infiltrativen Merkmalen, inkl. einer Verdickung der Atrioventrikularklappen, des interatrialen Septums und der freien Wand des rechten Ventrikels
- Ausgeprägte Expansion des Extrazellulärvolumens und/oder diffuses „Late Gadolinium Enhancement“ im kardialen MRT
- Symptome einer Polyneuropathie und/oder einer Dysautonomie
- Uni- oder bilaterales Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese
- Wiederholte geringe Erhöhung der Troponin-Spiegel

Erstpublikation: UNIVERSUM INNERE MEDIZIN 3/21, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH. © 2021.

*Quelle: „Kardiale Amyloidose – Diagnose und Therapie“, Satellitensymposium von Pfizer im Rahmen des Kardiologie-Innsbruck-Kongresses, 5. 3. 2021

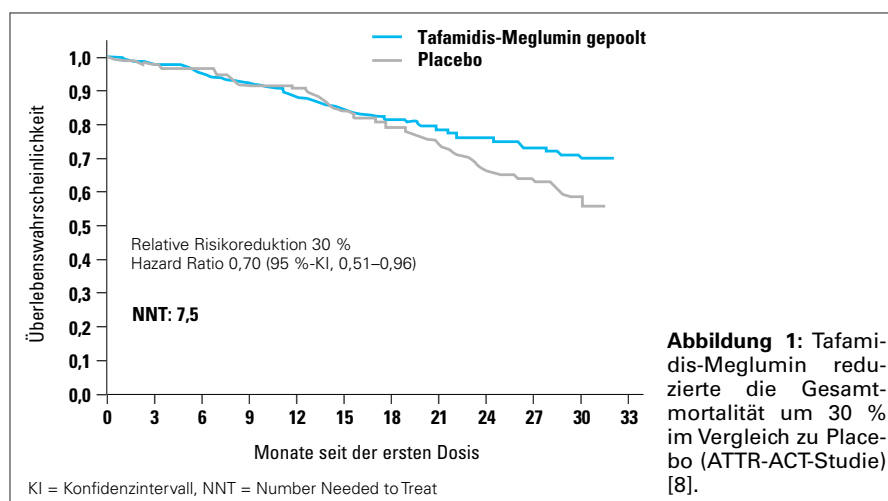


Abbildung 1: Tafamidis-Meglumin reduzierte die Gesamtmortalität um 30 % im Vergleich zu Placebo (ATTR-ACT-Studie) [8].

eine kardiale Amyloidose hin gescreent werden: „Die kardiale Beteiligung bestimmt in der Regel die Prognose.“ Ein Screening sollte auch bei allen Patienten mit hypertrophem kardialen Phänotyp ohne erklärbare Ursache erfolgen, dies besonders bei Vorliegen von „Red Flags“.

■ Betreuung an spezialisierten Zentren

Das strukturierte Vorgehen bei Verdacht auf kardiale Amyloidose ist im österreichischen Konsensus-Statement dargelegt. Wichtige diagnostische Tools sind die Magnetresonanztomografie (MRT), die Knochenszintigrafie mit Tracern wie 99mTc-markierter 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarbonsäure (DPD), der Nachweis von Leichtketten in Serum und Harn zur Differenzierung von ATTR- und AL-Amyloidose sowie bei Bedarf die Biopsie des am meisten betroffenen Organs, gegebenenfalls auch des Herzens. Die Zusammenschau der Befunde ermöglicht eine sehr zuverlässige Diagnose bzw. den Ausschluss einer kardialen Amyloidose. Gegebenenfalls sollten Patienten zur Abklärung rasch an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden, an dem auch die spezifische Therapie verordnet werden kann. Die Liste der infrage kommenden Zentren wird vom Dachverband der Sozialversicherungsträger erstellt und ist abrufbar unter: http://www.sozialversicherung.at/erstattungskodex_ATTR-CM

Lange Zeit beschränkte sich die Behandlung der kardialen Amyloidose auf supportive Therapien, allen voran die Gabe von Diuretika. Die Standard-Herzinsuffizienztherapie wird häufig schlecht vertragen. Sie kann bei Patienten mit

HFrEF in Erwägung gezogen werden. Die Indikation für eine Antikoagulation sollte nach Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt werden. Konventionelle Schrittmachertherapie und kardiale Resynchronisationstherapie sind bei entsprechender Indikation sinnvoll.

Pözl verwies auf den besonderen Behandlungsbedarf von Patienten mit kardialer Amyloidose und empfahl, die Patienten auf die sehr aktive Selbsthilfegruppe „Amyloidosis Austria“ (www.amyloidosis-austria.at) hinzuweisen.

■ Längeres und besseres Leben durch Tafamidis

Mit Tafamidis kann das Leben von Patienten mit kardialer Amyloidose verbessert und verlängert werden. Das zeigen die ATTR-ACT-Studie [1, 8] und deren Langzeit-Extensionsstudie [2]. Beide wurden von **OA Dr. Christian Ebner**, 2. Interne Abteilung mit Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Ordensklinikum Linz der Elisabethinen, vorgestellt.

In der ATTR-ACT-Studie wurden 441 Patienten mit bioptisch gesicherter ATTR-Amyloidose über 30 Monate mit Tafamidis-Meglumin 80 mg oder 20 mg oder Placebo behandelt (2:1:1) [1]. Tafamidis verringerte die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo um 30 % (29,5 % vs. 42,9 %; $p = 0,0259$), was einer Number Needed to Treat (NNT) von 7,5 entspricht (Abb. 1) [8]. Ebner verwies darauf, dass die Kurven erst nach einem Zeitraum von 18 Monaten auseinanderwichen: „Es brauchte also eine gewisse Zeit, bis der lebensverlängernde Effekt der Therapie eintrat.“ Um eine kardiovasku-

läar bedingte Hospitalisierung zu verhindern, mussten nur 4,4 Patienten 30 Monate lang mit Tafamidis-Meglumin anstelle von Placebo behandelt werden (relative Risikoreduktion 32 %; 0,48 vs. 0,70; $p < 0,0001$) [8].

Bereits nach 6 Monaten zeigte sich ein positiver Effekt von Tafamidis auf die Lebensqualität, gemessen am „Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)“-Score. Die Lebensqualität sank unter Tafamidis deutlich langsamer als unter Placebo (Differenz nach 30 Monaten 14 Punkte). Und auch die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) verkürzte sich unter Tafamidis langsamer (Differenz zu Placebo nach 30 Monaten 76 Meter) [8].

Unter Tafamidis waren fast alle Komponenten des KCCQ gegenüber Placebo verbessert, die Patienten waren nach eigenen Angaben weniger von sozialen und physischen Einschränkungen belastet und wiesen seltenere sowie geringere Symptome auf (Patient Global Assessment – PGA) als Patienten des Placebo-Arms. Lediglich bei der Selbstwirksamkeit und der Symptomstabilität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo. Der Vorteil von Tafamidis gegenüber Placebo spiegelte sich auch im EQ-5D-3L (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) und auf der visuellen Analogskala (VAS) wider. Signifikant mehr Patienten im Tafamidis-Arm gaben an, sich insgesamt sehr stark, stark oder etwas verbessert zu haben, als im Placebo-Arm, in dem sich mehr Patienten nach eigener Angabe deutlich oder sehr deutlich verschlechterten (Abb. 2) [9].

■ Mehr Benefit durch frühzeitige Therapie

Wie wichtig ein frühzeitiger Therapiebeginn mit Tafamidis ist, belegt die beim ESC 2020 präsentierte ATTR-ACT-Langzeit-Extensionsstudie [2]. Patienten, die in der ATTR-ACT-Studie Tafamidis-Meglumin erhalten hatten, setzten in der Langzeitstudie die Therapie in derselben Dosierung fort (80 mg oder 20 mg). Patienten des ursprünglichen Placebo-Arms wurden zu Tafamidis-Meglumin 80 mg oder 20 mg randomisiert. Ab 1. 8. 2018 wurde Tafamidis-Meglumin 80 mg

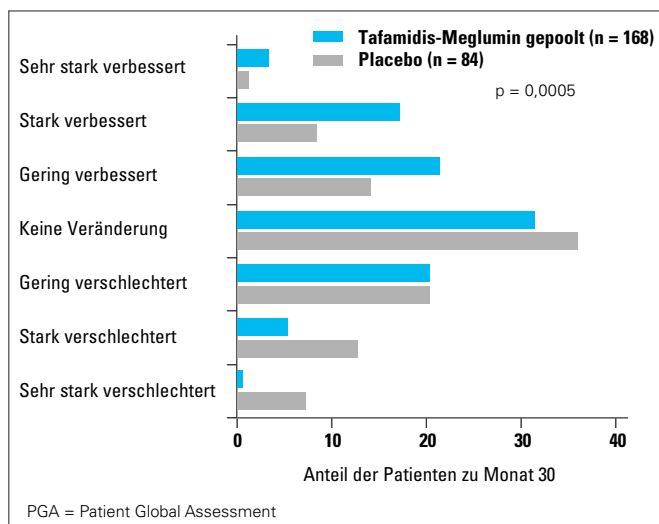


Abbildung 2: Selbstbeurteilung der Patienten (PGA): deutlicher Benefit von Tafamidis-Meglumin gegenüber Placebo (Post-hoc-Analyse der ATTR-ACT-Studie) [9].

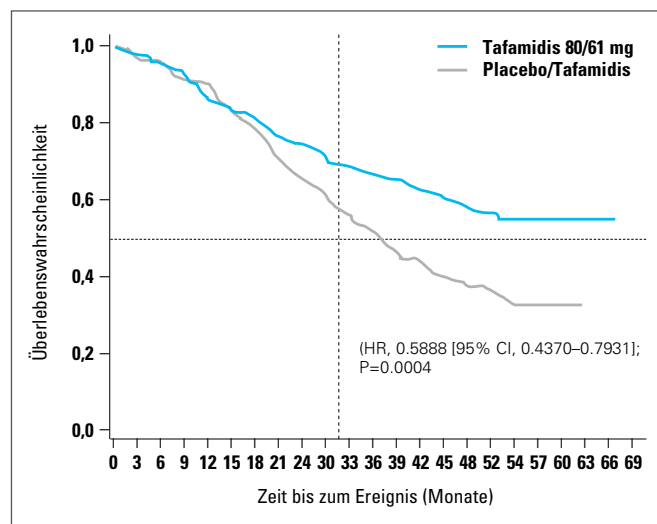


Abbildung 3: Der sofortige Beginn mit Tafamidis 80/61 mg verringerte die Gesamtmortalität um 41,1 % gegenüber einer um 30 Monate verzögerten Therapie (ATTR-ACT-Langzeit-Extensionsstudie) [2].

durch die bioäquivalente Formulierung mit 61 mg Tafamidis als freier Säure ersetzt [2].

Nach 51,9 Monaten war die Mortalität in der Tafamidis-80/61-mg-Gruppe um 41,1 % geringer als in der Placebo/Tafamidis-Gruppe (Abb. 3). „Das schlechtere Überleben von Patienten, die zuvor Placebo erhalten haben, zeigt die Wichtigkeit der frühzeitigen Diagnose und Behandlung auf“ [2], hielt Ebner fest. „Innerhalb eines Jahres ist keine gewaltige Verbesserung der Situation durch Tafamidis zu erwarten. Danach ist der Vorteil aber deutlich.“

Da die Extensionsstudie einen Vorteil der höheren gegenüber der geringeren Tafamidis-Dosierung ergab, wurde Tafamidis 61 mg zugelassen. Unerwünschte Ereignisse waren unter beiden Dosierungen vergleichbar. Am häufigsten wurden Diarrhö, Harnwegsinfekte, Vaginalinfekte und Abdominalschmerzen dokumentiert.

Literatur:

- Maurer MS, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.
- Damy T. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. ePoster, ESC 2020.

- Kocher F, et al. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. *ESC Heart Failure* 2020; 7: 3919–28.
- Escher F et al., When and how do patients with cardiac amyloidosis die? *Clinical Research in Cardiology* 2020; 109: 78–88.
- Bonderman D, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 742–61.
- Lane T, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019; 140: 16–26.
- Sperry BW, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2040–50.
- Rapezzi C, Tafamidis improves outcome in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Congress 2018 - Munich, Germany*.
- Hanna M, et al. Impact of Tafamidis on health-related quality of life in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Am J Cardiol* 2021; 141: 98–105.
- Witteles RM, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 709–16.

Tafamidis (Vyndaqel®) bei kardialer Amyloidose – Zusammenfassung

Patienten mit kardialer Wildtyp- oder hereditärer ATTR-Amyloidose ...

- blieben unter Tafamidis länger leistungsfähig als unter Placebo (6-Minuten-Gehtest) und
- hatten unter Tafamidis zu jedem Untersuchungszeitpunkt einen besseren Gesundheitszustand und mehr Lebensqualität als Patienten des Placebo-Arms [8, 9].

Eine frühzeitige Diagnose und ein früher Therapiebeginn mit Tafamidis sind entscheidend für den weiteren Verlauf der kardialen Amyloidose.

Tafamidis 61 mg in Vyndaqel® ist seit 1. 3. 2021 in der Gelben Box des Erstattungskodex (RE1) und kann an spezialisierten Zentren verordnet werden (http://www.sozialversicherung.at/erstattungskodex_ATTR-CM).

Korrespondenzadresse:

Dr. Claudia Uhler
Freie Medizinjournalistin
A-1030 Wien
Landstraßer Hauptstraße 83–85
E-Mail: c.uhler@icloud.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 195

▼ 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 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 194

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

Amlovalsax® (Amlodipin/Valsartan) Referenzprodukt Exforge®

Amlovalsax® – eine Fixkombination zur Behandlung der Hypertonie mit einem Preisvorteil von bis zu 68 % [1]

Die Fixkombination Amlovalsax® vereinigt zwei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen (Amlodipin: Kalzium-Antagonist, Valsartan: Angiotensin-II-Antagonist), um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt, wodurch der Blutdruck stärker gesenkt wird als durch jede der Komponenten alleine [2].

In den meisten großen Hypertonie-Studien hat sich gezeigt, dass für das Erreichen des Blutdruckziels eine Kombinationstherapie erforderlich ist [3]. Fixkombinationen sind eine wichtige Strategie, um bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und insbesondere bei fehlenden Symptomen die häufig schlechte Therapieadhärenz zu verbessern [4]. Auch der Österreichische Blutdruckkonsens 2019 spricht sich für eine initiale Standardtherapie mit einer Zweifach-Kombination aus. Zur Verbesserung der Adhärenz sollte wenn möglich eine Fixkombination verwendet werden [3]. Eine Studie bei Hypertonie-

patienten ohne nächtlichen Blutdruckabfall („Non-Dippers“) zeigte, dass bei morgendlicher Einnahme der Fixkombination aus Amlodipin und Valsartan im Vergleich zu den Monotherapien eine effektive Blutdrucksenkung über 24 h erreicht wurde und insbesondere der nächtliche Blutdruck gut kontrolliert war [5].

Mit Amlovalsax® können Hypertoniepatienten ihr Blutdruckziel mit einer einzigen Filmtablette erreichen.

Amlovalsax® von G.L. Pharma ist **laktosefrei** [2] und steht als **echte Monatspackung zu 30 Stück** in der **Grünen Box (IND-frei)** [6] zur Verfügung. Zusätzlich sind die **Blisters von Amlovalsax® perforiert**, sodass einzelne Blisternäpfe abgetrennt und problemlos für einen längeren Zeitraum in Tablettenschachteln vorbereitet werden können – ohne Qualitäts- und Stabilitätsverlust durch Lagerung außerhalb des Blisters.

Literatur:

1. 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.
2. Amlovalsax® Fachinformation, Stand 01.2018



3. Weber T, et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. Wien Klin Wochenschr 2019; 131(Suppl 6): 489–590.

4. Dechend R, Derer W. Relevanz der Kombinationstherapie für kardiovaskuläre Patienten: Blutdruck- und Cholesterinsenkung im Fokus – Update 2019, CME-Verlag, Download: <https://www.cme-kurs.de/kurse/kombinationstherapie-fuer-kardiovaskulaere-patienten/> (zuletzt gesehen: 24.03.2021)

5. Erdoğan D, et al. The effect of fixed-dose combination of valsartan and amlodipine on nighttime blood pressure in patients with non-dipper hypertension. Turk Kardiyol Dern Ars 2016; 44: 404–13.

6. WVZ 03/2021

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

G.L. Pharma GmbH

Carina Haar

Leopold-Bartenstein-Straße 1

A-8502 Lannach

E-Mail: carina.haar@gl-pharma.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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

Lipidsenker-Kombinationspräparate von Gerot Lannach

Ezeato®

NEU¹

Ezetimib/Atorvastatin

Referenzprodukt: Atozet®



✓ Keine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten²

✓ Triglyzerid-Senkung von bis zu 40%³

✓ LDL-C Senkung von bis zu 61%³

✓ Erhältliche Wirkstärken:

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

OP III⁴



Ezerosu®

Ezetimib/Rosuvastatin



✓ Nr. 1 in Österreich⁵

✓ LDL-C Senkung von bis zu 70%⁶

✓ Erhältliche Wirkstärken:

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

zusätzlich⁴

OP III⁴



GEROT LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis

LDL-C = Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Quellen: ¹ Eintritt ins WVZ mit 09/2020 (No-Box); ² Fachinformation Ezeato®, Stand 06/2020; ³ Ballantyne CM, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia - A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. Circulation. 2003;107:2409-15; ⁴ WVZ 04/2021; ⁵ It. Insight Health, MAT 12/2020 (in Einheiten); ⁶ Hong SJ, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther 2018;40:226-241. Ballantyne et al., Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 Mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results From the EXPLORER Study). Am J Cardiol 2007;99:673-80

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 209

Weitere Informationen:

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

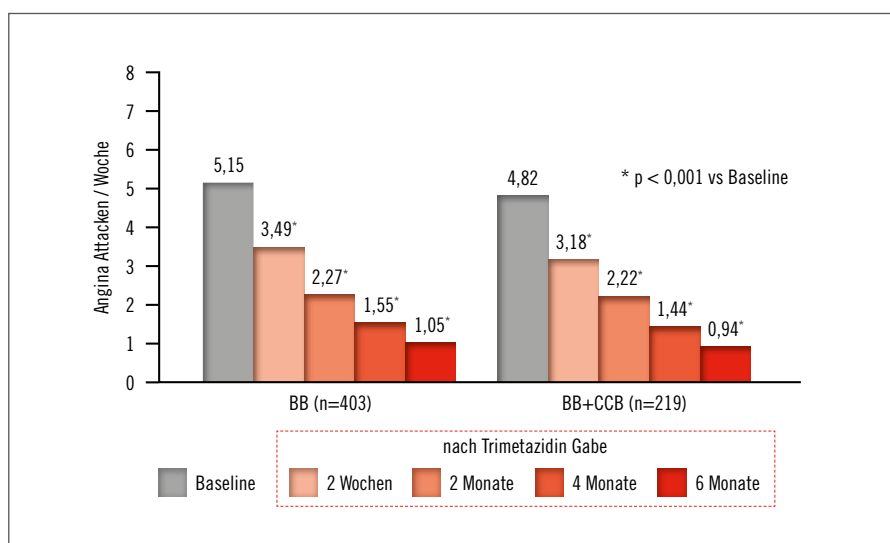


Abbildung 2: Effiziente Reduktion der Angina-Attacken durch Trimetazidin in Kombination mit BB (Betablocker) bzw. BB + CCB (Kalziumkanalblocker). Mod. nach [8].

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

ELIQUIS®

Bieten Sie Ihren VHF-Patient*innen
WIRKSAMKEIT und **SICHERHEIT**
unabhängig von:

Eliquis®
Apixaban

Alter¹



Nierenfunktion²



Begleiterkrankungen³



Geschlecht⁴



BMI⁵



Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in einer Vielzahl an Patientengruppen mit VHF: Subanalysen der ARISTOTLE-Studie⁶

Wirksamkeit: 21% relative Risikoreduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. VKA⁶

Sicherheit: 31% relative Risikoreduktion von schweren Blutungen vs. VKA⁶

Referenzen: 1. Halvorsen et al, EHJ (2014); 35 (28), 1864-72. <65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre. 2. 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 bei Patienten mit GFR ≤50 ml/min unter Apixaban 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. 3. Alexander et al, AHJ (2019) 208:123-131. 0-2 Komorbiditäten, 3-5 Komorbiditäten, ≥6 Komorbiditäten. 4. 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 unter Apixaban seltener schwere Blutungen (p for interaction <0,05). 5. 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 bei geringerem BMI unter Apixaban seltener (p for interaction <0,05). 6. Granger CB et al, NEJM (2011) 365(11):981-92; ARISTOTLE: Primärer Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfall/SE HR 0,79 (95%-KI 0,66-0,95), p=0,01 für Überlegenheit, Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen nach ISTH HR 0,69 (95%-KI 0,60-0,80), p<0,001.

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, VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, SE – systemische Embolie, TIA – transitorische ischämische Attacke, VKA – Vitamin K Antagonist

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: 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, Natriumdoodecylsulfat, 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 (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II), Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - akute, klinisch relevante Blutung. - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. - Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. - Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 1867, 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. Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2100011, 02/2021) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0682/02.2021)

www.eliquis.at



Bristol Myers Squibb™



Genericon Pharma „Gesundheit für alle“ – wenn das Motto zum Programm wird!



Das österreichische Unternehmen Genericon Pharma überzeugt bereits seit 35 Jahren mit höchster Arzneimittelqualität und bestem Service. Ärzte und Apotheker, aber vor allem auch Patienten profitieren vom jahrelangen Know-how des Pharmaunternehmens.

Starker heimischer Partner

Als zuverlässiger Partner zählt Genericon heute zu den führenden generischen Anbietern in Österreich. Eine Erfolgsgeschichte, die auf Sicherheit, Vertrauen, Service und bester Arzneimittelqualität fußt. Eigene, hochmoderne Labors in Graz stellen die Qualitätskontrolle der unter GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice) hergestellten Produkte sicher.

Mit ihrer breiten und bewährten Produktpalette, die rund 115 Arzneispezialitäten umfasst, hat sich Genericon Pharma mit einem Spektrum an hochwertigen und leistbaren Präparaten, wie etwa **CandAm[®]**, **Venlafaxin Genericon**, **Lisinopril Genericon** oder **Desloratadin Genericon**, einen Namen gemacht. Darüber hinaus wird das vielfältige Angebot mit ausgewählten,

hochqualitativen Nahrungsergänzungsmitteln der Marke MULTI abgerundet.

Um die Patienten bestmöglich zu versorgen, wird das Produktportfolio des Pharmaunternehmens laufend erweitert. 11,3 Millionen verordnete Packungen im Jahr 2020 sprechen für das Vertrauen, das Genericon entgegengebracht wird.

Bestes Service

170 Mitarbeiter, davon 50 Pharmareferenten im Außendienst, stehen hinter der Marke Genericon, die aufgrund ihres Markenzeichens, dem Delfin, unverwechselbar ist. Fachliche Kompetenz, multiprofessionelle Teams und Fortbildungsmöglichkeiten garantieren Service auf höchstem Niveau. Ihre Genericon-Pharmareferenten sind in ganz Österreich mit viel Wissen und neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen unterwegs.

„Ich schätze Genericon, weil bei dieser Firma Kompetenz ein Gesicht hat“

Dr. Dimitrios Papaevangelou,
Allgemeinmediziner in Mödling

„Die mit dem Delfin“ werden auch in den nächsten Jahren für Ärztinnen und Ärzte, Pharmazeutinnen und Pharmazeuten sowie Patientinnen und Patienten in ganz Österreich im Einsatz sein, mit einem Ziel: Das Leben möglichst vieler Menschen dauerhaft zu verbessern. Denn die Vision „Gesundheit für alle“ ist heute aktueller denn je.

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

- Generischer Anbieter aus Österreich
- Seit 1986 am heimischen Markt vertreten
- 170 MitarbeiterInnen, davon 50 PharmareferentInnen
- Firmensitz in Graz

Link zur Website: www.genericon.at

Fachkurzinformation siehe Seite 208

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

E-Mail: genericon@genericon.at

Besuchen Sie
uns auch
ONLINE
zum
ÖKG 2021

TherOx - SSO₂-Therapie

Der nächste Schritt in der Infarktbehandlung nach PCI

- SuperSaturated Oxygen-Therapie (SSO₂) zur Minimierung des Myokardschadens bei Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt
- Wiederherstellung des mikrovaskulären Flusses
- Verbesserung der linksventrikulären Funktion
- Reduktionen der Infarktgröße in Verbindung mit einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit und Herzinsuffizienz¹

¹ Stone, et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(14):1674-83.



Kontrollierter Bluthochdruck: eine Maßnahme zur Reduktion des Demenzrisikos im Alter [1]

Hypertonie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Defizite/Demenz im Alter [1]. Die WHO empfiehlt die Kontrolle des Blutdrucks als bedeutende Maßnahme zur Reduktion des Demenzrisikos im Alter [2].

Die aktuellen ESC/ESH-Leitlinien für Management der arteriellen Hypertonie empfehlen bereits seit 2018 die Einleitung der Behandlung mit einer Kombination von zwei Medikamenten als Einzeltablette. Ein großer Vorteil: Weniger täglich einzunehmende Tabletten, damit eine verbesserte Adhärenz und in Folge eine bessere Blutdruckkontrolle [1].

Amlodipin/Valsartan Sandoz steht Ihren Patienten als eine Zweifachkombination



in drei Dosierungen (5 mg/80 mg; 5 mg/160 mg; 10 mg/160 mg) zur Verfügung [3].

Behandeln Sie Ihre hypertensiven Patienten mit einer Zweifachkombination

als Einzeltablette, um den Blutdruck der Patienten zu kontrollieren und damit das Risiko von hypertoniebedingtem kognitiven Rückgang und Demenz langfristig zu verringern.

Literatur:

1. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
2. World Health Organization, 2017. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1> (zuletzt gesehen: 2.4.2021)
3. Fachinformation Amlodipin/Valsartan Sandoz

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Sandoz GmbH
Jakob Lind Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
www.wissenwirkt.sandoz.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 189

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 Alikiren-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. **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 Sulfonamidderivate, 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 Alikiren-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.**

Fehlende myokardiale Perfusion nach primärer PCI – ein ungelöstes Problem

Die primäre PCI ist bei akutem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) seit Jahren evidenzbasierte Standardtherapie. Obwohl der koronare Blutfluss zumeist wiederhergestellt werden kann, kommt es bei annähernd 50 % der Patienten [1], bedingt durch eine mikrovaskuläre Obstruktion (MVO), zu einer fehlenden myokardialen Reperfusion, was wiederum langfristig die Mortalität und Herzinsuffizienz dieser Patienten negativ beeinflusst [1, 2].

Die mikrovaskuläre Obstruktion geht der myokardialen Hämorrhagie voran, welche noch reversibel wäre, die Hämorrhagie nicht [3]. Die Ablagerung von Eisen im Infarktgewebe fördert die Entzündungsreaktion [4], steigert die Wahrscheinlichkeit für ventrikuläre Arrhythmien, für einen ungünstigen Umbau des Herzmuskels und kardiale Nebenwirkungen [1, 2].

Die mikrovaskuläre Obstruktion ist ein Therapieziel in den Praxisleitlinienempfehlungen [3], allerdings gibt es derzeit keine Behandlungsoptionen für dieses Problem mit starker Evidenz.

Nicht bei allen Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt verbessert sich die Herzfunktion nach PCI [5]. Die kongestive Herzinsuffizienz nach PCI bei STEMI ist eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität, was mit einer Krankenhauswiederaufnahme und der Nutzung unterschiedlicher Ressourcen des Gesundheitssystems einhergehen kann [6].

Die SuperSaturated Oxygen-Therapie (SSO₂) stellt eine neue Behandlungsoption nach erfolgter PCI beim akuten Vorderwandinfarkt dar, die auf dem in Abbildung 1 visualisierten Wirkungsmechanismus beruht. Die Therapie ist

seit 2020 sowohl in Europa als auch in den USA zugelassen und kann bereits auf eine Reihe klinischer Studien zurückgreifen [7–9].

Mehr Informationen zur SSO₂-Therapie finden Sie unter www.zoll.com/therox

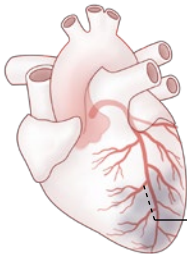
Literatur:

1. Carrick D, Haig C, et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfusion ST-segment-elevation myocardial infarction: Relation to microvascular obstruction and prognostic significance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004148.
2. de Waha S, Patel MR, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J* 2017; 38: 3502–10.
3. Ibanez B, James S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
4. Carberry J, Carrick D, et al. Persistent Iron Within the Infarct Core After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Implications for Left Ventricular Remodeling and Health Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1248–56.
5. Gho JM, Postema PG, Conijn M, et al. Heart failure following STEMI: a contemporary cohort study of incidence and prognostic factors. *Open Heart* 2017; 4: e000551.

Wirkmechanismus der TherOx® SuperSaturated Oxygen (SSO₂) Therapie

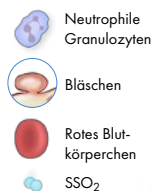
MYOKARD SCHÄDIGUNG

Die primäre Stentimplantation bei anteriorem STEMI stellt den Blutfluss wieder her um das Outcome zu verbessern. Eine Schädigung der Mikrovaskulatur kann aber aufgrund fortschreitender Veränderungen auf zellulärer Ebene den mikrovaskulären Fluss weiterhin behindern.¹



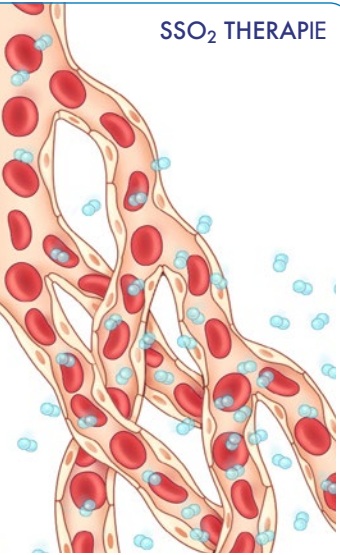
Linksanteriore absteigende Arterie
Geschädigtes Myokard

MIKROVASKULÄRE OBSTRUKTION



Nach der Wiederherstellung des Blutflusses nach PCI können Kapillargefäße durch endotheliale Ödeme, Aktivierung neutrophiler Granulozyten und andere physiologische Faktoren blockiert bleiben. Dies ist als mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) bekannt.²

SSO₂ THERAPIE



Die hyperoxämischen Level gelösten Sauerstoffs (7–10x des Normalen), die mittels SSO₂ verabreicht werden, ermöglichen einen hohen Diffusionsgradienten über das Plasma, noch bevor der Downstreamfluss wieder hergestellt wurde. Dies verringert die endotheliale Schwellung und ermöglicht die Wiederherstellung des mikrovaskulären Flusses.³

AUSWIRKUNGEN

Der SSO₂ Wirkmechanismus kann mikrovaskulären Blutfluss, Lebensfähigkeit und Funktion der Myokardzellen verbessern.⁴ Dies ist wahrscheinlich einer der maverantwortlichen Schlüsselfaktoren für die Reduktion der Infarktgröße und Verbesserung der linksventrikulären Funktion, wie es in mehreren klinischen Studien zur SSO₂ Therapie gezeigt werden konnte.^{5–7}

ZOLL

Referenzen: ¹ Padro, et al. *Cardiovascular Research*, Mar 2020; Vol 116, No 4, 741–755. ² Hamirani, et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*, June 2014; Vol 7, No 9. ³ Spears JR. *Hypoxia*, 2019; 7, 65–79. ⁴ Bartorelli AL. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003; 3:253–63. ⁵ O'Neill WW, et al. *Jour of Am Coll Cardiol*, 2007; 50, No. 5, 397–405. ⁶ Stone GW, et al. *Circ Cardiovasc Interv*, Sep 2009; 2, 366–375. ⁷ David SW, et al. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018; 1–9.

Alle Illustrationen © 2021 Audrey Bell
30181A

6. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: Patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106: 2351–7.

7. O'Neill W, Martin J, et al. Acute myocardial infarction with hyperoxemic therapy (AMIHOT) – A prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 397–405.

8. Stone GW, et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 366–75.

9. David SW, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 882–90.

Weitere Informationen:

Alexandra Dörr

ZOLL Medical Deutschland GmbH

D-50996 Köln,

Emil-Hoffmann-Straße 13

E-Mail: adoerr@zoll.com

www.zoll.com

50 Jahre

www.herzfonds.at

Österreichischer Herzfonds 1971 - 2021

Im Dienst an Patient*innen
zur Vermeidung und Behandlung von
kardiovaskulären Erkrankungen



JETZT SPENDEN

AT97 6000 0000 0706 0005



**IHRE SPENDE IST
STEUERLICH
ABSETZBAR**

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (6,934 mg Amlodipinbesilat), 12,5 mg Hydrochlorothiazid. *Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (6,934 mg Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazid. *Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (6,934 mg Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazid. *Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 10 mg Amlodipin (13,868 mg Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartkapselfüllung: mikrokristalline Cellulose; wasserfreies Calciumhydrogenphosphat; pregelatinisierte Maisstärke; Natriumstärkelycolat (Typ A); Natriumstearylfumarat. Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/25 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Hartkapselhülle (10 mg/5 mg/25 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Hartkapselhülle (10 mg/10 mg/25 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/12,5 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid schwarz (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon wird angewendet in der Behandlung von Hypertonie als Substitutionstherapie bei Patienten, die mit den einzelnen Wirkstoffen in derselben Dosiskombination, aber als separate Tabletten, hinreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIAs). Schock (einschließlich kardiogener Schock). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten. refraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose). Kombination mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARBs) bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan Die Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin/HCT mit Aliskiren-haltigen Produkten ist kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker, Ramipril oder andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme) -Hemmer, Hydrochlorothiazid oder andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Leberfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer, andere Kombinationen. ATC-Code: C09BX03. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, pregelatinisierte Maisstärke, Natriumstärkelycolat (Typ A), Natriumstearylfumarat. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg: 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg: Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **In Bezug auf Ramipril:** Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Genericon darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** 2021_05_Ramipril_Amlodipin_I_JfK_01_01

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:** Februar 2021. **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.**

Pradaxa 75 mg Hartkapseln. Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat. 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). **Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:** Jeder ml der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen enthält 6,25 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). **Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat.** Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 20 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 30 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 40 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 50 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 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:** Kapselhülle: 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:** Kapselhülle: 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. **Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:** Pradaxa Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen: Mannitol (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Lösungsmittel für Pradaxa Lösung zum Einnehmen:** Weinsäure (Ph.Eur.), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser. **Sucralose-Pulver:** Sucralose. **Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:** Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **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 venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:** Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Pradaxa Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen** sollte nicht bei Patienten ab 1 Jahr angewendet werden. **Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:** Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** **Pradaxa 75 mg Hartkapseln, Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) bei erwachsenen Patienten – $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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 gehört die Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Jänner 2021

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat (E 470b). **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren; **ATC-Code:** B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Lixiana wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq$ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Lixiana wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** November 2020. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

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, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). *Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg:* Polyvinylalkohol, Titandioxid (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: C10AA07 **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), Natriumdodecylsulfat (E487), Lactose Monohydrat, Hypromellose, **Filmüberzug:** Opadry gelb (5 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b), Eisenoxid rot (E171). Opadry beige (10 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172). Vivacoat gelb (20 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b). Opadry weiß (40 mg/10 mg): Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521). **Anwendungsgebiete:** Arosuva plus Ezetimib ist begleitend zu einer Diät zur Substitutions-Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden, adäquat kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Arosuva plus Ezetimib ist kontraindiziert: – Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer 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 Blister (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.**

CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der Sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. **Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. **ATC-Code:** C09DB07. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Venlafaxin Genericon 375 mg Retardkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 375 mg Venlafaxin. Sonstige Bestandteile: mit bekannter Wirkung: Saccharose max. 46,35 mg. Cochenillerot A (E 124) 0,0237 mg. **Kapselinhalt:** Zucker-Stärke-Pellets (Saccharosehaltig), Ethylcellulose (E 462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E 464), Talkum (E 553b), Sebacinsäuredibutylester, Ölsäure, hochdisperses Siliciumdioxid. **Kapselhülle:** Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe [Cochenillerot A (E 124), Chinolingelb (E 104), Titandioxid (E 171)]. **Venlafaxin Genericon 75 mg Retardkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Kapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 75 mg Venlafaxin. Sonstige Bestandteile: mit bekannter Wirkung: Saccharose max. 92,69 mg; Gelborange S (E 110) 0,0006 mg. **Kapselinhalt:** Zucker-Stärke-Pellets (Saccharosehaltig), Ethylcellulose (E 462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E 464), Talkum (E 553b), Sebacinsäuredibutylester, Ölsäure, hochdisperses Siliciumdioxid. **Kapselhülle:** Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe [Gelborange S (E 110), Chinolingelb (E 104), Titandioxid (E 171)]. **Venlafaxin Genericon 150 mg Retardkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Kapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 150 mg Venlafaxin. Sonstige Bestandteile: mit bekannter Wirkung: Saccharose max. 185,38 mg; Gelborange S (E 110) 0,0183 mg. **Kapselinhalt:** Zucker-Stärke-Pellets (Saccharosehaltig), Ethylcellulose (E 462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E 464), Talkum (E 553b), Sebacinsäuredibutylester, Ölsäure, hochdisperses Siliciumdioxid. **Kapselhülle:** Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe [Gelborange S (E 110), Chinolingelb (E 104), Patentblau (E 131), Titandioxid (E 171)]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). Behandlung der generalisierten Angststörung. Behandlung der sozialen Angststörung. Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos für ein Serotonin-Syndrom mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva. **ATC-Code:** N06AX16. **Venlafaxin Genericon 375 mg Retardkapseln, OP zu 30 Stück, Venlafaxin Genericon 75 mg Retardkapseln, OP zu 10 und 30 Stück, Venlafaxin Genericon 150 mg Retardkapseln, OP zu 10 und 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.**

Venlafaxin Genericon 225 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 225 mg Venlafaxin (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 6,5 mg. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Mannitol (E 421); Povidon K-90; Macrogol 400; Mikrokristalline Cellulose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat. **Beschichtung:** Celluloseacetat; Macrogol 400; Opadry Y 30 18037 (Mischung aus Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Titandioxid (E 171) und Triacetin). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). Behandlung der generalisierten Angststörung. Behandlung der sozialen Angststörung. Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos für ein Serotonin-Syndrom mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva. **ATC-Code:** N06A X16. **Venlafaxin Genericon 225 mg Retardtabletten, OP zu 10 und 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Lisinopril Genericon 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5,44 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 5 mg Lisinopril (wasserfrei). Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. **Lisinopril Genericon 10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10,89 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 10 mg Lisinopril (wasserfrei). Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. **Lisinopril Genericon 20 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 21,78 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 20 mg Lisinopril (wasserfrei). Sonstige Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung einer Hypertonie; Herzinsuffizienz: Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz; Akuter Herzinfarkt: Kurzzeitige Behandlung (6 Wochen) von hämodynamisch stabilen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt; Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus: Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1); **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer; angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern; angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem; zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6); Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1); gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie: Die Behandlung mit Lisinopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer, rein. ATC-Klassifizierung: C09A A03. **Lisinopril Genericon 5 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinopril Genericon 10 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinopril Genericon 20 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Desloratadin Genericon 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg Desloratadin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (E421); Magnesiumstearat; **Tablettenüberzug:** Opadry® Blue Filmüberzug enthält: Hypromellose; Hydroxypropylcellulose; Titandioxid (E171); Indigocarmin (E132). **Anwendungsgebiete:** Desloratadin Genericon ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und älter) für die Besserung der Symptomatik bei: allergischer Rhinitis (siehe Abschnitt 5.1); Urtikaria (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Loratadin. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antihistaminika – H1-Antagonist; **ATC-Code:** R06AX27. **Desloratadin Genericon 5 mg Filmtabletten, OP zu 10 und 30 Stück, Rezeptfrei, 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2021_04_Image_PR_01_01

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 Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, **Tabletten-Überzug:** Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [30–60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **WARNHINWEISE:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spätscheinweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN:** **SCHWANGERSCHAFT:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN:** *Häufig:* Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. *Selten:* Palpationen, 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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/300 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 Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung. Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: - in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** 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:** Dezember 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.**

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.

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 209
*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

www.lipidmanagement.at