

Journal für Kardio

Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für



 **NILEMDO®**
(bempedoic acid)

 **NUSTENDI®**
(bempedoic acid and ezetimibe)

LDL-C SENKEN:^{1,2} GEMEINSAM AN EINEM STRANG ZIEHEN



MIT NILEMDO®/NUSTENDI®
DAS LDL-C IHRER RISIKOPATIENTEN
WEITER SENKEN^{1,2}



NILEMDO®
(bempedoic acid)

NUSTENDI®
(bempedoic acid and ezetimibe)

LDL-C SENKEN:^{1,2} GEMEINSAM AN EINEM STRANG ZIEHEN



Signifikante LDL-C Senkung zusätzlich
zur lipidsenkenden Basistherapie^{3*}



Einfache Dosierung[#], 1 Tablette täglich^{1,2}



Verträglichkeit auf Placebo-Niveau⁴



Keine Aktivierung im Skelettmuskel
dank leberspezifischer Hemmung
der Cholesterinsynthese^{1,2}

[#] NILEMDO®: 180 mg Bempedoinsäure

NUSTENDI®: Fixdosiskombination aus Bempedoinsäure
180 mg und Ezetimib 10 mg

* vs. Placebo nach 12 Wochen [primärer Wirksamkeitsendpunkt]

1. NILEMDO® Fachinformation: Stand: 12/20 **2.** NUSTENDI® Fachinformation:
Stand: 02/21. **3.** Di Minno A et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in
Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of
Randomized Controlled Trials, J Am Heart Assoc. 2020 Aug 4;9(15):e016262.

4. Banach M et al. Association of Bempedoic Acid Administration With
Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With
Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2020;5(10):1124-1135.

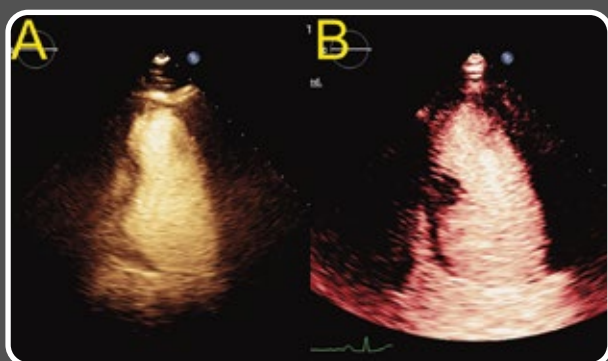
FKI siehe Seite 61

BEM-A28-1021, erstellt im Oktober 2021 (5096-9915)

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen



Themenheft: Stresstests in der Kardiologie

Praxisleitlinien Ergometrie und Spiroergometrie

C. Primus, M. Wonisch, R. Berent, J. Auer

Stressechokardiographie

W. Weihs

Cardiac positron emission tomography in the identification and characterization of coronary artery disease and microvascular dysfunction

I. Valenta, A. Upadhyaya, T. Leucker, T. H. Schindler

Kardiale Stress-Magnetresonanztomographie

A. Kammerlander

RUBRIKEN

EKG-Beispiel

Echokardiographie aktuell

Clinical Shortcuts

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE



GENERICON

CandAm®

Kombination aus Candesartan und Amlodipin

Die praktische 1x1 Dosierung trägt zu einer verbesserten Therapietreue bei.

In 3 Dosisstärken verfügbar:
8 mg/5 mg, 16 mg/5 mg, 16 mg/10 mg

BLUTDRUCKSENKUNG



5 Brief des Herausgebers

K. Huber

Editorial Serie: Die neuen Guidelines der ESC

7 2021-ESC-Guidelines „Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz“

C. Adlbrecht

Editorial

10 Die verschiedenen Gesichter der AV-nodalen Reentry-Tachykardie (AVNRT)

D. Burkart-Küttner, A. Winter

Themenheft: Stresstests in der Kardiologie

17 Praxisleitlinien Ergometrie und Spiroergometrie

C. Primus, M. Wonisch, R. Berent, J. Auer

27 Stressechokardiographie

W. Weihs

34 Cardiac positron emission tomography in the identification and characterization of coronary artery disease and microvascular dysfunction

I. Valenta, A. Upadhyaya, T. Leucker, T. H. Schindler

41 Kardiale Stress-Magnetresonanztomographie

A. Kammerlander

Rubriken

EKG-Beispiel

44 Plötzlicher Herztod und AV-nodale Reentry-Tachykardie (AVNRT) – Zufall oder Zusammenhang?

D. Burkart-Küttner, A. Winter

Echokardiographie aktuell

48 2D-Strain Echokardiographie des Herzens – Normalwerte & „how to“

M. Altersberger, M. Genger

Clinical Shortcuts

50 Betreuung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern 2021

B. Wichert-Schmitt

Aktuelles

52 Wie ein Antidiabetikum die Herzinsuffizienz-Leitlinien veränderte

C. Österreicher

54 Pharma-News

55 Medizintechnik

16 Impressum

Titelbild: Optimierung der Bildqualität durch Kontrastmittelapplikation. Low MI (A) und Very low MI (B). Aus W. Weihs, Stressechokardiographie, Abb. 3, S. 30.

Hintergrundbild: Transösophageale Darstellung des Herztumors (Größe 5,79 cm x 4,96 cm) ohne Zeichen einer Vaskularisierung mit Ursprung am intraatrialen Septum. Aus A. Fellner, T. Lambert, Dyspnoe, Fallbericht: Leistungsknick mit Belastungsintoleranz und Gewichtsverlust – typische Symptome einer seltenen kardialen Erkrankung. J Kardiologie 2020; 27 (3–4): 100–1, Abb. 2, S. 100.

ER HAT NOCH EINE MENGE VOR

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

bis zu
-75%
LDL-C²



AT-REP-1120-00008

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



* 55–75% LDL-C Reduktion ab der ersten Woche.² 1. Sabatine MS, et al. Circulation. 2018; 138: 756–66. 2. Aktuelle Repatha® Fachinformation 3. Gencer B et al. JAMA Cardiol. 2020; 5 (8): 1–6. 4. Giugliano RP, et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71. 5. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 111–88. Fachkurzinformation siehe Seite 59

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)

Dr. Dagmar Burkart-Küttner, Hanusch-Krankenhaus, Wien (EKG)

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

Prim. Dr. Martin Genger, Phyrn-Eisenwurzen Klinikum, Steyr (Echokardiographie aktuell)

OA Dr. Franz Glaser, Universitätsklinikum Krems (EKG)

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

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

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

Redaktionsbeirat/Editorial Board 2022:

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 2022:

H. Alber, A

A. Bauer, A

H. Baumgartner, D

R. Berger, A

R. Binder, A

D. Bondermann, 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

J. Koch, A

R. Koppensteiner, A

G. Laufer, A

Th. F. Lüscher, UK

M. Martinek, A

J. Mascherbauer, A

T. Neunteufl, A

A. Podczek-Schweighofer, A

B. Podesser, A

F. X. Roithinger, A

H. Schühlen, D

P. Siostrzonek, A

J. Sipötz, A

C. Steinwender, A

F. W. Verheugt, NL

F. Weidinger, A

J. Wojta, A

G. Zenker, A

A. Zirlik, A

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Ein neuerliches „Update“ zu Stresstests in der Kardiologie wurde uns wiederholt nahegelegt und findet in der vorliegenden ersten Ausgabe des JOURNALES 2022 entsprechend Berücksichtigung. Wir sind den verantwortlichen Autoren zu großem Dank verpflichtet und hoffen, dass diese Ausgabe des JOURNALES große Anerkennung unter den Lesern finden wird.

Auch das Editorial zu den 2021-ESC-Guidelines zur „Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz“ (C. Adlbrecht, Wien) möchte ich Ihnen ans Herz legen. Die beliebten Rubriken runden auch diese Ausgabe des JOURNALES in bewährter Weise ab.

Mit den besten Grüßen, Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Der Verlag dankt den Reviewern 2021:

H. Alber, Klagenfurt

J. Auer, Braunau

D. Bondermann, Wien

H. Gabriel, Wien

S. Globits, Groß Gerungs

A. Niessner, Wien

M. Nürnberg, Wien

H. Pürerfellner, Linz

P. Siostrzonek, Linz

W. Speidl, Wien

F. Tinhofer, Wien

W. Wisser, Wien

A. Zirlik, Graz

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

Member of the ESC-Editors' Club

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 60
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/Q421/PC-AT-1 02256

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

Die neuen Guidelines der ESC

2021-ESC-Guidelines „Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz“

C. Adlbrecht

Leiter der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

■ Einleitung

Seit der Publikation der letzten Herzinsuffizienz-Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2016 haben zahlreiche randomisierte klinische Studien bahnbrechende Neuerungen dargelegt. Im Bereich der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (HFrEF) hat sich der Behandlungsalgorithmus dramatisch weiterentwickelt. Völlig neue Substanzgruppen sind in der Behandlung hinzugekommen. Durch die richtige Kombination von Medikamenten und Devices kann nicht nur das Leben verlängert, sondern es können auch Krankenhausaufenthalte vermieden und die Lebensqualität signifikant verbessert werden.

■ Neuerungen im Diagnosealgorithmus: HFmrEF – nicht mehr „mid-range“?

Gestärkt wurde das Bestimmen der natriuretischen Peptide. Somit kann bei der Abklärung von suspekten Symptomen bei Vorliegen eines NT-proBNP < 125 pg/mL eine Herzinsuffizienz (HI) in der Praxis ausgeschlossen werden. Danach folgt wie bisher im Diagnose-Algorithmus die Bestimmung des HI-Phänotyps anhand der LVEF. In den 2016 publizierten ESC-Guidelines wurde für eine linksventrikuläre Auswurfraction von 40–49 % der Begriff der „mid-range EF“ propagiert – vor allem, um auch die Forschungsaktivität für diese Gruppe anzuspornen. Da sich nach nun vorliegenden Daten die HFmrEF, was das therapeutische Ansprechen betrifft, eher wie die HFrEF als die HFpEF verhält, wird in den neuen Guidelines der Begriff HFmrEF als „heart failure with mildly reduced ejection fraction“ bei einer LVEF von 41–49 % definiert. Die Therapie der HFmrEF erfolgt, in Ermangelung prospektiver randomisierter Studien, die nur Patienten mit HFmrEF inkludiert hätten, abgesehen von der Indikation von Diuretika zur Behandlung der Flüssigkeitsretention, mit geringerem Empfehlungsgrad analog zur HFrEF.

Von HFrEF wird bei einer EF von 40 % oder weniger gesprochen. Bei einer EF von 50 % oder mehr spricht man dann von „heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF).

■ Neuerungen im Therapiealgorithmus

Diabetes-Medikament bei Herzinsuffizienz ohne Diabetes?

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Transporters 2 (SGLT-2i) wurden ursprünglich zur Behandlung der Zuckerkrankheit entwickelt. Diese hemmen die Glukoserückresorption in der Niere und bewirken eine vermehrte Ausscheidung von Gluko-

se mit dem Harn. Sie haben aber auch bei „Nicht-Zuckerkranken“ mit Herzinsuffizienz positive Wirkung. Als potentielle Mechanismen für den positive Effekt auf die klinischen Endpunkte werden, neben der Ausscheidung von freiem Wasser, Änderungen im Ca^{++} -Stoffwechsel, metabolische Wirkungen, Flüssigkeits-Redistribution und die Reduktion von myokardialer Fibrose genannt.

Die ersten Daten mit Auswirkung auf die Patienten-Behandlung dazu brachte der DAPA-HF-Trial (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure). Dieser prüfte die Sicherheit und Wirksamkeit des SGLT-2i Dapagliflozin bei Patienten mit HFrEF und bestehender HI-spezifischer Hintergrundtherapie. 4744 symptomatische HI-Patienten mit einer LVEF von 40 % oder weniger erhielten 10 mg Dapagliflozin/d oder Placebo unabhängig vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus. In der Dapagliflozin-Gruppe konnte der primäre Endpunkt, bestehend aus Verschlechterung der HI (HI-bedingte Hospitalisierung oder dringende HI-bedingte ambulante Vorstellung) oder kardiovaskulärer Tod, signifikant reduziert werden. Die Ergebnisse waren bei Studienteilnehmern mit und ohne Diabetes mellitus vergleichbar. Auch das Sicherheitsprofil war hinsichtlich Volumenmangel, renaler Dysfunktion und interessanterweise auch der Hypoglykämie nicht unterschiedlich.

Wenig später folgte die Publikation der Daten des EMPEROR-Reduced Trials (Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure). In dieser Studie wurden 3730 symptomatische HI-Patienten mit einer LVEF von 40 % oder weniger randomisiert zu Empagliflozin (10 mg/d) oder Placebo, zusätzlich zur empfohlenen Standardtherapie, eingeschlossen. Als primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation aufgrund sich verschlechternder HI definiert. Auch bei dieser Studie bestätigte sich die Unabhängigkeit des Effektes vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus. Unkomplizierte Genitalinfektionen traten gehäuft in der Empagliflozin-Gruppe auf.

Somit hielten diese beiden SGLT-2-Inhibitoren in die aktuellen Guidelines Einzug.

Jetzt ein Stimulator statt der gewohnten Inhibitoren?

Bei Vericiguat handelt sich um einen Stimulator der löslichen Guanylatzyklase. Dadurch beeinflusst Vericiguat unter anderem die Endothelzellen. Der Effekt von Vericiguat mit einer Zieldosis von 10 mg/d bei symptomatischen Patienten mit HFrEF (in diesem Studienprotokoll definiert als LVEF < 45 %) unter Standardtherapie, die eine Hospitalisierung oder am-

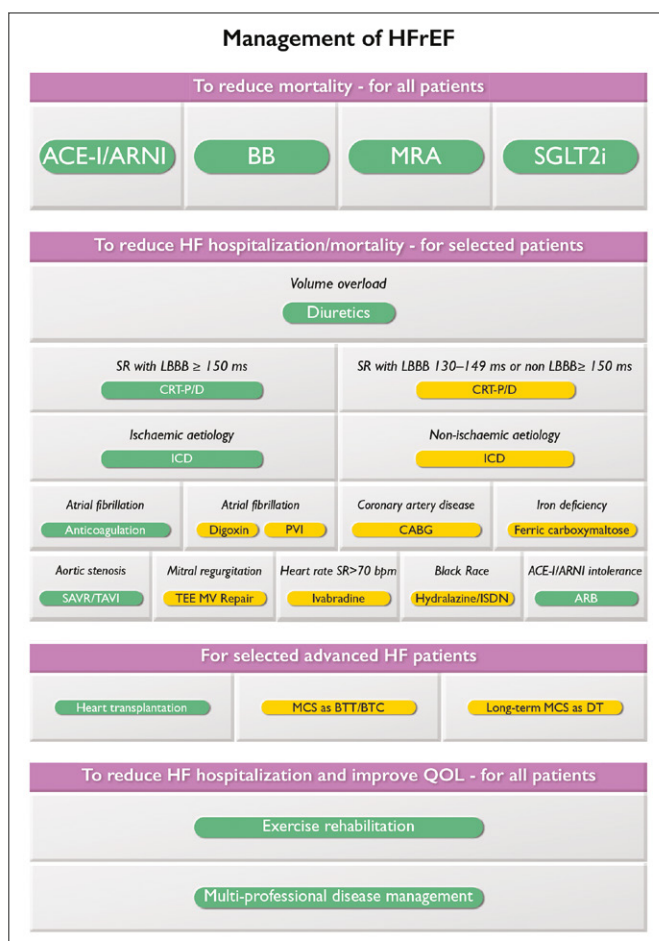


Abbildung 1: ESC-Therapie-Algorithmus der HFrEF. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press im Namen der European Society of Cardiology aus [McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2021; 42: 3599–726; doi:10.1093/eurheartj/ehab368].

bulante i. v.-Diuretikatherapie wegen Verschlechterung der HI hinter sich hatten, wurden an 5050 Patienten untersucht. In der VICTORIA-Studie wurde bis zu einer GFR von 15 ml/Minute/1,73 m² eingeschlossen, was dieses Medikament von vielen anderen abgrenzt. Der primäre Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder erste Hospitalisation wegen HI. Symptomatische Hypotonie war lediglich numerisch häufiger in der Vericiguat-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Somit stellt es ein die Morbidität relevant beeinflussendes neu in die Guidelines aufgenommenes Medikament dar, das auch bei schlechter renaler Funktion eine Option darstellt.

■ Ab jetzt „Quadrupel-Therapie“ für alle mit HFrEF?

In den ESC-Guidelines von 2016 galt die 3er-Kombination als optimale medikamentöse Therapie. In den neuen Guidelines sind es nun vier Medikamente, die grundsätzlich alle Patienten mit HFrEF bekommen sollten: einen Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor (ACE-I) – idealerweise mit zügigem Wechsel auf einen Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI), Betablocker, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

(MRA; Spironolacton oder Eplerenon), sowie nun neu auch einen SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin/Empagliflozin). Wenn eine kardiale Dekompensation gerade zu einer Hospitalisierung geführt hat, kann der ARNI auch direkt als First-line-Therapie in niedriger Dosierung gegeben werden (Klasse IIb, Evidenzlevel-B-Empfehlung).

Die Verabreichung eines Schleifendiuretikums dient der Behandlung der Flüssigkeitsretention und wird individuell verordnet bzw. dosiert.

Die Device-Therapie (CRT/ICD) kommt weiterhin bei bestehender optimierter medikamentöser Therapie und reduzierter LVEF (LVEF ≤ 35 %) zur Evaluierung. Ebenso ist die Behandlung von Komorbiditäten, unter anderem die i. v.-Eisensubstitution bei Eisenmangel, in den Guidelines hervorgehoben (Abb. 1).

■ HFpEF nun behandelbar – Was empfehlen die aktuellen Guidelines abgesehen von Diuretika?

Nachdem in den vergangenen Jahren mehrfach Therapie-Kandidaten in großen randomisierten klinischen Prüfungen (PEP-CHF [Perindopril], CHARM-Preserved [Candesartan], I-PRESERVE [Irbesartan], TOPCAT [Spironolacton], DIG-Preserved [Digoxin] und knapp aber dennoch PARAGON [Sacubitril/Valsartan]) keinen klaren Nutzen zeigen konnten, gelang nun in der EMPEROR-Preserved-Studie mit Empagliflozin der Durchbruch. Da die Studie aber erst vor Kurzem publiziert wurde, fand sie noch keinen Eingang in die Guidelines 2021.

■ Schlussfolgerung

Die medikamentöse Therapie der HFrEF hat sich zur „Quadrupel-Therapie“ entwickelt. Alle Patienten mit HFrEF, die die Indikation erfüllen, sollen auf einer Quadrupel-Therapie (ACEi/ARNI, Betablocker, MRA und SGLT-2i) geführt werden. Die Dosierungen sollen an die in den Guidelines weiterhin empfohlenen Zieldosierungen herangeführt werden. Parallel zur Optimierung der medikamentösen Therapie gilt es, die Indikation zur Device-Therapie zu prüfen, Komorbiditäten zu behandeln, Patienten zu regelmäßiger Bewegung zu ermutigen und nicht zuletzt den Einschluss in ein Herzinsuffizienz-spezifisches Disease-Management-Programm anzustreben.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Christopher Adlbrecht, MBA, FHFA, FESC
 Leiter der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft
 Gruppenpraxis-Imed19 und Imed19-privat, private klinische Forschungseinrichtung
 A-1190 Wien, Billrothstraße 49a
 E-Mail: c.adlbrecht@imed19.at
<https://www.imed19-privat.at/forschung/>
<https://diagnoseherzschwaechte.at/>

Veltassa®: der moderne Kalium-Binder der nächsten Generation

Wirkstoff
hergestellt in
Österreich¹



Veltassa®
(patiromer) for oral
suspension



- Kontrollierte K⁺-Senkung²
- Einfache Dosierung³
- Na⁺-frei³

Fachkurzinformation siehe Seite 59

1: McCoy M, Chemical & Engineering News 2018.
2: Weir MR, et al. N Engl J Med 2015;372:3211–21.
3: Veltassa® Fachinformation

AT-PAT-2000012

 **VIFOR
PHARMA**

Die verschiedenen Gesichter der AV-nodalen Reentry-Tachykardie (AVNRT)

D. Burkart-Küttner, A. Winter

2. Med. Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien

Abkürzungsverzeichnis

A	Atrium/Vorhofpotential
AV-Knoten-Leitung	Atrioventrikularknoten Leitung
AV Leitung	Atrioventrikular Leitung
AVNRT	AV-nodale Reentry-Tachykardie
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
H	His-Potential
PSVT	Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
RSB	Rechtsschenkelblock
V	Ventrikel/Kammererregung

Die AV-nodale-Reentry-Tachykardie (AVNRT) ist die häufigste Form der regelmäßigen paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (PSVT). Die Prävalenz der PSVT wird auf 2,25 pro 1000 Personen und die Inzidenz auf 35 pro 100.000 Personen pro Jahr geschätzt [1].

Diese Herzrhythmusstörung kann in jedem Lebensalter auftreten, meist jedoch zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Frauen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit von einer AVNRT betroffen zu sein als Männer (Ratio 70:30) [2].

Typischerweise verspüren die Patienten ein Herzrasen, das plötzlich beginnt und plötzlich endet. Die Dauer ist unterschiedlich, von Minuten bis Stunden. In der Schwangerschaft und mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit und Hart-

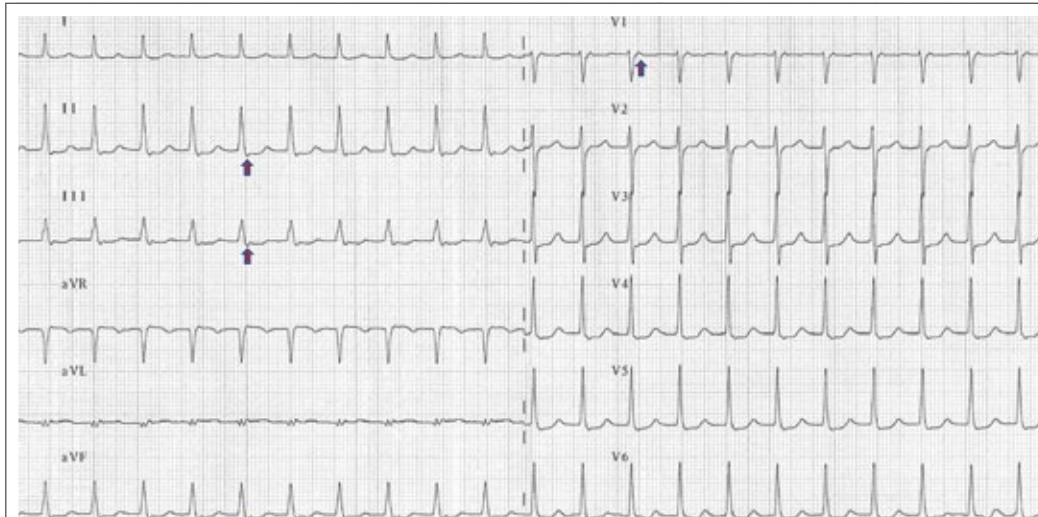


Abbildung 1: Klassisches Bild einer Slow-fast-AVNRT im 12-Kanal-EKG: Die Pfeile markieren das retrograde P „Pseudo-R“ in V1 und „Pseudo-S“ in II, III, aVF unmittelbar nach dem QRS-Komplex).

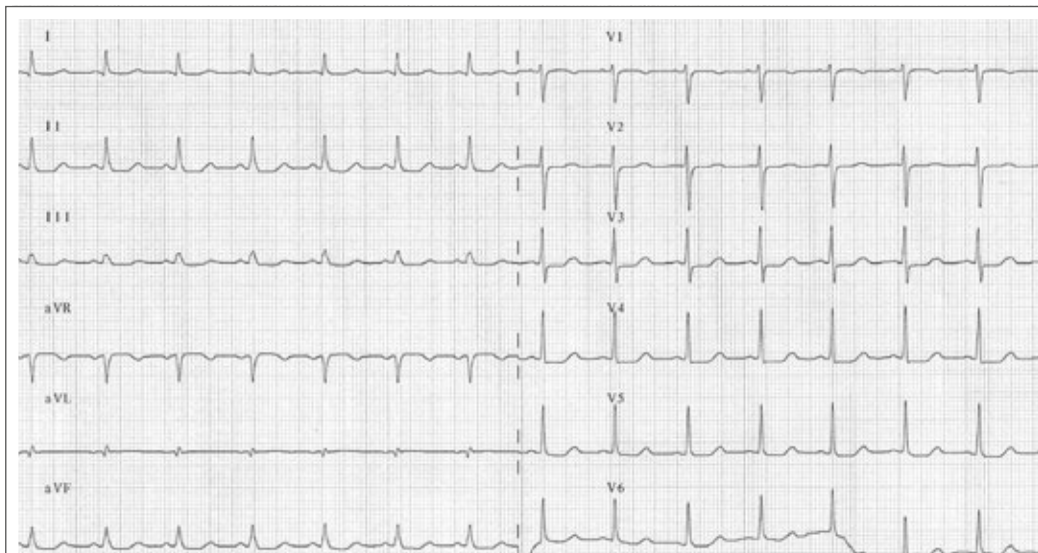


Abbildung 2: Im Vergleich dazu der selbe Patient im SR.



Abbildung 3: Telemetrische Aufzeichnung einer typischen AVNRT (slow-fast): Nach dem zweiten Sinusschlag sieht man die initiiierende atriale Extrasystole mit verlängerter PQ-Zeit („jump“). Während der Tachykardie sieht man direkt am Ende des QRS-Komplexes das retrograde P.

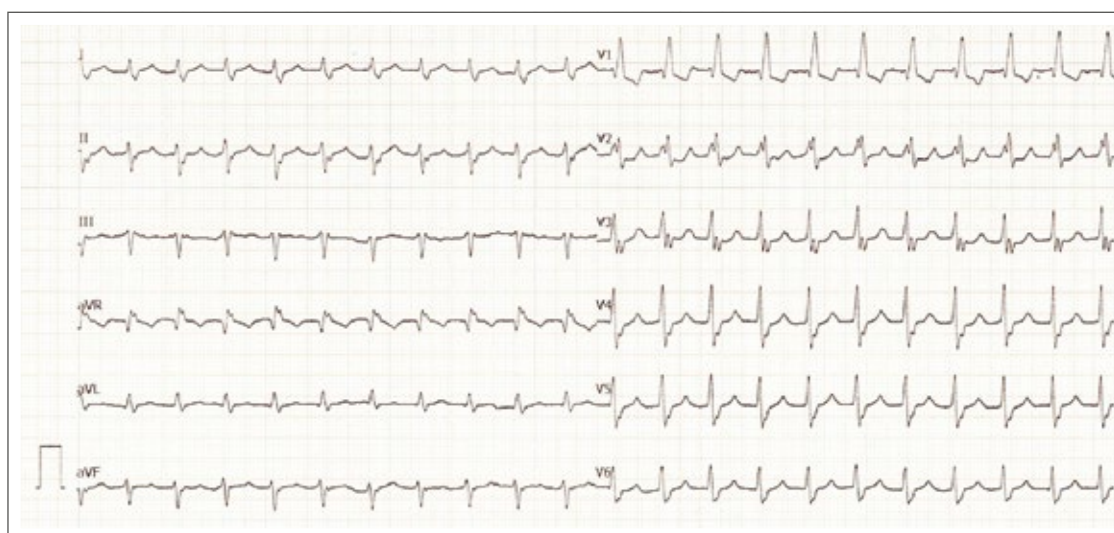


Abbildung 4: Typische AVNRT (slow-fast) bei einem Patienten mit vorbekanntem RSB: Hier sind die P-Wellen vom QRS-Komplex überlagert.

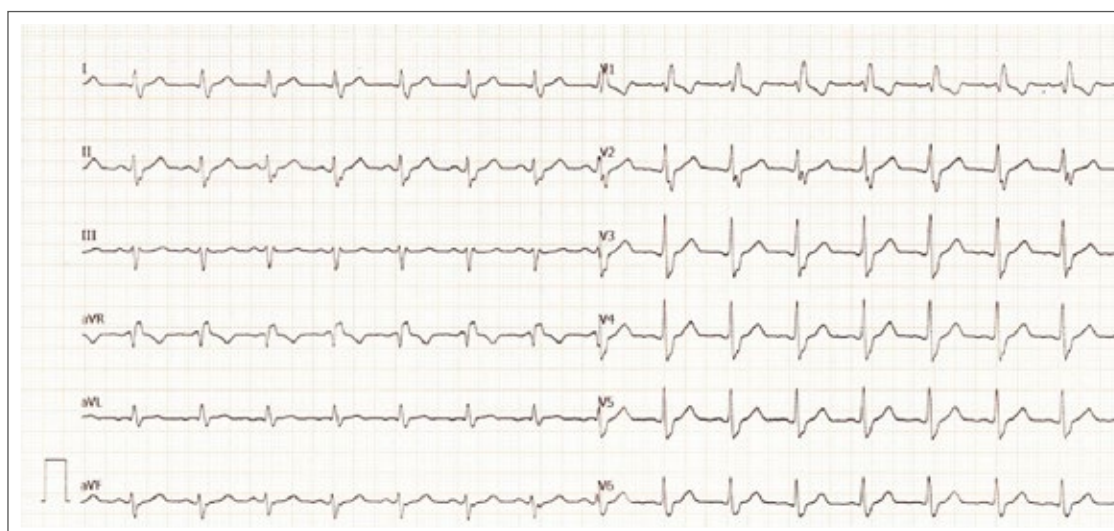


Abbildung 5: Der selbe Patient im SR.

näckigkeit der Anfälle meist zu. Die Symptome sind abhängig von der Tachykardiefrequenz (über 170/min deutlich mehr Symptome) und den kardialen Komorbiditäten [3]. Das Spektrum reicht von Palpitationen über Schwindel, Hypotonie, Angina pectoris, (Prä-)Synkopen bis äußerst selten zu kardiogenem Schock. Während und nach der Tachykardie kann eine Harnflut einsetzen (Wirkung über das atriale natriuretische Peptid – ANP). Bei simultaner Kontraktion von Vorhof und Kammer kann man an den Halsvenen eine Pfropfung beobachten, das sogenannte „Froschzeichen“.

Das elektrophysiologische Substrat ist eine dual angelegte atrionodale Leitungsregion mit unterschiedlichen Leitungskapazitäten, also eine funktionelle Dissoziation der AV-Knoten-Leitung in zwei funktionelle Bahnen:

Der „fast pathway“ ist eine Bahn mit schneller Leitung bei langer Refraktärzeit, die andere Bahn, der „slow pathway“, hat eine langsame Leitungsgeschwindigkeit mit kurzer Refraktärzeit. Im Sinusrhythmus erfolgt die Überleitung des Vorhofimpulses auf die Ventrikel über den „fast pathway“.

Die AVNRT wird typischerweise durch eine vorzeitig einfallende atriale Extrasystole getriggert. Wenn der „fast pathway“ noch refraktär ist, kann sie nur über den schon erregbaren

„slow pathway“ zum His-Bündel und damit auf die Ventrikel übergeleitet werden. Die nun verzögerte AV-Leitung (> 50 ms) ist als sogenannter „jump“ sichtbar und beweisend. Einerseits wird durch die Leitung über den „slow pathway“ der Ventrikel erregt und andererseits kann die Erregungsfront nun retrograd durch den mittlerweile wieder erregbaren „fast pathway“ rückgeleitet werden. Dadurch schließt sich der Reentry-Kreis und die AVNRT nimmt ihren Lauf.

Bei der **typischen Slow-fast-AVNRT (90 %)** (Abb. 1–9) besteht während der Tachykardie eine antegrade Leitung über den „slow pathway“ und eine retrograde Leitung über den „fast pathway“. Im EKG sind die P-Wellen meist vom QRS-Komplex überlagert, weil die Vorhöfe und die Ventrikel nahezu gleichzeitig erregt werden, manchmal ist die Vorhoferregung direkt am Ende des QRS-Komplex zu erkennen.

Die **Fast-slow-AVNRT (5–10 %)** mit umgekehrtem Erregungsablauf und negativen P-Wellen ist deutlich seltener. Durch die langsame retrograde Vorhoferregung ist das negative P deutlich vom QRS-Komplex abgehoben ($PR < RP$).

Noch seltener ist eine AVNRT über zwei langsame Bahnen sowohl in ante- als auch retrograder Richtung: **Slow-slow-AVNRT** (Abb. 10–12).

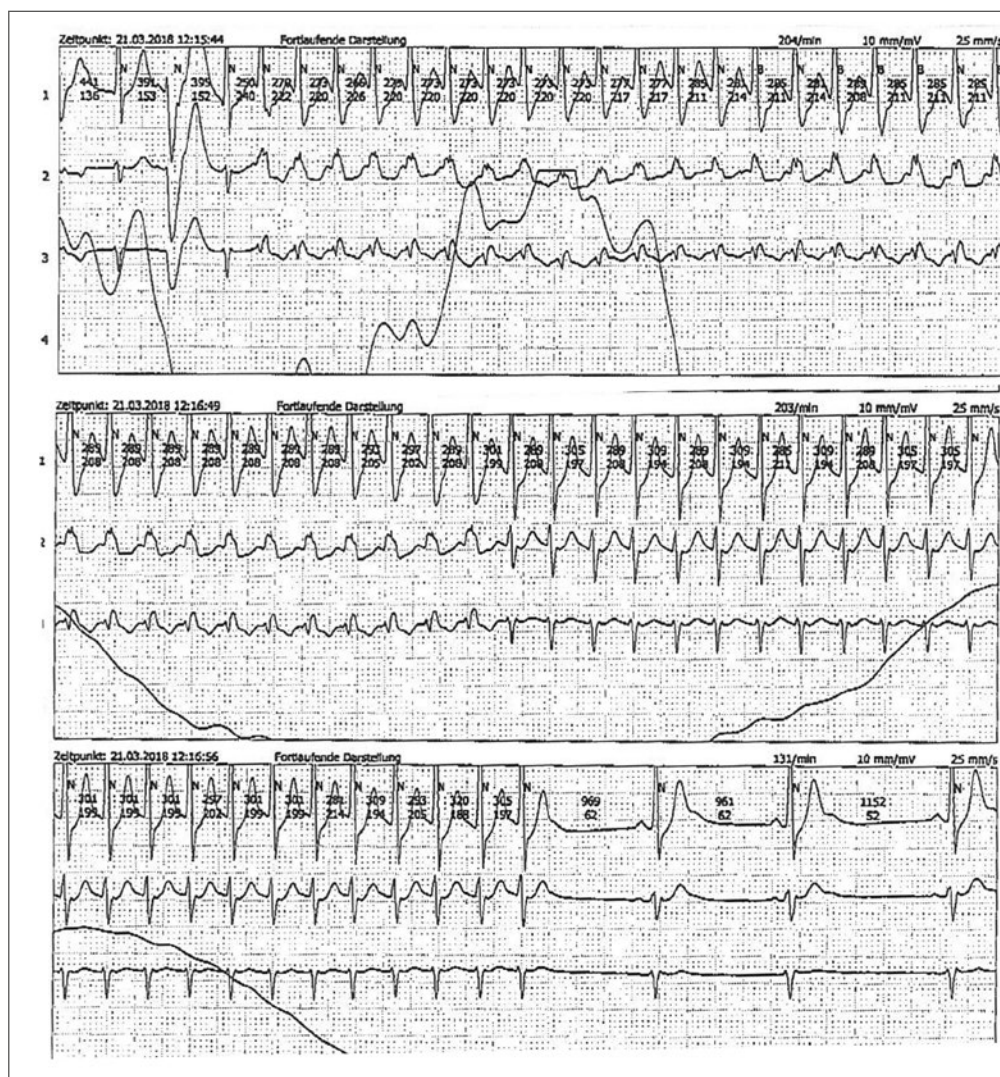
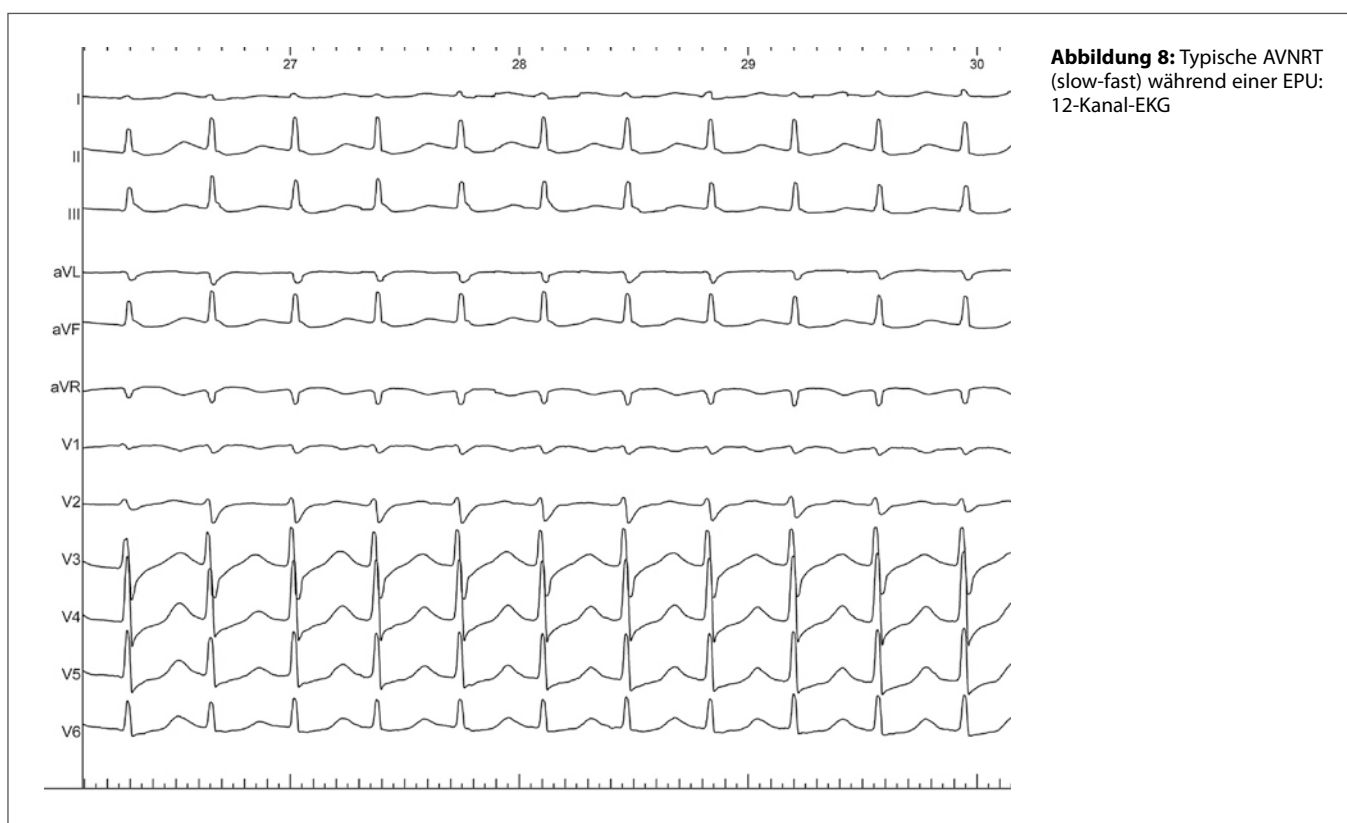
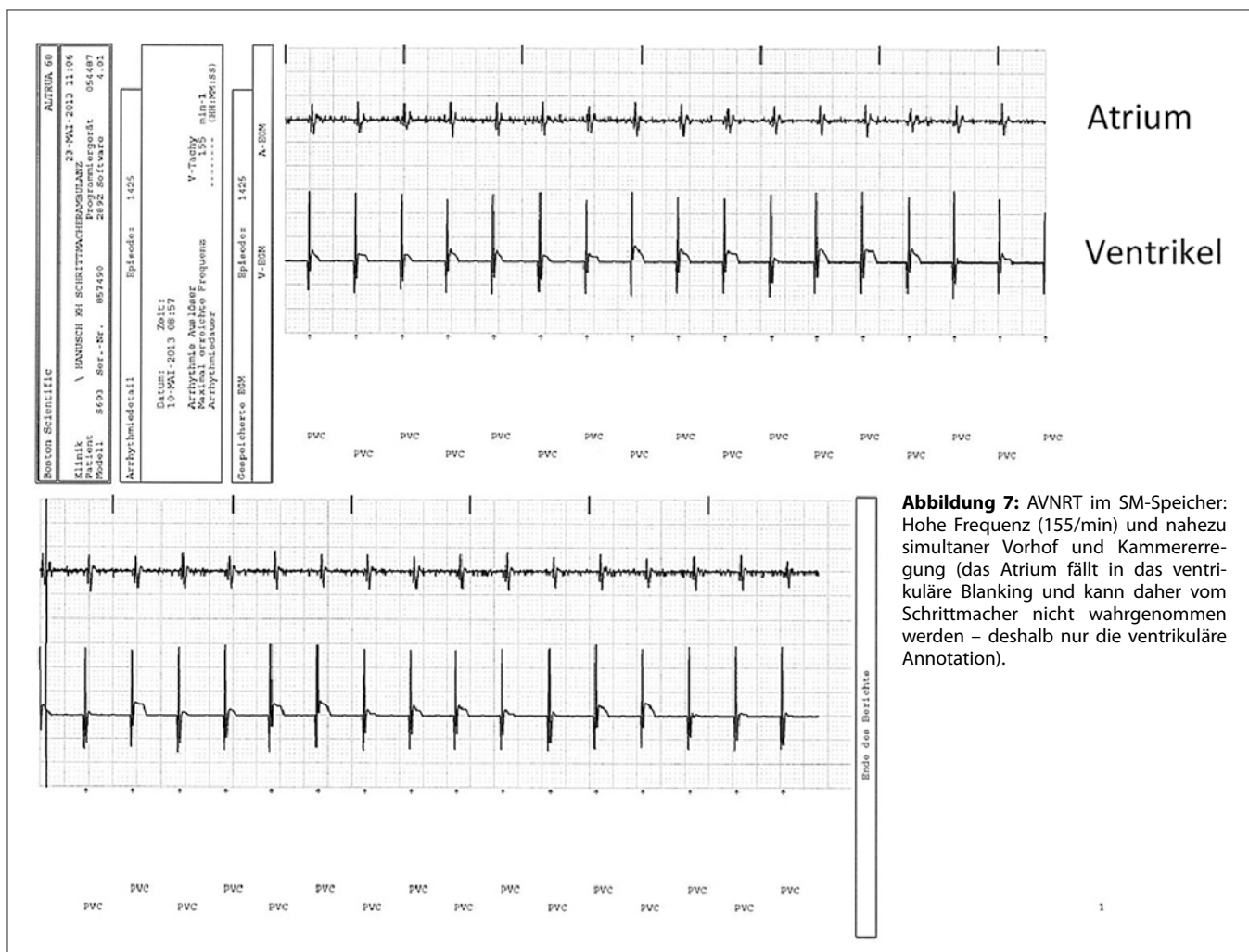
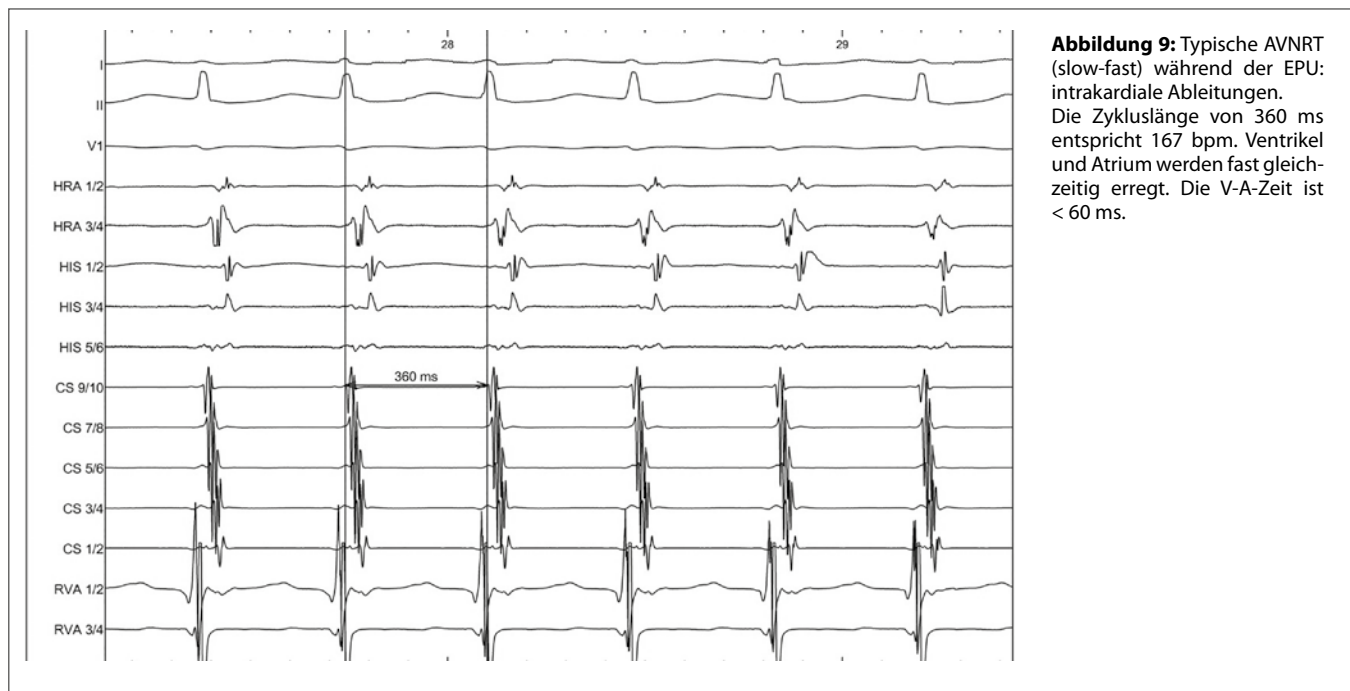


Abbildung 6: Anfänglich aberrant geleitete AVNRT. Beginn einer Breitenkomplex-Tachykardie, im Verlauf Übergang in eine Schmal-Komplex-Tachykardie. Die primär aberrante Leitung ist durch die anfänglich hohe Frequenz (220/min) bedingt, mit abnehmender Geschwindigkeit erholt sich der Schenkel und die Kammerkomplexe werden schmal. Der 27-jährige Patient war dabei präsynkopal.





Nachdem die AVNRT immer im AV-Knoten kreist, kann sie akut entweder durch vagale Manöver (IB) oder durch passage-re AV-Blockierung mittels intravenös verabreichtem Adenosin (IB) beendet werden. Bei therapeutischem Versagen oder hämodynamisch instabilen Patienten ist eine elektrische Kardioversion (IB) indiziert.

Bei rezidivierendem symptomatischen Auftreten einer AVNRT ist die Katheterablation des „slow pathway“ die einzig kurative

Methode (IB) [1]. Sollte eine Katheterablation nicht erwünscht oder kontraindiziert sein, können entweder Betablocker oder bei erhaltener Linksventrikelfunktion die Kalziumkanalblocker Verapamil oder Diltiazem als Anfallsprophylaxe versucht werden (IIaB) [1].

Literatur:

1. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. Eur Heart J 2020; 41: 655–720.



Abbildung 10: Slow-slow-AVNRT. Das retrograde negative P ist vom QRS-Komplex deutlich abgesetzt.

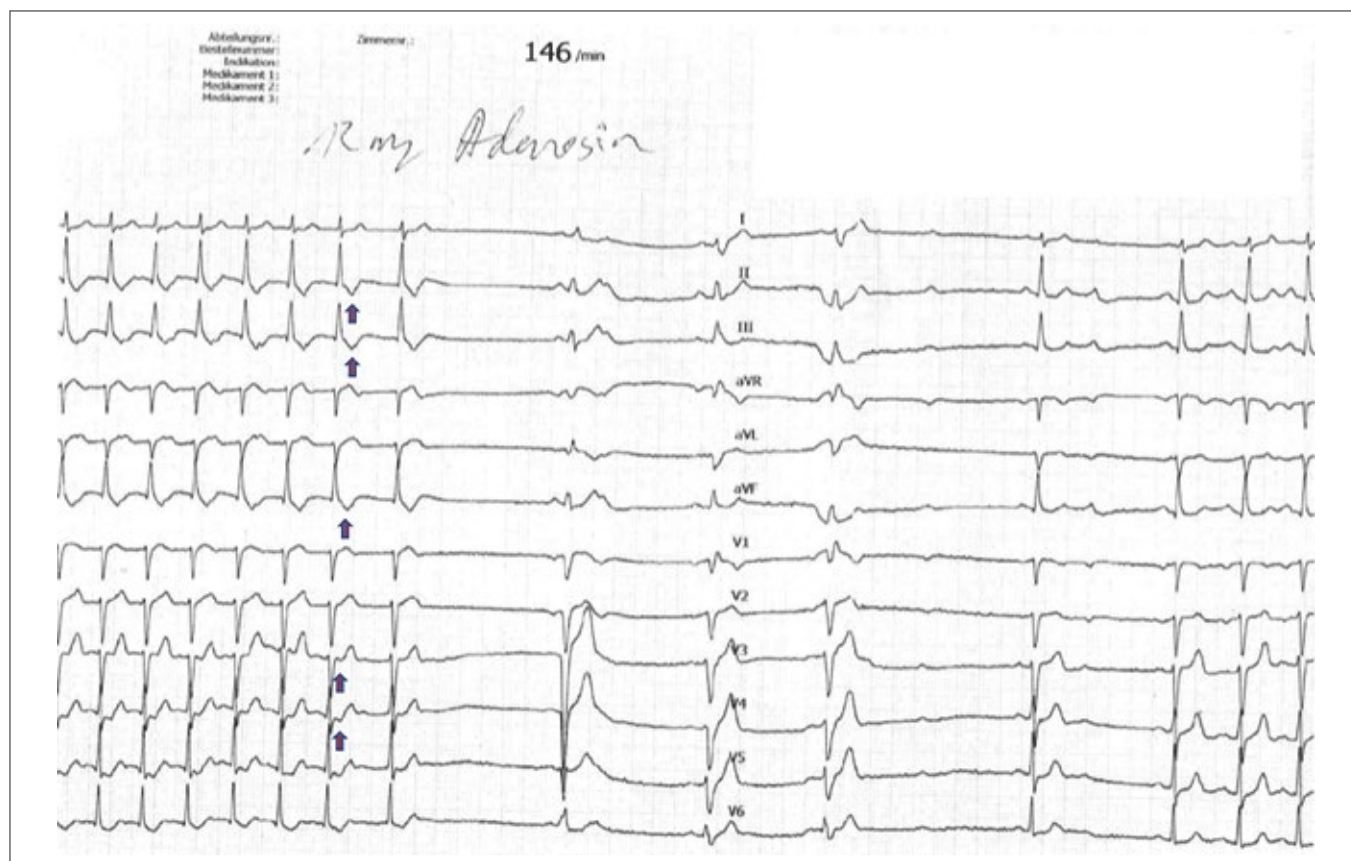


Abbildung 11: Slow-slow-AVNRT mit Adenosin beendet. In der Tachykardie negative Vorhoferregungen, die vom QRS-Komplex deutlich abgesetzt sind. Unauffällige ST-Strecke im Sinusrhythmus.

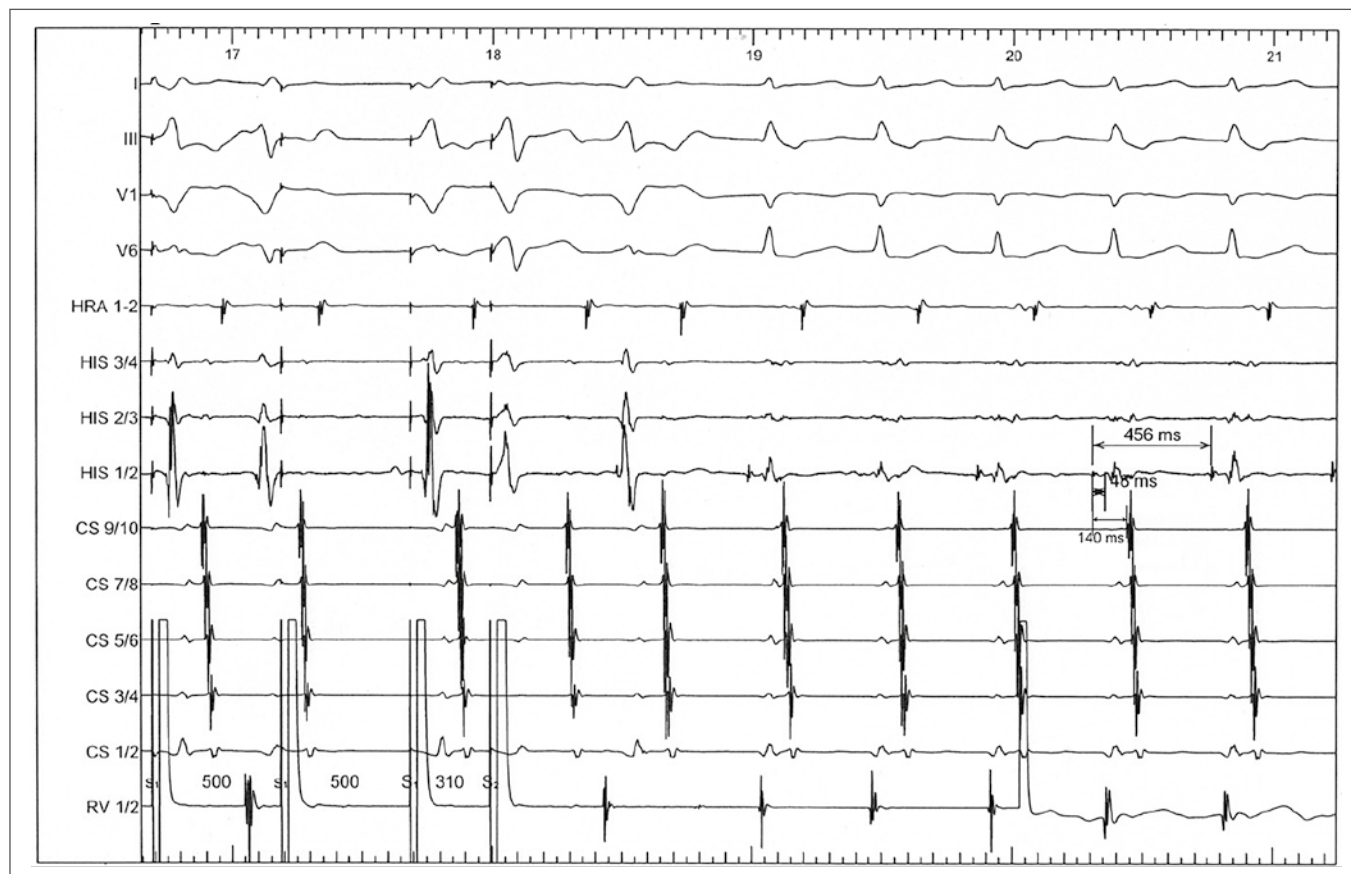


Abbildung 12: Slow-slow-AVNRT während der EPU: Die V-A-Zeit ist > 60 ms, die H-A-Zeit: 140 ms.

	HA	VA (His)	AH/HA
Typische AVNRT	≤ 70 ms	≤ 60 ms	> 1
Atypische AVNRT	> 70 ms	> 60 ms	variabel

2. González-Torrecilla E, Almendral J, Arenal A, Atienza F, Atea LF, et al. Combined evaluation of bedside clinical variables and the electrocardiogram for the differential diagnosis of paroxysmal atrioventricular reciprocating tachycardias in patients without pre-excitation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2353–8.
3. Wood KA, Drew BJ, Scheinman MM. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 145–9.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Dagmar Burkart-Küttner
 2. Med. Abteilung (Kardiologie und Angiologie)
 Hanusch-Krankenhaus
 A-1140 Wien, Heinrich-Collinstraße 30
 E-Mail: dagmar.burkart-kuettner@oegk.at

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 benützt werden dürfen.

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

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

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

Praxisleitlinien Ergometrie und Spiroergometrie

C. Primus¹, M. Wonisch², R. Berent³, J. Auer¹

Kurzfassung: Die Ergometrie *per se* stellt trotz neuer bildgebender Untersuchungsmöglichkeiten ein weiterhin wichtiges nicht-invasives diagnostisches Standardverfahren in der Kardiologie dar. Ziel dieser Leitlinien ist es, eine aktualisierte praxisrelevante Übersicht über die Ergometrie, respektive Spiroergometrie zu geben. Neben den physiologischen und leistungsdiagnostischen Grundlagen wird eine Übersicht über Voraussetzungen, Indikationen, Kontraindikationen und Abbruchkriterien gegeben. Auch werden Empfehlungen für die Durchführung,

Bewertung der erhobenen Parameter und verschiedenen Einflussgrößen angeführt.

Schlüsselwörter: Ergometrie, Spiroergometrie, kardiopulmonaler Stresstest, Fahrradergometrie, Belastungs-EKG

Abstract: Practice guidelines for exercise testing. Exercise testing still is an important standard procedure in cardiology. The purpose of this recom-

mendation is to give a practical overview about ergometry. It contains physiologic fundamentals as well as an overview about assumptions, indications, contraindications and criteria about interruption. Recommendations about the procedure, valuation of measured parameters and different influences are given. *J Kardiologie* 2022; 29 (1–2): 17–26.

Key words: exercise stress testing, spiroergometry, cardiopulmonary exercise testing, bicycle ergometer, exercise ECG,

■ Einleitung

Belastungsuntersuchungen stellen in der Kardiologie, Pneumologie, Sport- und Arbeitsmedizin eine essentielle Rolle in der Diagnostik und (Risiko-/Prognose-) Einschätzung insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen dar [1, 2]. Die Ergometrie wurde zwar vor allem im Zusammenhang mit der Entwicklung anderer bildgebender Untersuchungsmöglichkeiten mit höherer Spezifität und Sensitivität wie der Koronar-Computertomographie (CT), Stressechokardiographie und Magnetresonanztomographie in den ESC-Leitlinien 2019 in der nicht-invasiven Diagnostik der stabilen KHK (= chronisches Koronarsyndrom) im Empfehlungsgrad zurückgestuft, ist jedoch weiterhin ein unerlässliches diagnostisches Verfahren.

Die vorliegenden Empfehlungen sollen eine aktuelle Übersicht über die praktische Anwendung der klassischen Ergometrie und Spiroergometrie geben.

■ Voraussetzungen zur Durchführung der Ergometrie [1–3]

- Räumlich: Temperatur 18–24 °C – CAVE: Leistungseinschränkung durch Hitze und hohe Luftfeuchtigkeit, Liege in unmittelbarer Nähe
- Klinisch: klare Indikationsstellung, Anamnese (Vorerkrankungen, Medikamente etc.), körperliche Untersuchung – insbesondere Auskultation, Ruhe-EKG und -Blutdruck
- Fakultativ: Echokardiographie, Lungenfunktion, Thoraxröntgen
- Apparativ:
 - Ergometer: standardisiert, reproduzierbar, dosierbar; CE-Zeichen (Fahrrad-/Laufbandergometer)
 - EKG: 12-Kanal-Registrierung (25 od. 50 mm/sec), kontinuierliche Monitorüberwachung, Ausschrieb alle 2 Min., CE-Zeichen

- Notfallausrüstung: Stethoskop, RR-Messgerät, Defibrillator (CE-Zeichen, tgl. Überprüfung, Wartung nach Herstellerempfehlung), Intubationsutensilien, Ambubeutel, O₂-Flasche, Medikamente: Adrenalin, Amiodaron, Betablocker, Adenosin, Atropin, Verapamil, Diazepam, Theophyllin, Furosemid, Nitrospray, β 2-Mimetikum-DA; Dextrose oral, Infusionslösung (0,9 % NaCl, 5 % Glukose) mit Infusionsbesteck, Utensilien für peripheren Zugang
- Personell: stets verfügbare/r qualifizierte/r Arzt/Ärztin – Facharzt/ärztin für Innere Medizin bzw. Arzt/Ärztin mit *ius practicandi*, Erfahrung in der Durchführung notfallmedizinischer Maßnahmen; qualifizierte, medizinisch ausgebildete Hilfskraft. Es obliegt der ärztlichen Verantwortung, patientenindividuell zu entscheiden, ob eine Ergometrie eine strikte Arztanwesenheit im Raum erfordert [4].

■ Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Dynamische Belastungen führen zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens (Schlagvolumen- und Herzfrequenzanstieg) und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Einen indirekten Ausdruck dieses myokardialen Sauerstoffbedarfs stellt das „Druck-Frequenz-Produkt (DFP)“ dar, welches aus dem Produkt von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz resultiert.



Abbildung 1: Ischämiekaskade

Eingelangt und angenommen am 14.10.2021

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin, St. Josef Krankenhaus Braunau, der ²Internen Abteilung, Franziskus Spital Margarethen, Wien, und der ³Herz-Reha Bad Ischl, Zentrum für kardiovaskuläre Rehabilitation

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin, A.ö. KH St. Josef Braunau, A-5280 Braunau, Ringstraße 60; E-Mail: johann.auer@khbr.at

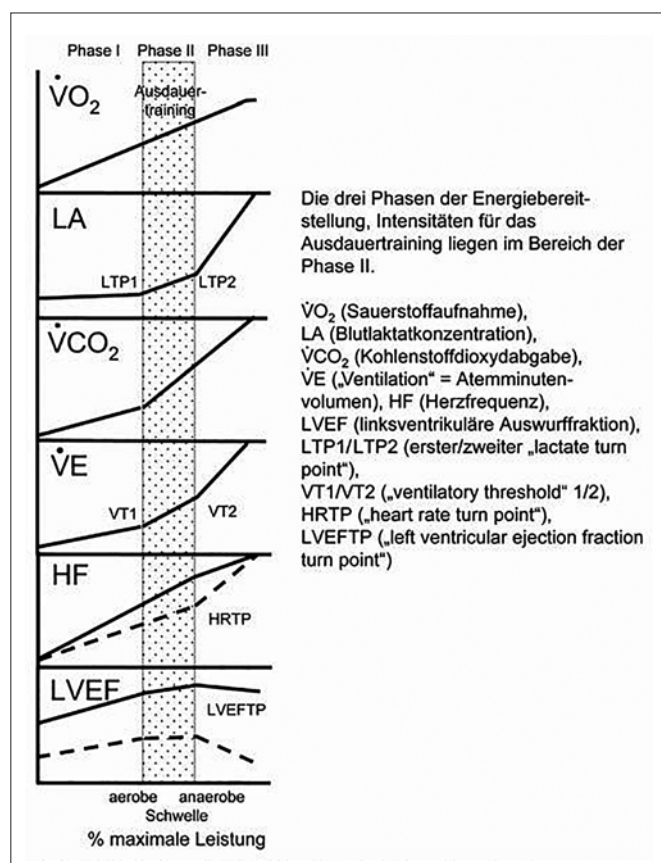


Abbildung 2: Phasenkonzept. Mod. nach Wonisch M, et al. Praxisleitlinien Ergometrie. J Kardiologie 2008; 15 (Suppl. A): 3–17.

Unter ischämischen Bedingungen kommt die sog. „Ischämiekaskade“ zum Tragen im Sinne von ischämischen Veränderungen im Myokard primär durch Stoffwechselveränderungen, gefolgt von Änderungen der myokardialen Funktion mit konsekutiven EKG-Veränderungen und klinischen Beschwerden (Abb. 1) [5]. Während stufenförmig ansteigender Körperarbeit wird die Energiebereitstellung in 3 Phasen unterteilt (Abb. 2) [6–11]:

- aerobe Phase: bis zum 1. Laktatanstieg und Beginn der gegenüber der Sauerstoffaufnahme überproportionalen Ventilation ohne zusätzliche Steigerung der CO₂-Abgabe
- aerob-anaerobe Phase: respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose bis zum 2. Laktatanstieg mit überschießendem Anstieg der Atemfrequenz
- anaerobe Phase bis zur Ausbelastung

Im Unterschied zum Gesunden kommt es beim kardial Kranken in der anaeroben Phase zur Abnahme der LVEF und zum Anstieg des enddiastolischen Ventrikelvolumens mit unproportional hohem Anstieg der Herzfrequenz, um die myokardiale Sauerstoffversorgung gewährleisten zu können [6, 12–14].

■ Indikationen

1. Koronare Herzkrankheit (KHK)

Obwohl die Ergometrie in den ESC-Leitlinien 2019 in der Diagnostik der stabilen KHK (= chronisches Koronarsyndrom) im Empfehlungsgrad zurückgestuft wurde (Tab. 1), wird ein normales Belastungs-EKG oder ein normaler Kalzium-Score im CT als risikomindernd angeführt. Allerdings werden zur Ischämiediagnostik bei chronischer KHK primär Alternativverfahren (Stressuntersuchung mit Bildgebung anstelle der Ergometrie; Tab. 1) empfohlen. Die Ergometrie kann zur Risikoabschätzung bei chronischen Koronarsyndromen eingesetzt werden (Klasse I B) [15]. Echokardiographische Informationen über die aktuelle linksventrikuläre Pumpfunktion sollten vor einer Ergometrie zur Verfügung stehen.

Die **aktuelle Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit bei KHK** ist abhängig von der Prävalenz beim jeweiligen Geschlecht, der klinischen Symptomatik und beim Alter und wurde in Anlehnung an die PROMISE-Studie (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) aktualisiert (Tab. 2) [16].

Bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit < 15 % besteht eine prinzipiell gute Prognose (jährliches Risiko für kardiovaskulären Tod oder Myokardinfarkt < 1 %). Bei diesen Patienten (Vortestwahrscheinlichkeit < 15 %) kann auf routinemäßige nicht-invasive diagnostische Maßnahmen verzichtet werden.

Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 5–15 % kann die nicht-invasive Diagnostik abhängig von der gesamten klinischen Wahrscheinlichkeit bzw. Modifikatoren der Vortestwahrscheinlichkeit (EKG, Koronarkalk im CT, Risikofaktoren für KHK, reduzierte LVEF im Echokardiogramm) in Betracht gezogen werden. Am sinnvollsten ist die nicht-invasive Diagnostik bei Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit > 15 % [15].

Tabelle 1: ESC-Richtlinien 2019 zur Indikation der Ergometrie bei KHK.

Klasse I	Level C	Zur Evaluierung von Belastbarkeit, etwaiger Symptomatik, Arrhythmien, Blutdruckverhalten und zur Risikostratifizierung bei ausgewähltem Patientenkollektiv, sofern eine weitere diagnostische bzw. therapeutische Konsequenz daraus gezogen wird.
	Level B	Echokardiographie zur Ermittlung der LVEF und eventueller regionaler Kinetikstörungen, Koronar-CT, Stressechokardiographie oder kardiale Magnetresonanztomographie zur primären Diagnosestellung der KHK statt der Ergometrie.
Klasse IIb	Level B	Ergometrie als diagnostische Alternativmethode
	Level C	Zur Beurteilung etwaiger belastungsabhängiger Symptome unter medikamentöser Therapie
Klasse III	Level C	Ergometrie nicht empfohlen bzw. limitiert in der Auswertung des EKG bei: – $\geq 0,1$ mV ST-Streckensenkung im Ruhe-EKG bzw. unter Digitalistherapie – Präexzitationssyndrom, z. B. Wolff-Parkinson-White-Syndrom – permanenter ventrikulärer Schrittmacherstimulation – komplettem Linksschenkelblock – schweren Komorbiditäten mit eingeschränkter Lebenserwartung – zur Lokalisation der Ischämie und zur Festlegung des Interventionsortes. Kontraindiziert bei akutem Koronarsyndrom.

Tabelle 2: Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit bei KHK. Erstellt nach Fordyce CB, et al. JAMA Cardiol 2017; 2: 400–8.

Angina	typisch		atypisch		unspez. Thoraxschmerz		Dyspnoe	
Alter	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau
30–39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40–49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50–59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60–69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
70+	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

2. Klappenvitien

Klappenvitien [17]

- **Klasse I:** Asymptomatische Patienten mit hochgradigen Klappenvitien zur Demaskierung klinischer Symptomatik, RR-Beurteilung und zur Risikostratifizierung (Evidenz C)
- **Klasse IIa:** Zur Festlegung und Verlaufskontrolle der körperlichen Leistungsfähigkeit und Objektivierung der klinischen Symptomatik bei anderen Klappenvitien (Evidenz C)
- **Klasse III:** Symptomatische hochgradige Vitien (Evidenz C)

Kongenitale Vitien (Klasse IIa) [18, 19]

- Zur Risikostratifizierung von Patienten mit HOCM bzw. HCM durch fehlenden oder abgeschwächten RR-Anstieg.
- Zur Festlegung und Verlaufskontrolle der körperlichen Leistungsfähigkeit und Objektivierung der klinischen Symptomatik bei anderen kongenitalen Vitien.

3. Belastungsuntersuchung bei asymptomatischen Personen ohne bekannte KHK [15, 20]

Hier soll die Ergometrie primär eine Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Steuerung eines Therapietrainings bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Klasse I) bzw. zur Steuerung eines Ausdauertrainings ermöglichen (Klasse IIa).

4. Rhythmusanalyse [20–23]

- Klasse I:
 - Identifikation des optimalen Frequenzverhaltens bei frequenzadaptiven Schrittmachersystemen
 - Beurteilung der chronotropen Kompetenz
- Klasse IIa:
 - Patienten mit bekannten oder möglichen belastungsinduzierten Arrhythmien zur Diagnosestellung
 - Beurteilung des Herzfrequenzverhaltens unter Belastung bei Patienten mit Vorhofflimmern

5. Hypertonie

Zur Erkennung einer hypertensiven Belastungsreaktion bei normalem bzw. hoch (noch) normalem Ruheblutdruck, Analyse der Wirksamkeit der antihypertensiven Therapie auf den Belastungsblutdruck und zur Einschätzung der Belastbarkeit bzw. Trainingssteuerung unter antihypertensiver Therapie stellt die Ergometrie weiterhin eine geeignete diagnostische Methodik dar (Klasse I).

Kontraindikationen

Um die Komplikationsrate bei Belastungsuntersuchungen möglichst gering zu halten, müssen vor einem Belastungsver-

Tabelle 3: Ergometrie – Kontraindikationen

Absolute	Relative
– Akutes Koronarsyndrom	– Hauptstammstenose
– Symptomatische Herzrhythmusstörungen und/oder eingeschränkte Hämodynamik	– Elektrolytstörungen
– Dekompensierte Herzinsuffizienz	– Arterielle Hypertonie (> 160 mmHg systol.)
– Akute Pulmonalarterienembolie	– Tachyarrhythmie
– Akute (Endo-, Myo-, Peri-) Kardiitis	– HOCM
– Fieberhafte Infekte	– Höhergradige AV-Blockierungen
– Akute Phlebothrombose UE	– Anämie
	– Physische/psychische Beeinträchtigungen

such eventuelle Kontraindikationen unbedingt beachtet werden. Sehr gut bewährt hat sich dabei die Einteilung in absolute und relative Kontraindikationen (Tab. 3).

Bei Vorliegen relativer Kontraindikationen ist eine Belastungsuntersuchung nur unter entsprechender Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen [24, 25]. So wird in den aktuellen ESC-Richtlinien für Sportkardiologie empfohlen, bereits bei einem systolischen Blutdruck in Ruhe > 160 mmHg die Ergometrie zu postponieren [26].

■ Durchführung der Ergometrie [2, 27, 28]

- Belastung sollte an die Leistungsfähigkeit des Patienten angepasst werden und innerhalb von 8–12 Min. an ein nach internationalen Empfehlungen für den Patienten individuell berechnetes Maximum führen.
- Belastungssteigerung in 1–2-minütigem Intervall nach vorgegebenem Protokoll (Rampenprotokoll)
- Fahrradtest mit 60–90 Umdrehungen/Minute, Zunahme der W jede Minute, Ausbelastung in 8–12 Minuten (der Patient muss seinen Angaben entsprechend richtig eingeschätzt werden, um die maximale Leistung, die er erreichen soll, festlegen zu können).

Erwartete Maximalbelastung	Belastungs- protokoll	Start- und Erholungsbelastung
mind. 240 W	20 W/min	40 W
mind. 180 W	15 W/min	30 W
mind. 150 W	12 W/min	24 W
mind. 120 W	10 W/min	20 W
max. 90 W	10 W/min	10 W
< 70 W	5 W/min	10 W

- Laufband mit modifiziertem Bruce-Protokoll oder Zunahme der Geschwindigkeit 5 km/h + 0,3–0,5 km/h/min,

Steigung 2 % konstant oder Zunahme der Steigung 5 % + 2 %/min, 4 km/h konstant

Modifiziertes Bruce-Protokoll:

Stufe	Geschwindigkeit (km/h)	Neigungswinkel (%)	Dauer (min)
1	2,7	0	3
2	2,7	5	3
3	2,7	10	3
4	4,0	12	3
5	5,4	14	3
6	6,7	16	3
7	8,0	18	3
8	8,8	20	3

- Kontinuierliches Monitoring von Herzfrequenz (HF) und EKG; RR und EKG werden 2-minütlich aufgezeichnet
- Einflussgrößen der Leistungsfähigkeit = Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht und Umgebungsbedingungen
- Beurteilung der Leistungsfähigkeit setzt maximale Ausbelastung voraus und stellt prognostischen Faktor hinsichtlich Gesamtmortalität dar.
- **erbrachte Leistung (W)** = Leistung der letzten vollendeten Stufe (W) + (Steigerungshöhe (W) × Dauer der letzten Stufe (s)/vorgegebene Stufendauer (s))

Sollwert:

- Männlich: Leistung (W) = $6,773 + 136,141 \times KO - 0,916 \times KO \times A$ (Jahre)
- Weiblich: Leistung (W) = $3,933 + 86,641 \times KO - 0,346 \times KO \times A$ (Jahre)
- Körperoberfläche KO (m²) = $0,007148 \times KG (kg)^{0,425} \times L (cm)^{0,725}$
- **HF_{max}** = 220 – Alter (15 %)
- nimmt S-förmig mit Alter ab
- maximal errechnete HF nicht erreicht
- bei fehlender Mitarbeit
- bei chronotroper Inkompetenz (< 85 % der erwarteten max. HF)
- medikamentös bedingt
- Bei KHK ist ein anfänglich zögerlicher HF-Anstieg mit anschließend überschießendem Anstieg ab ca. 75 % der Maximalbelastung typisch, um eine adäquate myokardiale O₂-Versorgung im anaeroben Bereich gewährleisten zu können.
- **HF in der Erholungsphase („heart rate recovery“)**
10 Sekunden Abfall > 15 Schläge geringste kardiovaskuläre Mortalität
Minute Abfall > 15–20 Schläge spricht für eine akzeptable Regenerationsfähigkeit
- RRsyst. max = $120 + 0,4 \times (Watt + Lebensalter)$
- RR steigt unter Belastung kontinuierlich an (5–10 mmHg/20–30 Watt)
- Als „Faustregel“ eines pathologischen Belastungs-RR kann ein Wert von 200/100 mmHg bei 100 Watt und 185/100 mmHg bei 75 Watt, für Männer und Frauen, 20–50 Jahre alt, gelten.
- Bei älteren Patienten steigt die Grenze syst/diast um 10/5 mmHg pro 10 Jahre.
- Bei Untrainierten sollte max. RR nicht > 250 mmHg syst. liegen.

- Bei Ausdauertrainierten kann aufgrund der höheren Leistungsfähigkeit der RR syst. höher ansteigen.
- Belastungshypertonus bzw. unzureichend therapierter Hypertonus bei Überschreitung des maximal errechneten systolischen RR ist mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert.
- Grundsätzlich muss das Vorliegen einer pathologischen Belastungsreaktion immer individuell nach Alter und Fitness/Konstitution beurteilt werden.
- Nach Ende der Belastung sollte der RR innerhalb von 3–5 Min. auf Normalwerte zurückgehen (< 140/90 mmHg).
- Ursachen für unzureichend steigenden RR oder RR-Abfall unter den Ausgangswert:
 - schwere myokardiale Funktionsstörung (EF < 35 %)
 - koronare Mehrgefäßerkrankung
 - Arrhythmie
 - vasovagal
 - Antihypertensiva
 - Hypovolämie
- Ein RR-Abfall ist ein Abbruchkriterium: wenn RR < Ausgangswert oder > 10 mmHg Abfall nach anfänglichem RR-Anstieg.

■ Abbruchskriterien (Tab. 4)

Ein Erreichen oder Überschreiten einer Sollleistung oder theoretischen maximalen Herzfrequenz stellt *per se* keinen Abbruchgrund dar!

■ Bewertung der Belastungsuntersuchung

Klinische Symptomatik

Typische Angina pectoris wird auch ohne entsprechende EKG-Veränderungen in 30 % der Fälle als alleiniges Zeichen einer myokardialen Ischämie angegeben [22].

Körperliche Leistungsfähigkeit

Eine wesentliche Ergebnisgröße der Ergometrie ist die erbrachte Leistung auf dem Ergometer. In der internationalen Literatur richtet sich die individuelle Beurteilung der Leistungsfähigkeit

Tabelle 4: Ergometrie – Abbruchskriterien

Absolute	Relative
– Abfall RR syst. > 10 mmHg gegenüber dem Ausgangs-RR trotz Belastungsanstieg mit anderen Ischämiezeichen	– Abfall RR syst. > 10 mmHg gegenüber dem Ausgangs-RR trotz Belastungsanstieg ohne Ischämiezeichen
– Angina pectoris	– ST- oder QRS-Veränderungen wie horizontale oder deszendierende ST-Senkung (> 0,2 mV) oder ausgeprägte Lagetypwechsel
– Zunehmende zerebrale Symptomatik (Verwirrtheit, Präsynkope, ...)	– Arrhythmien (außer VT)
– Zeichen verminderter Perfusion (Zyanose, Blässe, ...)	– Erschöpfung, Dyspnoe, Giesen, Beinkrämpfe, Claudicatio
– Technische Gründe	– Entwicklung eines Schenkelblockbildes oder intraventrikuläre Leitungsverzögerung
– Wunsch des Patienten	– Abfall der Tretkurbel-Umdrehungen < 40/Min.
– Anhaltende ventrikuläre Tachykardie	– Arterielle Hypertonie (250 mmHg syst. und/oder 115 mmHg diast.)
– ST-Elevation > 0,1 mV in Ableitungen ohne patholog. Q (außer aVR + V1)	

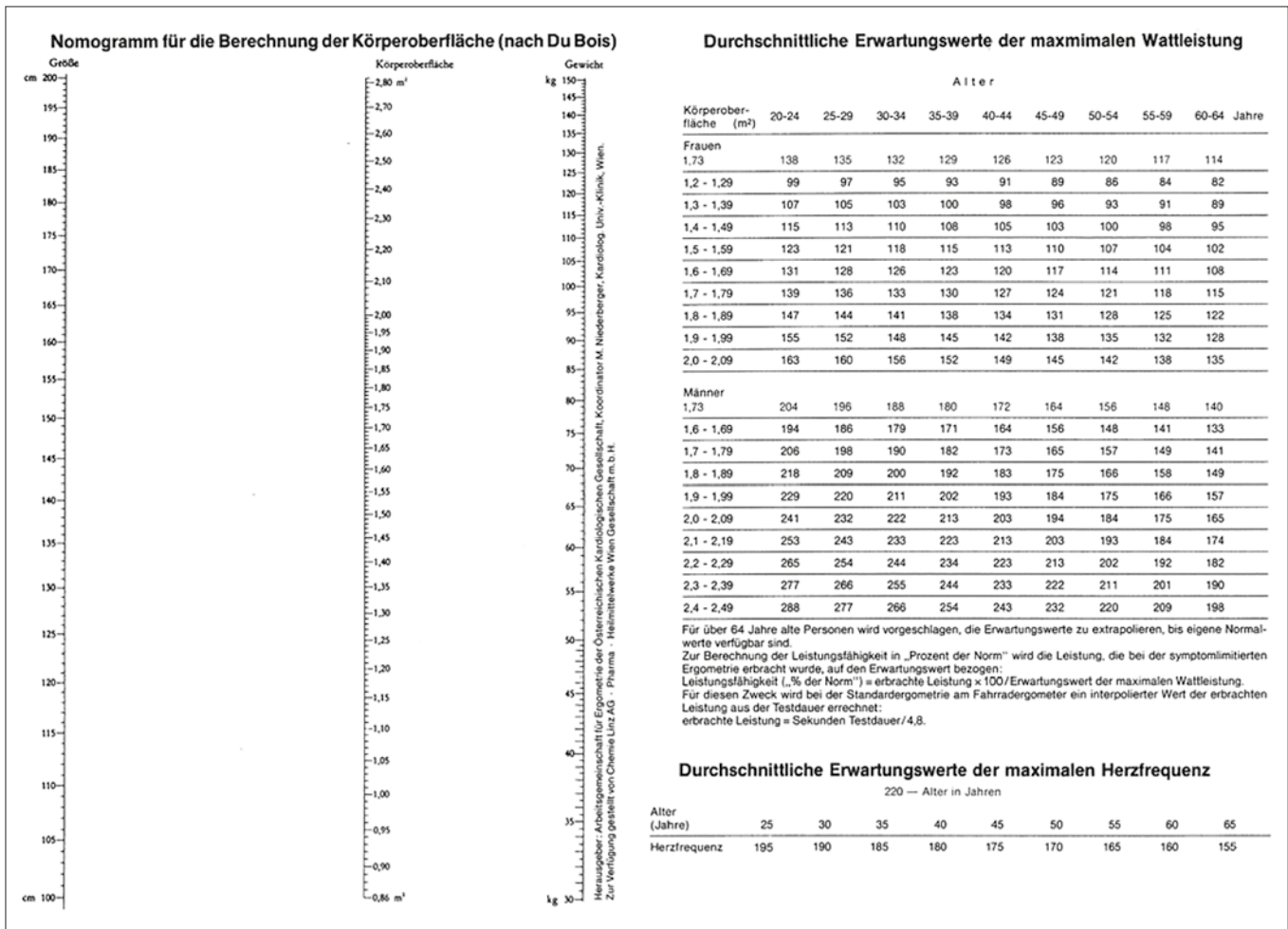


Abbildung 3: Sollwerte für Fahrradergometrie. Mod. nach Wonisch M, et al. Praxisleitlinien Ergometrie. J Kardiol 2008; 15 (Suppl. A): 3–17.

nach dem Vielfachen des Energieumsatzes in Ruhe (= metabolisches Äquivalent MET). Da die direkte Bestimmung mittels Spiroergometrie ein aufwendiges Verfahren darstellt, aber auch nicht flächendeckend zum Einsatz gebracht werden kann, wird in der Regel eine indirekte Berechnung aus den Leistungsdaten der Laufband- bzw. Fahrradergometrie herangezogen.

Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit setzt eine maximale Ausbelastung voraus, dies ist jedoch nicht gleichzusetzen mit dem Erreichen einer theoretischen maximalen Herzfrequenz. Einflussgrößen auf die Leistungsfähigkeit sind vordergründig Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Umgebungsbedingungen. Die Leistung wird üblicherweise als Prozentsatz des Soll ausgedrückt. Eine Leistungsfähigkeit von 100 % bedeutet, dass man „nur“ dem Durchschnitt (durchschnittlicher Erwartungswert) entspricht.

Für die tatsächlich erreichte Leistung wird ein interpolierter Wert errechnet:

$$\text{Erbrachte Leistung (Watt)} = \text{Leistung der letzten vollendeten Stufe (W)} + (\text{Steigerungshöhe (W)} \times \text{Dauer der letzten Stufe (s)} / \text{vorgegebene Stufendauer (s)})$$

Obwohl die Normwerte aus der Literatur teilweise differieren, sollte als grober Anhaltspunkt ein Vergleich mit einem Sollwert (Abb. 3) erfolgen oder nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Körperoberfläche KO (m}^2\text{)} = 0,007148 \times \text{KG (kg)}^{0,425} \times \text{L (cm)}^{0,725}$$

Männlich:

$$\text{Leistung (W)} = 6,773 + 136,141 \times \text{KO} - 0,916 \times \text{KO} \times \text{A (Jahre)}$$

Weiblich:

$$\text{Leistung (W)} = 3,933 + 86,641 \times \text{KO} - 0,346 \times \text{KO} \times \text{A (Jahre)}$$

Die Leistungsfähigkeit *per se* stellt einen prognostischen Faktor hinsichtlich der Gesamtmortalität dar [1, 15].

■ Herzfrequenz

Die Herzfrequenz zeigt bei Herzgesunden typischerweise einen nicht ganz linearen S-förmigen Verlauf [29]. Die maximale Herzfrequenz nimmt linear mit dem Alter ab, der individuelle Maximalwert ist aber einer großen Streuung unterworfen. So existieren mehrere Formeln zur Berechnung der maximalen Herzfrequenz, alle jedoch mit einer entsprechend hohen Standardabweichung. Daher wird empfohlen, sich eine einfache Formel zu merken:

$$\text{HF}_{\text{max}} = 220 - \text{Alter} (\pm 15 \%)$$

Ein verzögerter Herzfrequenzanstieg und/oder das Nichterreichen des unteren Erwartungswertes kann medikamentös bedingt (z. B. Betablocker), aber auch Zeichen z. B. einer Sinusknotenfunktionsstörung sein. Eine chronotrope Inkom-

petenz, bei der weniger als 85 % der erwarteten maximalen Herzfrequenz erreicht wird, geht bei Patienten mit bekannter Herzerkrankung ohne bradykardisierende Medikation mit einer erhöhten Mortalität einher [2]. Der Herzfrequenzverlauf ist bei Patienten mit KHK meist derart verändert, dass es nach einem anfänglich verzögerten Herzfrequenzanstieg ab einer Belastung von ca. 75 % der Maximalbelastung zu einem überschießenden Anstieg der Herzfrequenz als Zeichen einer myokardialen Einschränkung der Pumpfunktion im anaeroben Bereich der Energieproduktion kommt (Abb. 2) [8, 12].

■ Blutdruckverhalten

Der systolische Blutdruck steigt unter zunehmender Belastung kontinuierlich an. Unter physiologischen Bedingungen sollte der systolische Blutdruck um 5–10 mmHg pro MET (ca. 20–30 W) ansteigen.

Der Blutdruck sollte bei untrainierten gesunden Personen unter maximaler Belastung systolisch nicht über 250 mmHg ansteigen oder mehr als 140 mmHg über den Ausgangswert erreichen [14]. Eine Belastungshypertonie oder unzureichend medikamentös behandelte arterielle Hypertonie liegt daher dann vor, wenn der Blutdruck unter Belastung auf einer gegebenen Wattstufe den nach der Formel

$$RR_{syst} = 120 + 0,4 \times (\text{Watt} + \text{Lebensalter in Jahren})$$

errechneten Wert übersteigt [30]. Darüber hinaus ist die Belastbarkeit durch eine pathologische Blutdruckregulation eingeschränkt [31], wodurch unter Belastung ischämietypische EKG-Veränderungen selbst ohne Arteriosklerose auftreten können [32]. Mittel- und langfristig geht eine Belastungshypertonie allerdings mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher [33, 34].

Patienten mit eingeschränkter LVEF können unter Belastung mit einer unzureichenden Steigerung des systolischen Blutdrucks reagieren. Unzureichende systolische Blutdruckanstiege (maximaler systolischer Blutdruck < 120 mmHg) und ein signifikanter Blutdruckabfall unter den Ausgangswert sind als Zeichen einer schweren myokardialen Funktionsstörung und/oder einer koronaren Mehrgefäßerkrankung zu werten. Ein sehr schneller Blutdruckabfall nach Belastungsbeginn kann auf eine Hauptstammstenose hinweisen. Andere Ursachen von Blutdruckabfällen sind supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien, vasovagale Reaktionen, linksventrikuläre Ausflussbahnobstruktion, Wirkung von Antihypertensiva und Hypovolämie [35]. Auf jeden Fall sollte ein Abfall des systolischen Blutdruckes auf Werte unter den Ausgangswert oder ein signifikanter Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 10 mmHg nach anfänglicher Blutdrucksteigerung abhängig von der klinischen Symptomatik bzw. Ischämiezeichen zum Abbruch der Ergometrie führen (Tab. 4).

In der unmittelbaren Nachbelastungsphase kommt es zu einem prompten Abfall des systolischen Blutdrucks. Der systolische Blutdruck sollte 3 Minuten nach Belastungsabbruch weniger als 90 % des Wertes unter maximaler Belastung betragen. In jedem Fall geht eine verzögerte Blutdrucknormalisierung in

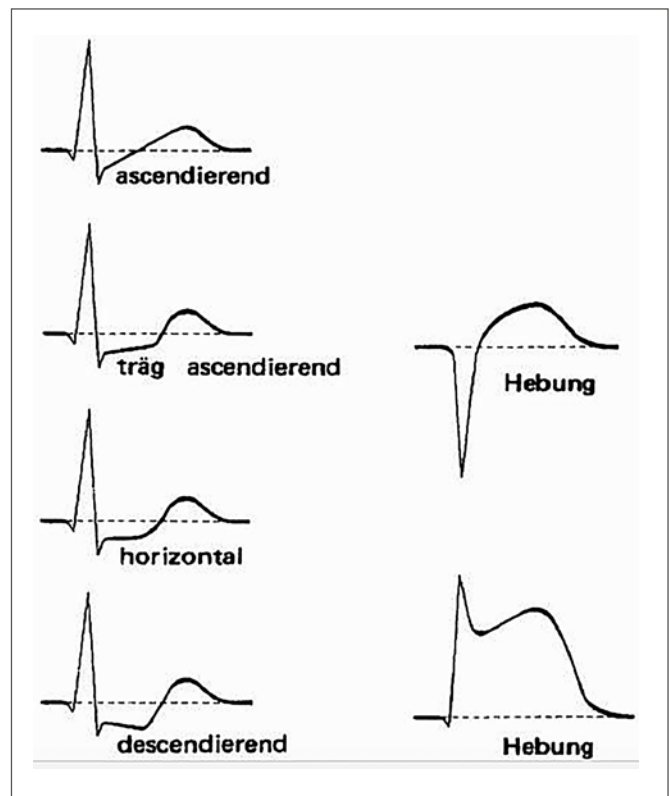


Abbildung 4: EKG-Beurteilung. Mod. nach Wonisch M, et al. Praxisleitlinien Ergometrie. J Kardiologie 2008; 15 (Suppl. A): 3–17.

der Nachbelastungsphase mit einem erhöhten Risiko für KHK und einer ungünstigen Prognose einher [36].

■ EKG

Die Sensitivität und Spezifität der Ergometrie hinsichtlich der Ischämiediagnostik sind vom Grad der Ausbelastung abhängig. Es sollte zumindest eine Leistungsfähigkeit von 75 % des Solls (oder Anstrengungsempfinden von > 17 in der Borg-Skala) erzielt werden, um eine relevante Aussage machen zu können.

Eine besondere Bedeutung in der Interpretation des EKG zur Ischämiediagnostik unter Belastung kommt der Analyse der ST-Strecke zu. Als Bezugspunkt wird der J-Punkt herangezogen, derjenige Punkt, wo die S-Zacke in die ST-Strecke übergeht (Abb. 4), woraus sich möglicherweise ST-Streckenveränderungen als Hinweis für eine Koronarischämie ableiten lassen können.

Je ausgeprägter ST-Streckenversenkungen unter Belastung sind (z. B. ST-Senkung > 0,2 mV, deszendierender ST-Streckenverlauf, ST-Strecken-Senkungen in > 5 Ableitungen und Persistenz der ST-Senkungen noch 5 Minuten nach Belastungsende), desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer KHK und umso ausgeprägter sind die Koronarveränderungen.

Die ST-Streckenversenkung erlaubt *keine sichere Lokalisation* des Ortes der Ischämie, somit ist eine anatomische Zuordnung zum Koronargefäß nur eingeschränkt möglich. Bei Patienten unter Digitalistherapie, mit komplettem Linksschenkelblock oder bei ventrikulärem Pacing ist die Bewertung der ST-Stre-

cke unter Belastung nicht möglich, wohingegen eine Bewertung der linksgerichteten Ableitungen beim Rechtsschenkelblock möglich ist [7, 37].

■ Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein diagnostisches Verfahren, mit dem qualitativ und quantitativ die Reaktionen und das Zusammenspiel von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel während einer kontinuierlich ansteigenden Belastung analysiert werden. Über eine zusätzliche Atemmaske können so über die „Breath-by-Breath-Technik“ im Rahmen einer Ergometrie Parameter zur O₂-Aufnahme, CO₂-Abgabe und zum dazu erforderlichen Ventilationsvolumen erhoben werden [7, 13]. Gemeinsam mit der gemessenen Herzfrequenz können im Gegensatz zu einer konventionellen Ergometrie aus diesen 3 Variablen weitere aussagekräftige Parameter zur Evaluierung bzw. Differenzierung kardiologischer und pulmonologischer Fragestellungen beitragen [3]. Die exakte Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme erweitert die kardiologische Diagnostik und erlaubt zusätzliche Aussagen über therapeutische und prognostische Fragestellungen. Darüber hinaus lassen sich weitere kardiorespiratorische Funktionsparameter bestimmen. Durch die differenzierte Analyse kardiorespiratorischer Parameter wie des Sauerstoffpulses, der ventilatorischen Schwelle, der Atemäquivalente und anderer Parameter der Atemökonomie bietet die Spiroergometrie erweiterte Informationen über die kardiopulmonale Funktion [38, 39].

Indikation

Hauptanwendung ist die detaillierte Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und im klinischen Alltag die Evaluierung einer vom Patienten beklagten, aber klinisch nicht eindeutig differenzierbaren Dyspnoe.

- Leistungsfähigkeit und Limitationen (Trainingsmangel, Motivation/Mitarbeit etc.)
- VO_{2max}, Laktatanstieg, Erreichen d. anaeroben Schwelle
- kardiologische Aspekte
- O₂-Pulskurve
- VO_{2max}
- Herzfrequenz-/Blutdruckverhalten, EKG
- aerobe Kapazität (ΔVO₂/ΔWR), anaerobe Schwelle
- Atemäquivalente: Ventilation, Atemmechanik, Flusslimitation
- Spirometrie
- Atemreserve
- Ventilationsstörung unter Belastung (Obstruktion/Restriktion), Atemmuster
- Flussvolumenkurve (Limitierung? Emphysem? etc.)
- Atemäquivalente für O₂ und CO₂: Evaluierung des Gasaustausches/Atemökonomie
- Differenzierung v. Diffusions-/Verteilungsstörung
- pos. a-ET CO₂-Differenz
- alveoloarterielle O₂-Differenz (AaDO₂)

Bewertung der Belastungsuntersuchung

Die Verwendung eines entsprechenden Belastungsprotokolls ist zur genauen Erfassung der aeroben Leistungsfähigkeit von großer Bedeutung. Optimal ist ein individuelles „Rampenprotokoll“ mit kleinen Belastungsintervallen von 30–60 s und einer Gesamtbelastungszeit von 8–12 Min (siehe *Ergometrie*).

Normwerte zu den angegebenen spiroergometrischen Variablen existieren, werden jedoch meist auf dem Ergometer erhoben. Da vor allem die VO_{2max} als einer der wichtigsten Parameter vom untersuchten Kollektiv von ethnischen Unterschieden und von der angewandten Messmethodik abhängt, sollten Normwerte nicht unreflektiert verwendet werden.

Die Auswertung der erhobenen Parameter wird einerseits durch die Darstellung in der 9-Felder-Grafik („Wasserman-Kurve“ nach Karl Wasserman) durch Formanalyse der Grafiken ermöglicht, andererseits erfolgt zur Objektivierung und Quantifizierung eine vollständige Darstellung der Zahlenwerte in Tabellen (Abb. 5) [40].

Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

VO_{2max}

Die Standardmessgröße der aeroben Leistungsfähigkeit ist die höchstmögliche Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung (VO_{2max}). Dabei handelt es sich um die Menge Sauerstoff, die vom inhalierten Gas pro Zeiteinheit extrahiert wird [3, 7]. Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein objektives Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit, definiert das oberste Limit des kardiopulmonalen Systems und wird nach dem Fick'schen Gesetz aus dem Produkt des Herzminutenvolumens (HMV) und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (avDO₂) errechnet:

$$VO_{2max} = HMV_{max} \times avDO_{2max}$$

Die maximale Sauerstoffaufnahme korreliert mit dem maximalen HMV und wird in l/min angegeben; zur besseren Vergleichbarkeit erfolgt eine Normierung auf das Körpergewicht (ml/min/kg). Die maximale aerobe Leistungsfähigkeit kann auch in Form von metabolischen Einheiten (MET) angegeben werden: 1 MET entspricht dem Energieumsatz in Ruhe mit einer Sauerstoffaufnahme von durchschnittlich 3,5 ml/min/kg [19]. Die Sauerstoffextraktion durch die energieproduzierenden Zellen ist verantwortlich für die Differenz des Sauerstoffgehaltes des arteriellen (18–20 ml O₂/100 ml Blut) und venösen Blutes (13–15 ml O₂/100 ml in Ruhe), was zu einer **arteriovenösen Sauerstoffdifferenz** von 4–5 ml O₂/100 ml unter Ruhebedingungen führt. Während maximaler körperlicher Belastung erreicht der venöse Sauerstoffgehalt sehr niedrige Werte – die avDO₂ kann bis zu 16–18 ml O₂/100 ml betragen. Allerdings werden die Sauerstoffspeicher nie zu 100 % ausgeschöpft, da ein Teil des arteriellen Blutes auch metabolisch weniger aktive Gebiete perfundiert [41, 42].

Der Normalwert der VO_{2max} ist geschlechtsabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter ab [43, 44].

Der Vorteil einer gemessenen VO_{2max} gegenüber einer erreichten Maximalleistung oder gemessenen Testdauer ist, dass die VO_{2max} weniger von der Art der Belastungssteigerung und des Belastungsprotokolls abhängt, wenn der Belastungstest innerhalb von 8–17 Minuten abgeschlossen werden kann [45]. Durch die Einhaltung dieser Untersuchungsdauer werden die Präzision und Reproduzierbarkeit der Leistungsbeurteilung verbessert [46]. Es muss allerdings beachtet werden, dass am Laufband erhobene Werte um ca. 10–15 % höher liegen als am Fahrradergometer ermittelte [47].

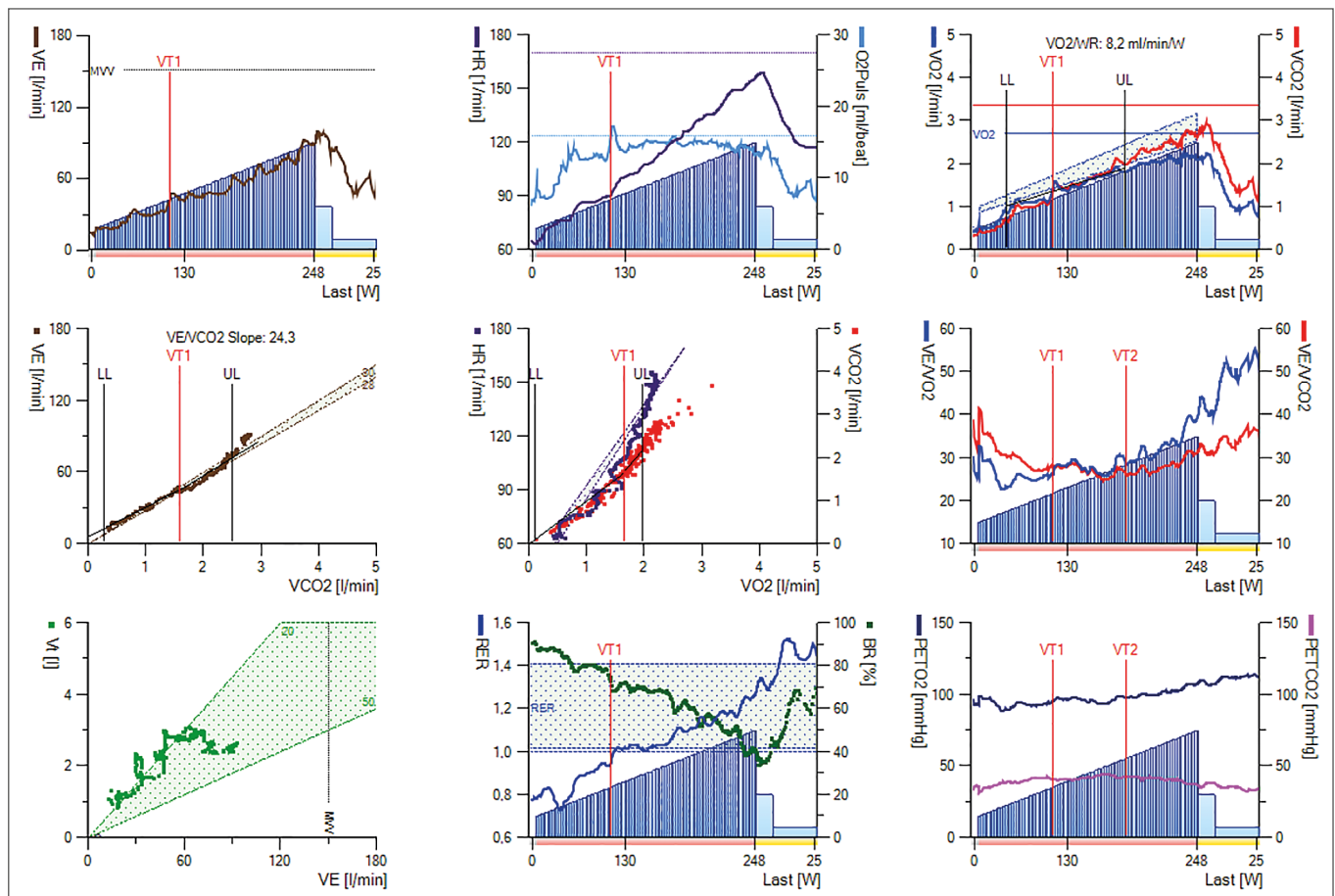


Abbildung 5: 9-Felder-Grafik nach Wasserman am Beispiel eines jungen, gesunden Mannes.

Das **Herzminutenvolumen** wiederum setzt sich aus Herzfrequenz $\times$ Schlagvolumen (SV) zusammen und wird als wesentliche limitierende Komponente des gesamten Sauerstofftransportsystems angesehen [48].

Wie aus obiger Gleichung ersichtlich, setzt sich die VO_{2max} aus zentralen und peripheren Faktoren zusammen. Eine Leistungs-limitation ist durch jeden einzelnen dieser Faktoren möglich.

Das **Schlagvolumen** berechnet sich aus der Differenz von enddiastolischem zu endsystolischem Volumen. Daher führen sowohl eine verbesserte diastolische Füllung (Vorlast) als auch ein reduzierter arterieller Blutdruck (Nachlast) zu einer Steigerung des Schlagvolumens (über Frank-Starling-Mechanismus).

Der **Sauerstoffpuls** bzw. die O_2 -Pulskurve ergibt sich aus dem Quotient VO_2/HF und beschreibt die pro Herzschlag aufgenommene Sauerstoffmenge (ml/Schlag). Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Sauerstoffpuls und dem maximal erreichten Schlagvolumen und ist somit vom Schlagvolumen wie auch von der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz abhängig.

Beim Gesunden steigt das Schlagvolumen bis zu einer Belastung von 50–70 % der maximalen Leistungsfähigkeit an, danach wird das Herzminutenvolumen hauptsächlich durch Anstieg der Herzfrequenz erhöht. Bei reduziertem Schlagvolumen wird bereits bei nur geringer Belastung eine maxi-

mal periphere Sauerstoffausschöpfung erreicht und der Sauerstoffpuls steigt nicht weiter an, woraus sich eine typische O_2 -Pulskurven-Plateaubildung ergibt (z. B. Herzinsuffizienz, Linksschenkelblock, KHK, pulmonale Hypertonie...), weshalb diese auf normalem bis erniedrigtem Niveau als Hinweis für eine Ausschöpfung des Schlagvolumens betrachtet werden kann.

Das **Atemminutenvolumen** bzw. die **Ventilation** (V_E) ist das Volumen an Luft, das in die bzw. aus der Lunge geatmet wird (l/min) und aus dem Produkt der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (= Tidalvolumen) berechnet wird. Bei Gesunden erfolgt eine Steigerung der V_E auf niedrigen Belastungsstufen vorrangig über Erhöhung des Tidalvolumens, bei höheren Belastungen bis zum Maximum wird eine zusätzliche Ventilationssteigerung durch Anstieg der Atemfrequenz gewährleistet. Patienten mit obstruktiven oder restriktiven pulmonalen Erkrankungen können u. U. ein krankheitstypisch abweichendes Atemmuster aufweisen [2, 41].

Körperlich Leistungsfähige mit hoher maximaler V_E müssen ein zusätzlich hohes maximales Herzminutenvolumen aufweisen, damit die Lunge auch ausreichend perfundiert werden kann. Das Verhältnis von alveolärer Ventilation zu alveolärem kapillären Blutfluss wird als Ventilations-Perfusions-Verhältnis bezeichnet. Eine abnorme Ventilation ist typisch für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder mit Lungenerkrankungen. Bei diesen Patienten steigt die Ventilation im Vergleich zur Perfusion auf unverhältnismäßig hohe Werte [49, 50].

Kohlendioxidabgabe (VCO_2)

Dabei handelt es sich um die Menge CO_2 , die pro Zeiteinheit abgeatmet wird [2, 41]. Kohlendioxid wird während körperlicher Belastung aus zwei Quellen produziert: zum einen metabolisch über den oxidativen Metabolismus – ca. 75 % des aufgenommenen Sauerstoffs werden zu CO_2 abgebaut und durch das venöse System über das rechte Herz in die Lunge transportiert und als VCO_2 exhaliiert – zum anderen besteht eine nichtmetabolische Bildung und resultiert aus der Pufferung von Laktat bei höheren Belastungsintensitäten. Eine Verringerung des Bicarbonats (HCO_3) kann durch eine konsekutive Erhöhung des CO_2 im Blut zu einer metabolischen Azidose führen, das anfallende CO_2 wird jedoch rasch über Steigerung der Ventilation abgeatmet. Die Hauptdeterminante der Ventilation ist der Gehalt des Blutes an CO_2 , weshalb eine Analyse der Atemparameter V_E und VCO_2 einen ähnlichen Verlauf während einer Spiroergometrie ergibt.

Atemäquivalente für Sauerstoff (V_E/VO_2) und Kohlendioxid (V_E/VCO_2)

Die Atemäquivalente werden durch die Division der Ventilation (V_E) durch den Sauerstoffverbrauch (VO_2) (Atemäquivalent für Sauerstoff) bzw. die Kohlendioxidproduktion (VCO_2) (Atemäquivalent für Kohlendioxid) berechnet. Korrekterweise wird die gerätebedingte Totraumventilation (z. B. Atemmaske) von der Gesamtventilation abgerechnet [2]. V_E/VO_2 reflektiert die Menge an geatmeter Luft, um einen Liter Sauerstoff aufzunehmen, und ist somit Index der ventilatorischen Effizienz. Sie beträgt in Ruhe 25–40, sinkt unter submaximaler Belastung bis zur ventilatorischen Schwelle (VT), um bei Belastungen über der VT wieder anzusteigen (Abb. 3). Minimale Werte an der VT liegen zwischen 22 und 27. Bei Patienten mit einem hohen Anteil an Totraumvolumen (schlechtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis) finden sich erhöhte V_E/VO_2 -Werte. Dies ist typisch für pulmonale Patienten bzw. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

V_E/VCO_2 repräsentiert die ventilatorischen Erfordernisse, um das anfallende CO_2 abzutransportieren. Die Ruhewerte liegen etwas höher als für V_E/VO_2 und fallen ebenfalls unter submaximaler Belastung; das Minimum liegt jedoch am „respiratory compensation point“ (zwischen 26 und 30) [2]. Der anschließende neuerliche Anstieg des V_E/VCO_2 erfolgt deshalb später als der des V_E/VO_2 [9].

Respiratorischer Quotient (Respiratory exchange ratio – RER)

Als RQ bezeichnet man den Quotienten aus VCO_2/O_2 . Unter stabilen Bedingungen („steady state“) hängt die RER vom metabolischen Substrat der Energiegewinnung ab. Da-

her kann die RER zum Abschätzen des Anteiles der Fett- bzw. Kohlenhydratverwertung verwendet werden. Bei reiner Kohlenhydratverstoffwechselung beträgt die $\text{RER} = 1$, bei reiner Fettverbrennung 0,7; Durchschnittsnahrung führt zu einer RER von ca. 0,82–0,85. Bei instabilen Bedingungen („non-steady state“), ergo hohen Belastungsintensitäten, übersteigt die CO_2 -Produktion die O_2 -Aufnahme, sodass die RER auf Werte über 1 ansteigen kann.

Ventilatorische Schwelle (VT)

Die ventilatorische Schwelle („ventilatory threshold“; VT – Synonyme: „anaerobic threshold“; AT, „ventilatory anaerobic threshold“; VAT) gilt als objektiver Index der funktionellen Kapazität sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und erlaubt eine objektive Einschätzung der aeroben Leistungsfähigkeit ohne maximale Ausbelastung und ohne willentliche Beeinflussung des Patienten [50, 51]. Sie repräsentiert den Beginn des aerob-anaeroben Übergangs mit plötzlichem Anstieg der Laktatproduktion im Muskel und somit der Laktatkonzentration im arteriellen Blut durch inadäquate Sauerstoffversorgung der Mitochondrien unter steigender Belastung. Daraus resultiert der historische Name „anaerobic threshold“ [42].

Die vermehrte Laktatanhäufung im Blut führt dazu, dass überschüssige H^+ -Ionen gepuffert werden müssen, um den physiologischen pH-Wert konstant zu halten. Da das dabei entstehende CO_2 vermehrt abgeatmet werden muss, wird die Ventilation zusätzlich stimuliert. Dieser Punkt des ersten nicht-linearen Anstieges der Ventilation (V_E) wird zur nicht-invasiven Bestimmung der VT verwendet und ist ein wegweisender Parameter in der Planung von Rehabilitation, Training und generellen Leistungsbeurteilung.

Als Ausbelastungskriterien können somit folgende Richtwerte herangezogen werden (Tab. 5).

Tabelle 5: Ausbelastungskriterien.

$\text{VO}_{2\text{max}}$	> 35 ml/min/kg (Männer) und > 30 ml/min/kg (Frauen)
Resp. Quotient	> 1,15
Atemäquivalent	> 35

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Böhm H, Bürklen R, Dienstl F, Ehrenböck R, Gaul G, et al. Empfehlungen für eine standardisierte Ergometrie. *Öst Ärztezg* 1978; 33: 333–44.
- Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, et al. American College of Sports Medicine – ACSM guidelines for exercise testing and prescription, 10. Aufl. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2018.
- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield Petal. Exercise standards for testing and training. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873–934.
- Myers J, Forman DE, Balady GJ, et al. Supervision of exercise testing by nonphysicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130: 1014–27.
- Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease*. 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997; 1289–365.
- Pokan R, Hofmann P, Von Duvillard SP, Beaufort F, Schumacher M, et al. Left ventricular function in response to the transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 1040–7.
- Wonisch M, Berent R, Klicpera M, Laimer H, Marko C, et al. Praxisleitlinien Ergometrie. *J Kardiologie* 2008; 15 (Suppl. A): 3–17.
- Pokan R, Hofmann P, Wonisch M. Dreiphasigkeit der Energiebereitstellung. In: Pokan R, Förster H, Hofmann P, Hörtnagl H, Ledl-Kurkowski E, Wonisch M (Hrsg). *Kompodium der Sportmedizin. Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2004; 39–44.
- Hofmann P, Wonisch M, Pokan R. Laktatleistungsdiagnostik. Durchführung und Interpretation. In: Pokan R, Förster H, Hofmann P, Hörtnagl H, Ledl-Kurkowski E, Wonisch M (Hrsg). *Kompodium der Sportmedizin. Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2004; 103–32.

10. Binder RK, Wonisch M, Corra U, Cohen-Solal A, Vanhees L, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 726–34.
11. Wonisch M, Pokan R, Hofmann P. Funktionsdiagnostik akuter und chronischer Anpassung der Atmungsorgane. In: Pokan R, Förster H, Hofmann P, Hörtnagl H, Ledl-Kurkowski E, Wonisch M (Hrsg). *Kompodium der Sportmedizin. Physiologie, Innere Medizin und Pädiatrie*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2004; 133–44.
12. Pokan R, Hofmann P, Von Duvillard SP, Smekal G, Gasser R, et al. The heart rate performance curve and left ventricular function during exercise in patients after myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 1475–80.
13. Hofmann P, Seibert FJ, Zweiker R, Schmid P. The heart rate performance curve during incremental cycle ergometer exercise in healthy young male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 762–8.
14. Foster C, Porcari JP. Clinical exercise testing related to cardiovascular disease. In: Kaminsky LA (ed). *ACSM's Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; 225–30.
15. Knuuti J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
16. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, et al; Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 400–8.
17. Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–91.
18. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S, Budts W, Chessa M, et al. 2020 ESC guidelines on treatment of adult congenital heart disease (ACHD). *Eur Heart J* 2021; 42: 563–645.
19. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2020; 142: e533–e557.
20. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker T, Chaitman BR, Fletcher GF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 2002; 106: 1883–92.
21. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694–740.
22. Trappe HJ, Löllgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000; 89: 821–37.
23. Wonisch M, Lercher P, Scherr D, Maier R, Pokan R, et al. Influence of permanent right ventricular pacing on cardiorespiratory exercise parameters in chronic heart failure patients with implanted cardioverter defibrillators. *Chest* 2005; 127: 787–93.
24. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Björjesson M, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 41–69.
25. DeFina LF, Radford NB, Barlow CE, Willis BL, Leonard D, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with high levels of physical activity and concurrent coronary artery calcification. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 174.
26. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Björjesson M, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2021; 42: 17–96.
27. ESC Working Group on cardiac Rehabilitation & exercise Physiology and working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37–45.
28. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1558–64.
29. Hofmann P, Seibert FJ, Zweiker R, Schmid P. The heart rate performance curve during incremental cycle ergometer exercise in healthy young male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 29: 762–8.
30. Heck H, Rost R, Hollmann W. Normwerte des Blutdrucks bei der Fahrradergometrie. *Deutsch Z Sportmed* 1984; 35: 243–7.
31. Lim PO, MacFadyen RJ, Clarkson PB. Impaired exercise tolerance in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 41–55.
32. Miyai N, Arita H, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 761–6.
33. Schultz MG, Picone DS, Nikolic SB, et al. Exaggerated blood pressure response to early stage of exercise stress testing and presence of hypertension. *J Sci Med Sport* 2016; 19: 1039–42.
34. Otterstad JE, Davies M, Ball SG. Left ventricular hypertrophy and myocardial ischaemia in hypertension: the THAMES Study. *Eur Heart J* 1993; 14: 1622–8.
35. Laukanen JA, Kurl S, Rauramaa R, Lakka TA, Venäläinen JM, Salonen JT. Systolic blood pressure response to exercise testing is related to the risk of acute myocardial infarction in middle-aged men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 421–8.
36. McHam SA, Marwick TH, Paskow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: An independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 754–9.
37. Hollmann W, Prinz JP. Zur Geschichte und klinischen Bedeutung der kardiopulmonalen Arbeitsuntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Spiroergometrie. *Z Kardiol* 1994; 83: 247–57.
38. Wonisch M, Fruhwald FM, Hofmann P, Hödl R, Klein W, et al. Spiroergometrie in der Kardiologie – Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *J Kardiol* 2003; 10: 383–90.
39. Wonisch M, Fruhwald FM, Hofmann P, Hödl R, Klein W, et al. Spiroergometrie in der Kardiologie – Klinische Anwendungsmöglichkeiten. *J Kardiol* 2003; 10: 440–6.
40. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012.
41. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications – an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology. American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 1591–7.
42. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 754–61.
43. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; 356: 1592–7.
44. Nyman I, Larsson H, Areskog M, Wallentin L. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease: RISC Study Group. *Am Heart J* 1992; 123: 324–31.
45. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, Giordano A, Turazza FM, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data base: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet* 1995; 346: 523–9.
46. Eagle KA, Berger PB, Calins H, Chaitman BR, Ewy GA, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002; 105: 1257–67.
47. Pokan R, Hofmann P, Preidler K, Leitner H, Dusleag J, et al. Correlation between inflection of heart rate/work performance curve and myocardial function in exhausting cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol* 1993; 67: 385–8.
48. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.
49. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, et al. Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. *Pneumologie* 2013; 67: 16–34.
50. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2016; 37: 1–18.
51. Wonisch M. Einfluss von kardioselektiver Beta-Rezeptoren-Blockade auf die körperliche Leistungsfähigkeit und das subjektive Empfinden unter besonderer Berücksichtigung der anaeroben Schwelle bei jungen gesunden Männern. Dissertation an der Karl-Franzens-Universität Graz, 2002.
52. Primus C, Auer J, Wonisch M, Berent R. Praxisleitfaden Ergometrie. *J Kardiol* 2020; 27: 38–42.

Stressechokardiographie

W. Weihs

Kurzfassung: Die Stressechokardiographie (SE) ist eine etablierte Methode unter den bildgebenden Belastungsuntersuchungen in der Kardiologie. Die SE kann unter physiologischen Bedingungen wie zum Beispiel der Ergometrie oder pharmakologisch erfolgen. Der Einsatz der SE in der Abklärung von Patienten mit vermuteter oder bekannter koronarer Herzkrankheit erstreckt sich von Ischämiediagnostik über den Vitalitätsnachweis bis zur Beurteilung des Risikos oder der Prognose. Die wesentlichen Vorteile gegenüber den anderen bildgebenden Stressverfahren liegen in der Verfügbarkeit, den verhältnismäßig niedrigen Kosten und der fehlenden Strahlenbelastung. Der Beeinträchtigung der SE durch eine einge-

schränkte Schallqualität kann durch den Einsatz von Kontrastmittel begegnet werden. Abseits der koronaren Herzerkrankung wird die SE bei zahlreichen anderen Herzerkrankungen angewendet, wenn sich die Frage nach einer belastungsinduzierten kardialen Dysfunktion stellt.

Schlüsselwörter: Stressechokardiographie, Belastungstest, bildgebende Verfahren

Abstract: Stressechokardiography. Stressechokardiography (SE) is a well established imaging technique in the cardiological setting. It may be performed with bicycle exercise or with a pharmaco-

logic agent. In patients with coronary artery disease SE can be applied to detect myocardial ischemia and viability or to predict patients risk respectively prognosis. In comparison with other imaging techniques SE is widely available, of relatively low costs and without any radiation exposure. Contrast agents may be applied for improving endocardial border delineation as well as for perfusion imaging. Beside the assessment of ischemic heart disease SE could be used in many other cardiac conditions. *J Kardiol* 2022; 29 (1–2): 27–33.

Key words: stressechokardiography, stress test, imaging technique

■ Einleitung

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) werden den bildgebenden Stressverfahren zur Abklärung einer KHK bei Patienten mit mittlerer bis höherer Vortestwahrscheinlichkeit oder bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK) gegenüber der herkömmlichen Ergometrie eindeutig der Vorzug gegeben. Neben der höheren Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Methoden können auch das Ausmaß und die Lokalisation der myokardialen Ischämie besser beurteilt werden. Die Auswahl des bildgebenden Verfahrens für den Stresstest (i. e. Echokardiographie, Cardiac MR oder Nukleartechniken) hängt einerseits von den Merkmalen des Patienten und andererseits von der Verfügbarkeit beziehungsweise der lokalen Expertise ab.

Die Vorteile der Stressechokardiographie (SE) liegen in der breiten Verfügbarkeit, der verhältnismäßig günstigen Kosten und der fehlenden Strahlenbelastung. Zusätzlich können andere Fragen abseits der myokardialen Ischämie beantwortet werden. Klassische Indikationen dafür sind die Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose, die Mitralsuffizienz oder eine belastungsinduzierte latente pulmonale Hypertonie. Die größten Herausforderungen bei der Etablierung der SE in einem Echolabor sind das Aneignen und Erhalten der notwendigen Expertise, wofür eine ausreichende Anzahl an Untersuchungen notwendig ist.

■ Stressecho bei KHK

Die SE wird wie auch die anderen bildgebenden Methoden zur Abklärung einer KHK herangezogen. Die häufigsten Fragestellungen bzw. Indikationen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Methoden

Die SE kann entweder ergometrisch oder pharmakologisch erfolgen. Die Unterschiede der Methoden sind in Tabelle 2 dargestellt.

Ergometerbelastung

Die Ergometerbelastung ist die bevorzugte Methode bei Patienten, die dazu in der Lage sind. Die Belastung entspricht am ehesten den physiologischen Bedingungen und bietet neben der Bildgebung auch Informationen über die Leistungsfähigkeit sowie Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten. Das übliche Protokoll sieht eine Steigerung um 25 W alle 2 Minuten vor und kann sowohl im Liegen als auch im Sitzen durchgeführt werden. Der minimale echokardiographische Datensatz besteht aus dem parasternalen Längs- und Querschnitt sowie

Tabelle 1: Häufige Indikationen/Fragestellungen der SE bei Patienten mit vermuteter oder bekannter KHK

Indikation	Fragestellung
Stabile Angina pectoris bei mittlerer/höherer Vortestwahrscheinlichkeit	KHK (belastungsinduzierte Ischämie)
Stabile Angina pectoris bei inkonklusiver Ergometrie	KHK (belastungsinduzierte Ischämie)
Neu aufgetretene Angina pectoris bei bekannter KHK (Stenose im Cardiac CT, St. p. PCI/CABG)	Ausmaß und Lokalisation einer myokardialen Ischämie
Geplante PCI/CABG bei koronarer Mehrgefäßerkrankung	Myokardiale Vitalität und/oder Ischämie, komplette versus inkomplette Revaskularisation
Geplante PCI bei Verschluss einer Koronararterie (CTO)	Myokardiale Vitalität
Asymptomatische Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (DM, hoher Kalziumscore, genetische Prädisposition, extrakardiale Atherosklerose)	KHK (belastungsinduzierte Ischämie)
Präoperative Abklärung bei eingeschränkter Belastbarkeit und High-risk-OP	Risikostratifizierung

Eingelangt und angenommen am 14.12.2021

Korrespondenzadresse: Dept. Dr. Wolfgang Weihs, Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie und Intensivmedizin – LKH Graz II, Standort West, A-8020 Graz, Göstinger Straße 22; E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at

Tabelle 2: Vergleich der ergometrischen mit den pharmakologischen Belastungstests.

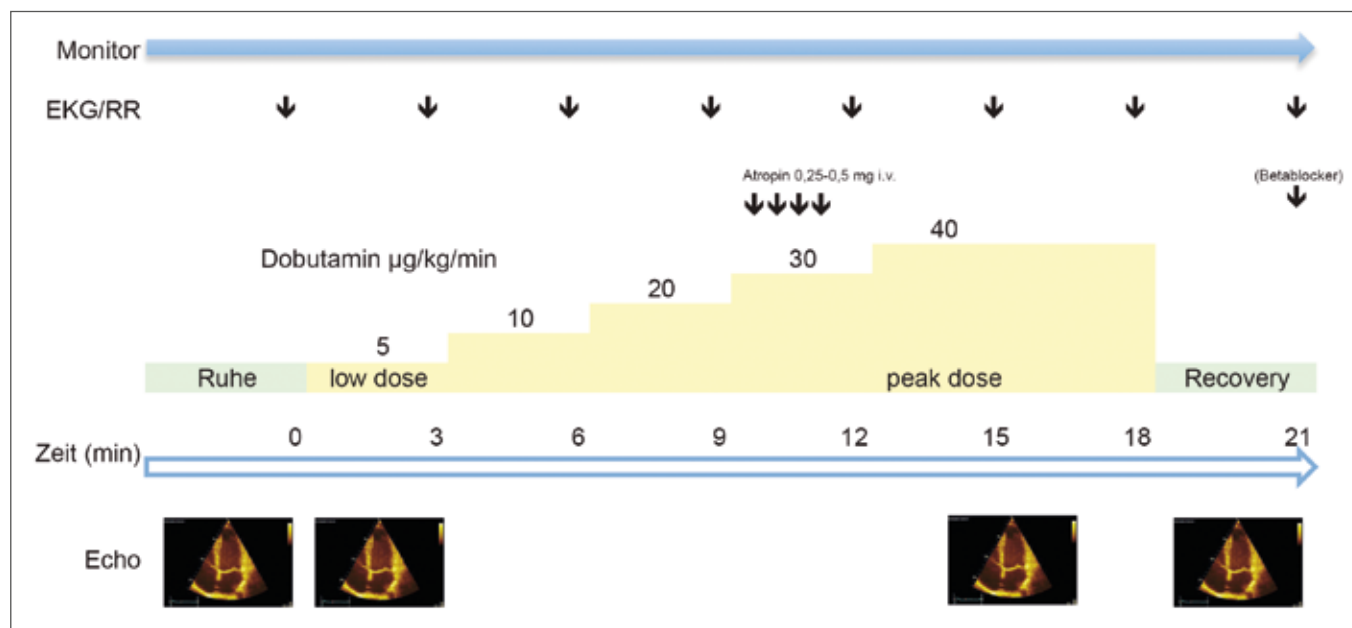
	Ergometrie	Dobutamin	Adenosin
Mechanismus	Physische Belastung mit Anstieg von HF und RR	Stimulation der Beta-1-Rezeptoren mit Anstieg von HF und Kontraktilität	Stimulation der A _{2A} -Rezeptoren mit Anstieg der Koronarflusses
Wirkung	Steigerung der O ₂ -Bedarfs	Steigerung des O ₂ -Bedarfs	Steigerung des Koronarflusses (Steal-Phänomen)
Fragestellung	Ischämienachweis	Ischämienachweis Vitalitätstest	Ischämienachweis (Perfusionstest)
Hämodynamik			
HF	↑↑	↑↑	↑
RR	↑↑	↑	↓
SV	↑↑	↑	–
Inotropie	↑	↑↑	–
Kontraindikationen	– instabile AP – höhergradige Rhythmusstörungen – schwere Hypertonie (> 180 mm Hg)	– Ausflusstraktobstruktion – instabile AP – höhergradige Rhythmusstörungen – schwere Hypertonie (> 180 mm Hg)	– Bronchialobstruktion – Hypotonie – instabile AP – höhergradige Rhythmusstörungen

HF: Herzfrequenz, RR: Blutdruck, SV: Schlagvolumen, AP: Angina pectoris.

dem apikalen Vier- und Zweikammerblick als Bildschleifen, E/e' und sPAP. Die Aufnahmen erfolgen in Ruhe, unmittelbar nach Belastungsende (innerhalb von 1–2 Minuten) und in der (frühen) Erholungsphase. Es empfiehlt sich die Aufzeichnung mehrerer Bildschleifen (vor allem in der Belastungsphase). Die Erweiterung der Schnitte durch den apikalen Längsschnitt oder atypische Schnitte kann die Sensitivität noch erhöhen. Bei der Liegendergometrie besteht die Möglichkeit, Zwischenstufen zu erfassen, wobei die niedrigste Stufe (25 W) auch für die Beurteilung der myokardialen Vitalität herangezogen werden kann. Für diese Fragestellung wird allerdings eine Low-dose-Dobutamin-Belastung bevorzugt. Das Ziel der Ergometerbelastung von 85 % des Sollwertes (anhand des Alters und Geschlechts) sollte nach Möglichkeit erreicht werden. Bei < 80 % nimmt die Sensitivität, eine myokardiale Ischämie zu erkennen, deutlich ab. Die Abbruchkriterien entsprechen jenen der herkömmlichen Ergometrie.

Pharmakologische Belastung

Die pharmakologische SE wird bei Patienten, die für einen Ergometertest nicht geeignet sind, oder bei der Frage nach der myokardialen Vitalität bevorzugt. Es stehen Dobutamin sowie Adenosin (gegebenenfalls Dipyridamol) zur Verfügung. Das Protokoll für die Dobutamin-Belastung ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei der Belastung mit Dobutamin wird eine Herzfrequenz von 85 % der altersbezogenen maximalen Herzfrequenz angestrebt. Um das zu erreichen, sollte eine Therapie mit einem Betablocker frühzeitig (mindestens 5 Halbwertszeiten) pausiert werden. Das ist in der Praxis nicht immer möglich, sodass gegebenenfalls Atropin als Adjuvans zum Erreichen der Zielfrequenz appliziert werden kann. Dabei werden 0,25–0,5 mg Atropin jede Minute bis zu einer maximalen Dosis von 1,0–2,0 mg verabreicht. Der optimale Zeitpunkt sollte bereits bei der Dobutamindosis von 20 oder 30 µg/kg/min gewählt werden und nicht erst bei der maximalen Stufe.

**Abbildung 1:** Protokoll für die Stressechokardiographie mit Dobutamin.

Abbruchkriterien sind das Erreichen der Zielfrequenz, nicht tolerierbare Symptome, Hypotonie, neue (oder stärker ausgeprägte) regionale Wandbewegungsstörungen, schwere Hypertonie oder signifikante Arrhythmien (VES, VT, SVES, FA). Letztere sind selten und verschwinden üblicherweise nach Beenden der Infusion. Die Persistenz einer ventrikulären Tachykardie kann als Ischämiezeichen gewertet werden. Bei der Belastung mit Adenosin werden 140 µg/kg/min über 4–6 Minuten (bis zu einer maximalen Dosis von 60 mg) verabreicht. Die etwas niedrigere Sensitivität kann durch die Applikation von Kontrastmittel zur Beurteilung der Perfusion verbessert werden.

Interpretation

Nachweis einer myokardialen Ischämie

Die Kriterien einer normalen Reaktion der globalen und regionalen Linksventrikelfunktion sind in Tabelle 3 aufgelistet. Die Beurteilung der regionalen Kontraktilität beruht in erster Linie auf der systolischen Dickenzunahme des Myokards und nur in zweiter Linie auf der Einwärtsbewegung des Endokards. Letzteres sollte in den basalen inferioren und inferoseptalen Segmenten aufgrund der Nähe zu den fibrösen Strukturen des Mitral- und Aortenringes nicht verwendet werden.

Die Beurteilung der regionalen Linksventrikelfunktion erfolgt anhand des 16-Segmentmodells bzw. bei der Perfusionsstudie des 17-Segmentmodells (Abb. 2). Jedes einzelne Segment wird sowohl in Ruhe als auch in den einzelnen Belastungsstufen hinsichtlich der Kinetik analysiert und daraus der Wandbewegungsscore (Wallmotionscore, WMS) bzw. -Index errechnet (Tab. 4).

Neben der Ruhephase und der maximalen Belastung wird eine zusätzliche Analyse der frühen Erholungsphase empfohlen, in der nicht selten regionale Wandbewegungsstörungen auftreten können. Die kontinuierliche Möglichkeit der Wandbewegungsanalyse bei der pharmakologischen Belastung sowie bei der Ergometrie im Liegen bringt mehrere Vorteile mit sich. Eine sogenannte biphasische Reaktion mit einer initialen Zunahme der regionalen Kontraktilität bei niedriger Belastung und einer Abnahme bei höherer Belastung ist ein sehr sensibles Zeichen auf eine Ischämie. Andererseits ist ein sehr frühes Auftreten regionaler Wandbewegungsstörungen ein Hinweis auf eine hochgradige Koronarstenose. Dasselbe gilt auch für

Tabelle 3: Normale und pathologische Reaktionen der linksventrikulären Funktion in der Stressechokardiographie bei den verschiedenen Belastungstest.

Methode	Normale Reaktion des LV		Hinweis auf Ischämie	
	global	regional	global	regional
Ergometer	EDV ↑ ESV ↓ LVEF ↑	Hyperkinesie	EDV ↑ ESV ↑ LVEF ↓	Hypokinesie
Dobutamin	EDV ↓ ESV ↓↓ LVEF ↑↑	Hyperkinesie (ausgeprägt)	LVEF ↓ EDV ↑ (nur bei LM/Mehrgefäß)	Hypokinesie Geschwindigkeit der Kontraktion ↓
Adenosin	EDV ↓ ESV ↓ LVEF ↑	Hyperkinesie	LVEF ↓ EDV ↑ (nur bei LM/Mehrgefäß)	Hypokinesie

EDV: enddiastolisches Volumen, ESV: endsystolisches Volumen, LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion, LM: linker Hauptstamm.

Tabelle 4: Bezeichnung und Score der regionalen Wandbewegungsanalyse (WMAI: Wandbewegungsanalyseindex).

Score/Bezeichnung	Kriterium
1. Normo-/Hyperkinesie	syst. Dickenzunahme > 50 %
2. Hypokinesie	syst. Dickenzunahme < 40 %
3. Akinesie	syst. Dickenzunahme < 10 %
4. Dyskinesie	syst. Auswärtsbewegung
5. Aneurysma	diastolische Deformierung
WMAI = Gesamtpunkte/beurteilte Segmente (1 = normal)	

eine lang (d. h. bis in die Erholungsphase) anhaltende Wandbewegungsstörung.

Eine Zusatzinformation kann die Geschwindigkeit der linksventrikulären Kontraktion bringen. Unter Ischämie wird die Geschwindigkeit verzögert, sodass die maximale systolische Myokardverdickung erst nach dem Aortenklappenschluss auftreten kann. Das erfordert bei der visuellen Beurteilung einerseits sehr viel Erfahrung und andererseits die Möglichkeit einer „Bild-für-Bild-Analyse“.

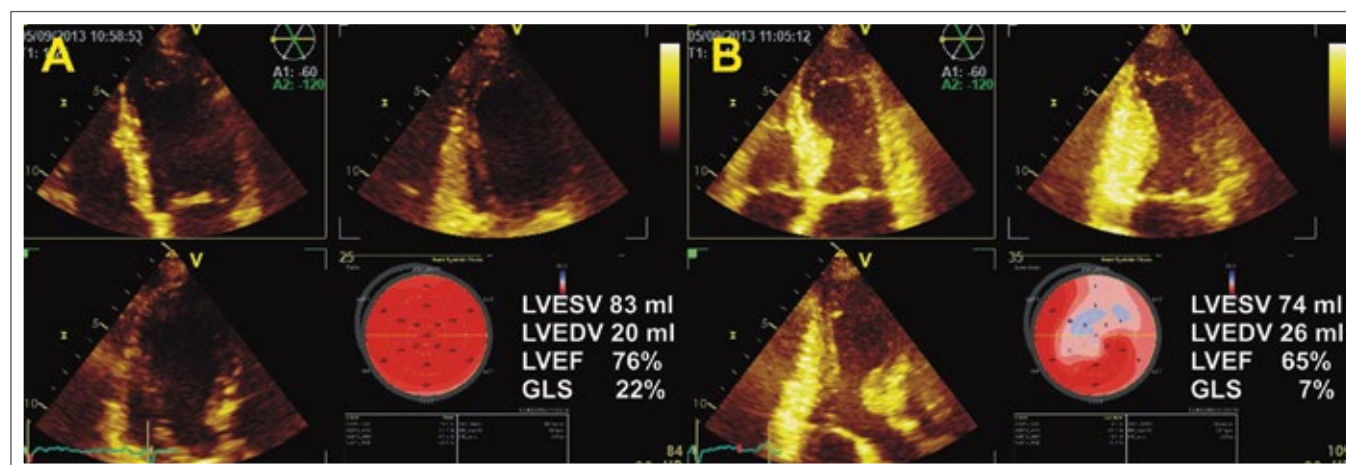


Abbildung 2: Stressechokardiographie mit Adenosin. Belastungsinduzierte Ischämie anteroseptal (B-Bild, Strain-Analyse).

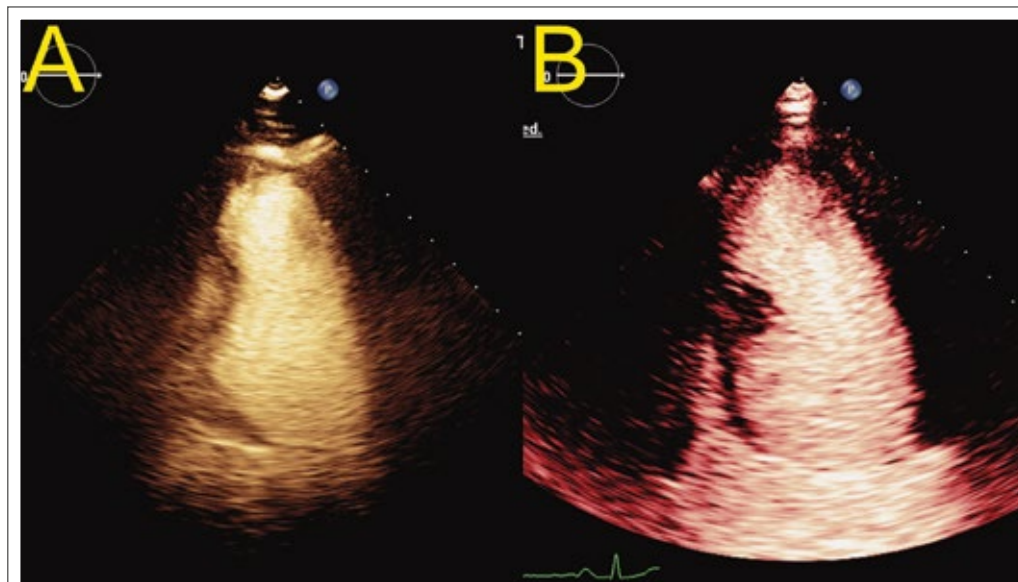


Abbildung 3: Optimierung der Bildqualität durch Kontrastmittelanwendung. Low MI (A) und Very low MI (B).

Das größte Handicap der SE ist die Abhängigkeit von der Schallqualität. Diese kann von Patient zu Patient, von Gerät zu Gerät und von Untersucher zu Untersucher variieren. Die Sensitivität der SE nimmt mit der Anzahl der nicht optimal beurteilbaren Segmente deutlich ab. Bei ausreichender Schallqualität und entsprechender Expertise sind Ergebnisse mit jenen anderer bildgebender Verfahren vergleichbar.

Nachweis der myokardialen Vitalität

Für Patienten mit bekannter KHK, vor allem wenn im Vorfeld bereits Ereignisse wie ein ACS oder Interventionen/Operationen stattgefunden hatten, spielt der Nachweis der myokardialen Vitalität eine wichtige Rolle. Bei erhaltener Vitalität erwarten wir eine Zunahme der regionalen Kontraktilität in Segmenten, welche in Ruhe eine Hypo- oder Akinesie aufweisen. Der Nachweis gelingt am besten mit der Dobutamin-SE in den niedrigen Belastungsstufen (zumindest 2 Stufen zwischen 2,5–10 µg/kg/min), welche bei dieser speziellen Fragestellung über einen längeren Zeitraum (> 2 Minuten) belassen werden können. Stellt sich zusätzlich die Frage nach einer Ischämie (z. B. bei einem „hibernating myocardium“), werden die Belastungsstufen weiter gesteigert, um den biphasischen Verlauf darzustellen (Abb. 3). Im Vergleich mit der kardialen MRT ist zwar die Sensitivität niedriger, die Spezifität ist jedoch ausgezeichnet.

Theoretisch sind auch die Ergometrie im Liegen sowie die pharmakologische Belastung mit Adenosin in der Lage, einen Vitalitätstest durchzuführen, wenn die Beurteilung in einer frühen Belastungsphase vorgenommen wird. Die Ergebnisse sind jedoch der Dobutamin-SE deutlich unterlegen.

Erweiterte Methoden

Um die Sensitivität der SE hinsichtlich der Ischämiediagnostik zu erhöhen, kann der minimal erforderliche Datensatz durch zusätzliche Techniken erweitert werden.

Kontrastechokardiographie

Schon bei der echokardiographischen Standarduntersuchung wird der Einsatz von lungengängigem Kontrastmittel zur bes-

seren Darstellung des linken Ventrikels empfohlen, wenn 2 oder mehr Segmente nicht optimal beurteilt werden können. Es ist daher naheliegend, die Kontrastechokardiographie auch bei der SE einzusetzen, entweder als Bolus oder als kontinuierliche Infusion. Neben der herkömmlichen Kontrastechokardiographie mit einem niedrigen mechanischen Index ($MI < 0,3$, low MI) gelingt die Optimierung der globalen und regionalen Analyse des linken Ventrikels noch besser mit einem sehr niedrigen mechanischen Index ($MI < 0,2$, very low MI), kombiniert mit der „Multiple pulse sequence“-Technik, welche in den aktuellen High-end-Ultraschallgeräten verfügbar ist (Abb. 3). Die intermittierende Erhöhung des $MI > 0,8$ für 5–15 Bilder („flush“) kann die Darstellung weiter optimieren.

Diese Technik kann auch für die Beurteilung der myokardialen Perfusion in Ruhe und unter Belastung herangezogen werden. Dabei wird die Wiederauffüllung des Myokards nach dem „flush“ Bild für Bild (endsystolisch) dargestellt. Eine verzögerte Wiederauffüllung in einzelnen Segmenten gilt als Hinweis für eine reduzierte Perfusion. Üblicherweise wird für die Beurteilung der myokardialen Perfusion die pharmakologische Belastung mit Adenosin herangezogen. Die Kombination der regionalen Wandbewegungsanalyse mit der myokardialen Perfusion ist ein attraktives Modell für die Ischämiediagnostik. Die Ergebnisse sind mit Nukleartechniken (SPECT) vergleichbar.

Gewebedoppler und Speckle-Tracking

Ein Versuch, regionale Wandbewegungsstörungen unter Belastung zu quantifizieren, wurde unter anderem mit der Messung des longitudinalen myokardialen Strains bzw. der Strainrate unternommen. Die dopplerbasierte Anwendung erlaubt durch die hohe zeitliche Auflösung die Darstellung der verzögerten Kontraktion mit Verlagerung des Maximums nach den Aortenklappenschluss. Die Speckle-Tracking-Technik basiert auf der zweidimensionalen Echokardiographie und ist unabhängig vom Winkel. Dafür ist die zeitliche Auflösung deutlich niedriger. Die Nachteile beider Techniken liegen in den fehlenden Normwerten für die Belastung sowie die unter-

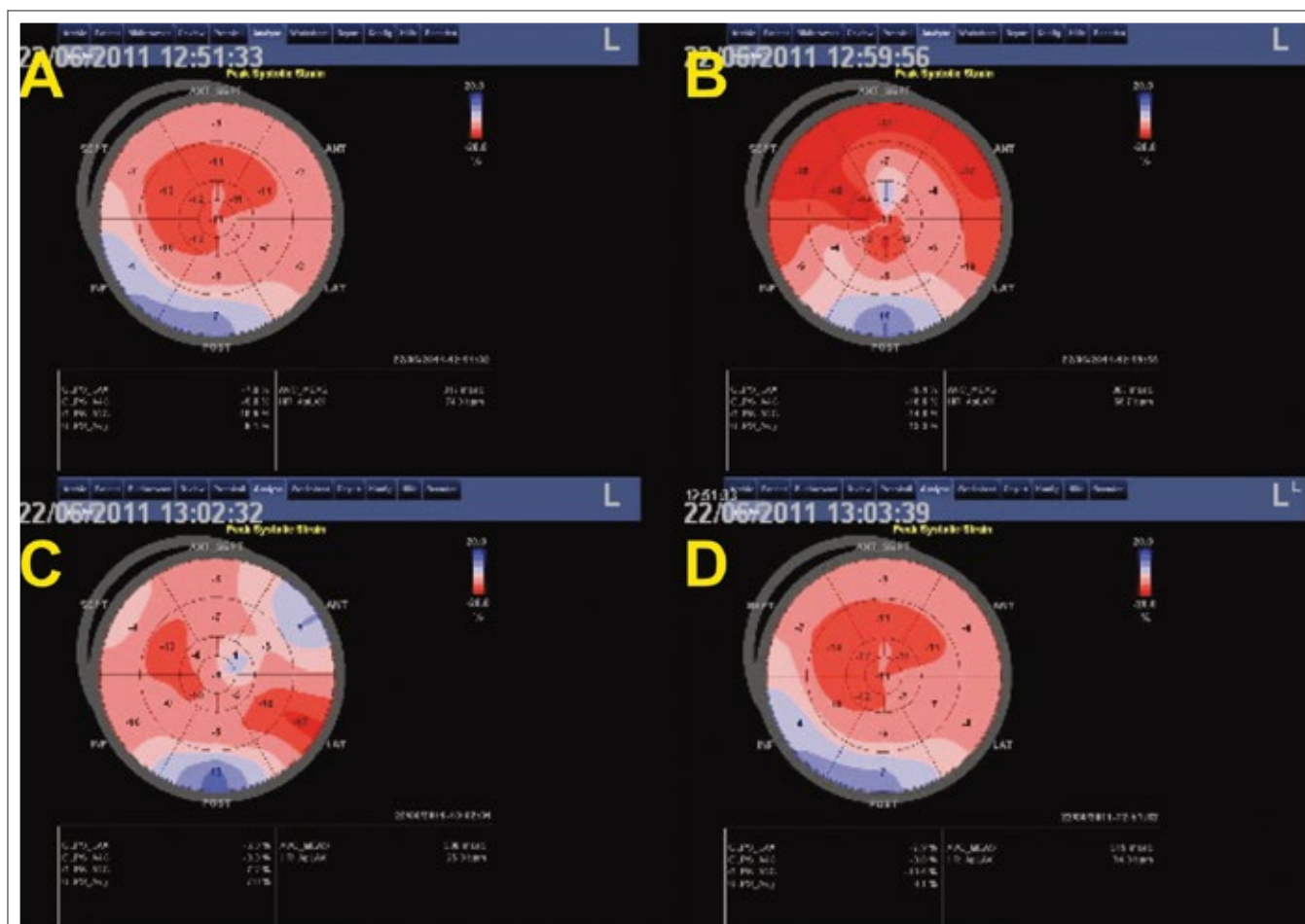


Abbildung 4: Stressechokardiographie mit Dobutamin. Biphasische Reaktion bei bekannter koronarer Dreifäßerkrankung und Zustand nach Hinterwandinfarkt.

schiedlichen Ergebnisse verschiedener Gerätehersteller. Eine eindeutige Überlegenheit gegenüber der visuellen Beurteilung der regionalen Wandbewegung konnte bisher noch nicht in großen Studien nachgewiesen werden. Dennoch hat vor allem die Speckle-Tracking-Technik als Ergänzung der visuellen Beurteilung einen Stellenwert (Abb. 4).

3D-Echokardiographie

Die Aufnahme eines 3D-Volumens des gesamten linken Ventrikels sowohl in Ruhe als auch unter Belastung mit der Möglichkeit der nachträglichen Darstellung aller 2D-Schnitte, inkl. der Querschnitte, erscheint auf den ersten Blick verlockend. Die eingeschränkte räumliche und zeitliche Auflösung, vor allem bei einer höheren Herzfrequenz, limitiert den Einsatz der 3D-Echokardiographie im Rahmen der SE. Auch hier gilt es, die erweiterte Technik als Ergänzung zur herkömmlichen SE zu sehen.

■ Andere Indikationen der Stressechokardiographie

Die echokardiographische Beurteilung der Funktion der beiden Ventrikel sowie der Herzklappen erfolgt in der Regel in körperlicher Ruhe. Immer wenn sich die Frage nach der kardialen Funktion unter Belastungsbedingungen stellt, ist eine SE indiziert, sofern keine Kontraindikationen bestehen. In den meisten Fällen ist eine physiologische Belastung gewünscht,

die am ehesten bei der ergometrischen Belastung im Sitzen und auch im Liegen gewährleistet wird. Die pharmakologische Belastung mit Dobutamin bietet sich bei Patienten mit reduzierter Ventrikelfunktion an, um die kontraktile Reserve zu erfassen oder das Schlagvolumen zu erhöhen. In Tabelle 5 sind Beispiele für Indikationen und Fragestellungen zur SE abseits der Ischämiediagnostik aufgelistet.

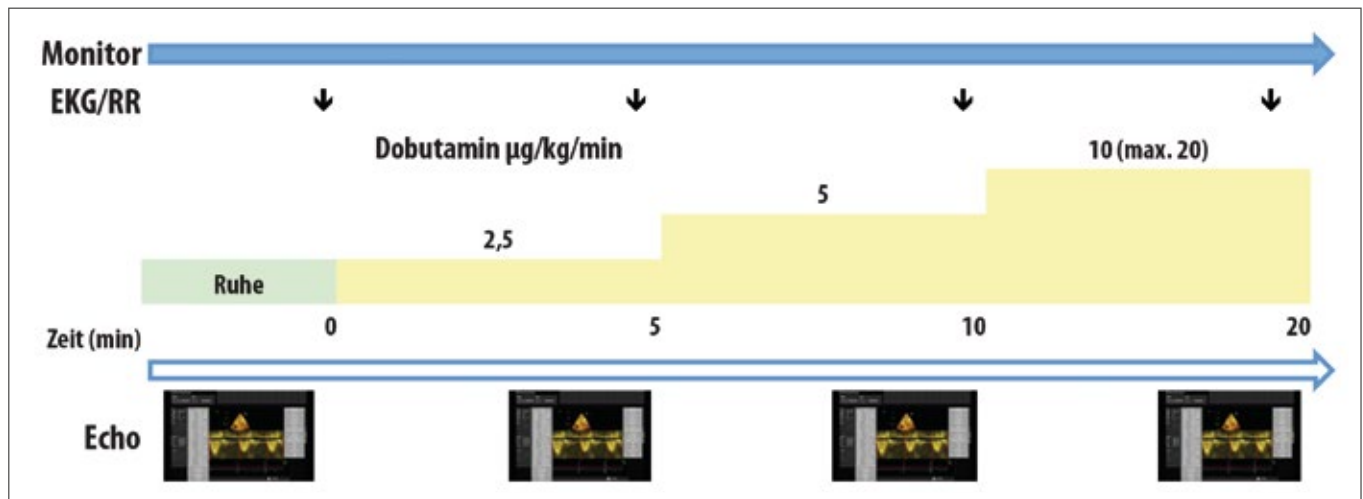
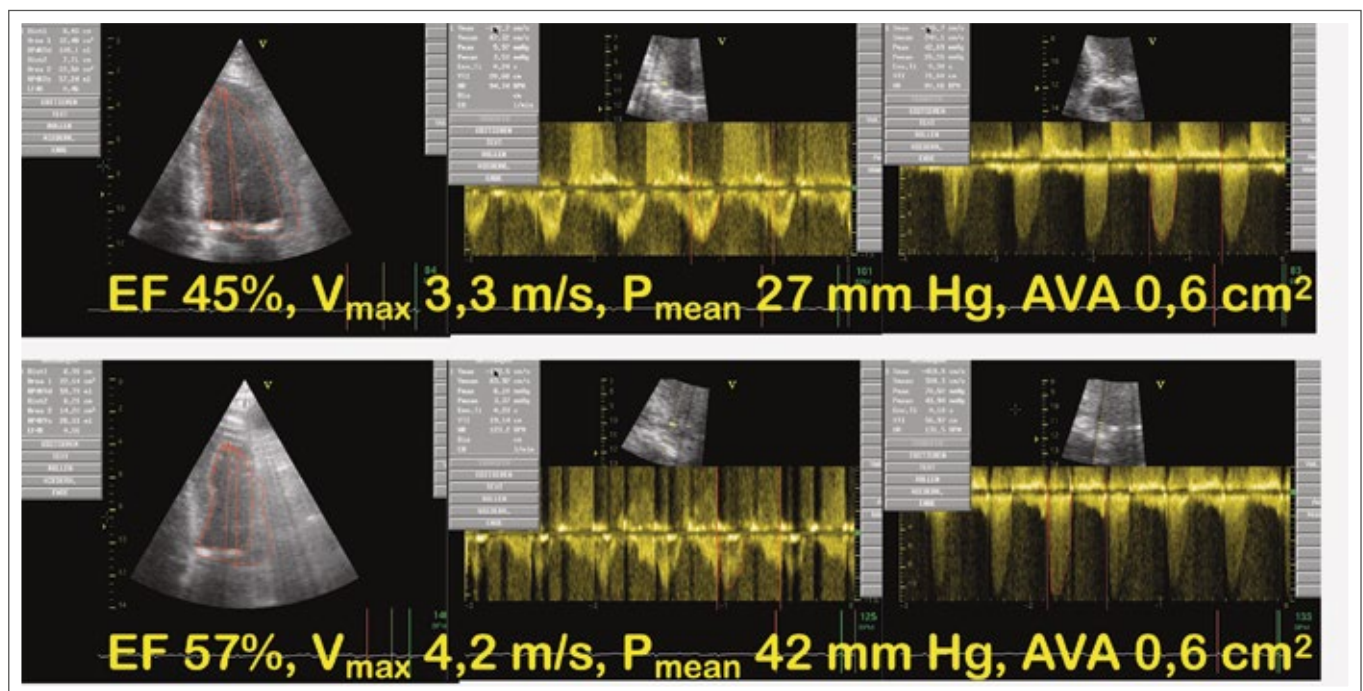
Die geläufigsten Einsatzgebiete der SE bei Patienten mit myokardialen oder Klappenerkrankungen sind die Low-flow-, Low-gradient-Aortenstenose, die Mitralinsuffizienz sowie die hypertrophe Kardiomyopathie. In diesen Fällen ist das Ergebnis der SE für das Prozedere mitentscheidend und auch in den internationalen Leitlinien verankert.

SE bei Low-flow-, Low-gradient-Aortenstenose

Bei Patienten mit einer Low-flow-, Low-gradient-Aortenstenose und reduzierter LVEF < 40 % sollte laut internationaler Empfehlungen eine Pseudostenose ausgeschlossen werden. Methode der Wahl ist die SE mit Dobutamin (Abb. 5). Ziel bzw. Voraussetzung ist ein Anstieg des Schlagvolumens um > 20 %. Eine hochgradige Aortenstenose liegt vor, wenn unter Belastung $V_{\max} > 4,0$ m/s, $P_{\text{mean}} > 40$ mmHg und $AVA < 1,0$ cm² betragen (Abb. 6). Eine $AVA > 1,0$ cm² sowie ein $P_{\text{mean}} < 40$ mmHg spricht für eine Pseudostenose. Ein fehlender Anstieg des Schlagvolumens < 20 % liegt bei fehlender kontraktile Reserve vor und ist mit einer schlechten Prognose verbunden.

Tabelle 5: Beispiele für Indikationen/Fragestellungen bei kardialen Erkrankungen abseits der ischämischen Herzerkrankung.

Indikation	Methode	Fragestellung	Parameter
Diastolische Dysfunktion	Ergometrie	Belastungsdyspnoe bei grenzwertiger diastolischer Funktion in Ruhe	E/e' SPAP
Hypertrophe CMP	Ergometrie	Provokation einer Obstruktion im LVOT	$V_{\max}$ im LVOT
Dilatative CMP	Ergometrie Dobutamin	– Kontraktile Reserve – Vitalität vor CRT	LVEF, SV GLS
Low-flow-, Low-gradient-Aortenstenose	Dobutamin	Ausschluss einer Pseudostenose	$V_{\max}$, P_{mean} , AVA, SV (Flowrate)
Mitralsuffizienz	Ergometrie	– Anstieg des SPAP – Kontraktile Reserve	SPAP LVEF
Mitralstenose	Ergometrie	Diskrepanz zwischen MVA und Beschwerden	SPAP, P_{mean}
Pulmonale Hypertonie	Ergometrie	– Schweregrad der PHT – Kontraktile Reserve des RV – Therapiekontrolle	SPAP TAPSE, s', RV-GLS


Abbildung 5: Protokoll der Stressechokardiographie mit Low-dose-Dobutamin.

Abbildung 6: Stressechokardiographie mit Low-dose-Dobutamin bei Low-flow-, Low-gradient-Aortenstenose.

SE bei Mitralinsuffizienz

Bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger primärer Mitralinsuffizienz ist die Zunahme des systolischen Pulmonalarteriendrucks (SPAP) um > 50 mmHg unter Belastung eine Indikation für einen Mitralklappenersatz bzw. -repair. In der Regel lässt sich der SPAP echokardiographisch sehr gut abschätzen, sodass zur Beantwortung dieser Frage die SE gegenüber einer invasiven Belastungshämodynamik zu bevorzugen ist. Zusätzlich erhält man wichtige Informationen über die kontraktile Reserve des linken und gegebenenfalls des rechten Ventrikels.

SE bei hypertropher Kardiomyopathie

Etwa ein Drittel der Patienten mit HCM weisen bereits in Ruhe eine Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) auf. Bei einem weiteren Drittel lässt sich eine Obstruktion erst unter Provokation feststellen. Manöver zur Provokation (Valsalva, Kniebeugen, Handgrip) sollten zunächst direkt auf/an der Untersuchungsliege durchgeführt werden. Erst der zweite Schritt ist die SE mittels Ergometrie, falls zum Beispiel aufgrund der Beschwerden weiter der Verdacht auf eine induzierbare LVOT-Obstruktion besteht (Abb. 7).

Interessenkonflikt

Keiner.

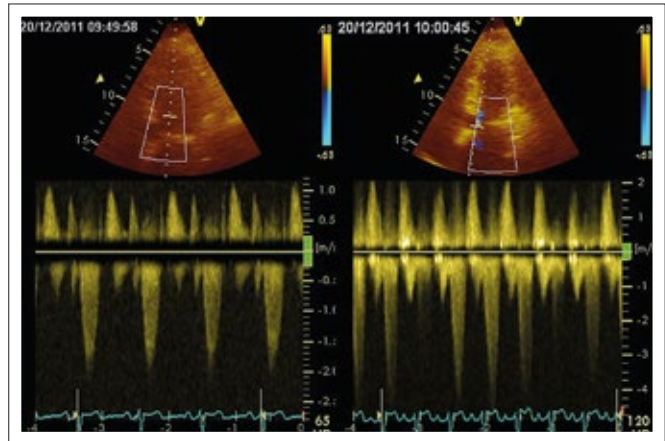


Abbildung 7: Nachweis einer signifikanten LVOT-Obstruktion unter Belastung bei hypertropher Kardiomyopathie.

Weiterführende Literatur:

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2019; 41: 407–77.
2. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: From the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2020; 33: 1–41.
3. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J 2016; 37: 1191–229.

Praluent®
Alirocumab

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

ERSTATTUNG UNBEFRISTET VERLÄNGERT!

**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



*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant
Siehe Praluent® FK1 auf Seite 59
www.lipidmanagement.at

SANOVI

Cardiac positron emission tomography in the identification and characterization of coronary artery disease and microvascular dysfunction

I. Valenta¹, A. Upadhyaya¹, T. Leucker², T. H. Schindler^{1,2}

Abstract: Positron emission tomography (PET) myocardial perfusion imaging combined with tracer-kinetic modeling affords the assessment of myocardial perfusion and regional myocardial blood flow (MBF) of the left ventricle in absolute terms in milliliters per gram per minute (mL/g/min). The non-invasive evaluation of MBF during pharmacologically-induced hyperemia, at rest, and corresponding myocardial flow reserve (MFR) enables the detection and characterization of coronary microvascular dysfunction (CMD) as functional substrate for microvascular angina in patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD). Thus, PET-MBF quantification expands the scope of conventional myocardial perfusion imaging from the detection of advanced, and flow-limiting, epicardial CAD to early stages of atherosclerosis and/or CMD. Vice versa, adding flow quantification to myocardial perfusion assessment may also unmask diffuse ischemia owing to significant left main stenosis and/or multivessel CAD, confirmed by peak stress transient ischemic cavity dilation of the left ventricle during maximal vasomotor stress on gated PET images. Recent clinical investigations also outline that PET-determined CMD, with or without CAD, constitutes indeed an increased risk for cardiovascular events and worse clinical outcome.

PET flow quantification also opens a new avenue of cardiovascular care by monitoring responses to lifestyle and/or risk factor modification and to therapeutic treatment. While cardiac PET perfusion, MBF

assessment likely will lead to individualized, and image-guided cardiovascular treatment decisions in CAD patients, its translation into improved clinical outcome remains to be tested clinically.

Key words: coronary artery disease, coronary microvascular dysfunction, myocardial blood flow, myocardial flow reserve, positron emission tomography, prognosis, treatment

Kurzfassung: Kardiale PET zur Identifikation und Charakterisierung koronarer Herzkrankheiten und mikrovaskulärer Dysfunktion. Die myokardiale Perfusions-Messung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), kombiniert mit mathematisch-kinetischer Modellierung radioaktiver Substanzen, erlaubt die Bestimmung der myokardialen Perfusion und des regionalen myokardialen Blutflusses (MBF) des linken Ventrikels in absoluten Einheiten in Milliliter/Gramm/Minute (mL/g/min). Die nicht-invasive Evaluierung des MBF während einer pharmakologisch-induzierten Hyperämie in Ruhe und die korrespondierende myokardiale Flussreserve (MFR) ermöglichen die Identifizierung und Charakterisierung der koronaren mikrovaskulären Dysfunktion (MVD) als funktionelles Substrat der mikrovaskulären Angina bei Patienten mit nicht-obstruktiver koronarer Herzkrankung (KHK). Die PET-MBF-Quantifizierung erweitert daher das Spektrum der konventionellen Bildgebung zur Bestimmung der myokardialen Perfusion von der Identifizierung von fortgeschrittenen

und fluss-limitierenden koronaren Einengungen zu frühen Stadien der KHK und/oder MVD. Andererseits kann die zusätzliche Bestimmung des MBF zur myokardialen Perfusion auch dazu beitragen, eine diffuse Ischämie durch signifikante Stenosierung des koronaren Hauptstammes und/oder Mehrgefäßerkrankung aufzudecken, bestätigt durch eine vorübergehende ischämie induzierte Dilatation des linken Ventrikels während maximaler Stress-Stimulation auf den getriggerten PET-Bildern. Jüngste klinische Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass die PET-erfasste MVD, mit oder ohne KHK, in der Tat ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und daher einen nachteiligen klinischen Ausgang darstellt.

Die PET-Fluss-Quantifizierung eröffnet des Weiteren neue Wege der kardiovaskulären Behandlung durch eine Überprüfung der Effektivität von Lebensstilveränderungen und/oder Kontrolle der Risikofaktoren und Therapieansätze. Während die kardiale PET-Bestimmung der Perfusion und des MBF wahrscheinlich zu einer individualisierten und von der Bildgebung gesteuerten kardiovaskulären Behandlungsentscheidung bei KHK-Patienten führen wird, muss ihre Umsetzung in eine Verbesserung der klinischen Prognose in weiteren klinischen Studien ermittelt werden. *J Kardiologie* 2022; 29 (1–2): 34–40.

Schlüsselwörter: koronare Herzkrankung, koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, myokardialer Blutfluss, myokardiale Flussreserve, Positronen-Emissions-Tomographie, Prognose, Behandlung

■ Introduction

Myocardial perfusion scintigraphic imaging (MPS) with single photon emission tomography (SPECT) or with positron emission tomography (PET) is the mainstay for the detection of flow-limiting obstructive coronary artery disease (CAD) lesions and prognostication in patients with suspected or known CAD in clinical practice [1, 2]. Although reversible decreases in myocardial radiotracer uptake between stress-stimulation with bicycle exercise or pharmacologic stress and rest images reliably identifies the most severe epicardial narrowing in CAD, important hemodynamic effects of remaining epicardial lesions in multivessel disease may remain unnoticed. In this

respect, the ability of PET to concurrently assess global and regional myocardial blood flow (MBF) in milliliter/gram/minute (mL/g/min) during pharmacologically-stimulated hyperemic flows and at rest enables the calculation of the myocardial flow reserve (MFR = MBF during stress/ MBF at rest) [3]. The advantage of PET to assess both myocardial perfusion (static images) and MBF in mL/g/min results in several advantages with

- 1) optimal identification and characterization of the extent and severity of CAD burden,
- 2) unravelling flow-limiting effect of each single lesions with quantification of regional hyperemic MBF and MFR,
- 3) prognostication in patients with in subclinical- and clinically-manifest CAD as well as in cardiomyopathy,
- 4) identification of coronary microvascular dysfunction (CMD) that may reflect a functional substrate for angina symptoms, and
- 5) monitoring of the success of medical treatment responses [1, 4].

This review aims to provide an overview of the increasing clinical application of PET myocardial perfusion and MBF as-

Received: November 4, 2021; accepted: November 5, 2021.

From: ¹Washington University in St. Louis School of Medicine, Mallinckrodt Institute of Radiology, Division of Nuclear Medicine, St. Louis, MO, USA ; ²Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Cardiology, Baltimore, Maryland, USA.

Correspondence: Thomas Hellmut Schindler, M.D. PhD, F.A.C.C. Washington University in St. Louis, Mallinckrodt Institute of Radiology – Division of Nuclear Medicine, 510 S. Kingshighway Boulevard, Campus Box 8223, St. Louis, MO, 63110, USA; e-mail: thschindler@wustl.edu

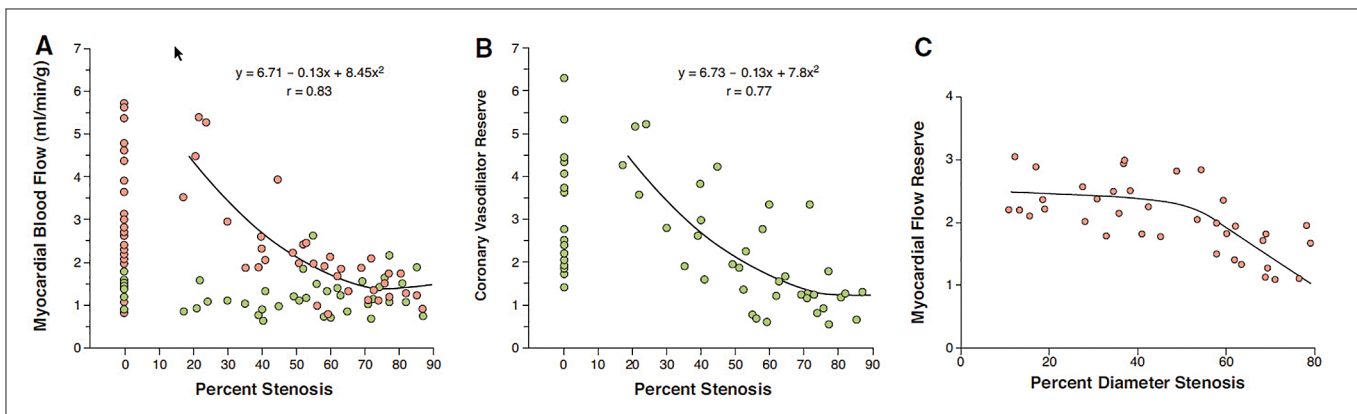


Figure 1. MBF and coronary vasodilator reserve in function of percentage coronary artery diameter stenosis.

(A): At rest (green circles), no association between myocardial blood flow (MBF) and percentage coronary artery stenosis is noted, while during pharmacologically-induced vasodilation of the coronary arteriolar vessels (red circles), hyperemic MBFs correlated inversely with percentage coronary artery stenosis. **(B):** Comparably to hyperemic MBFs, myocardial (or coronary) flow reserve (MFR = hyperemic MBF/resting MBF) also demonstrates an inverse relationship with percentage coronary artery stenosis, whereas a certain variability in MFR for coronary stenosis of intermediate severity can be appreciated [9]. Interestingly, in individuals without epicardial coronary artery stenoses, reductions in hyperemic MBFs or MFR owing to coronary microvascular dysfunction (CMD) may be similar to those in myocardial regions subtended by epicardial lesions $\geq 50\%$ diameter stenosis. **(C):** The observed relationship between MFR and percentage stenosis persists when the severity of coronary artery lesions are determined with quantitative coronary angiography (correlation coefficient $r = 0.77$, root mean square error = 0.37, $p < 0.00001$) [10].

Panels A and B are reproduced with kind permission from [9]; panel C is reproduced with kind permission from [10].

assessment in the detection and characterization of flow-limiting epicardial CAD and/or CMD in patients with angina symptoms, its value in prognostication, and potential to monitor the success of medical treatment installation.

■ Considerations for CAD detection

Despite the increasing role of contrast CT coronary angiography in the non-invasive detection of CAD, invasive coronary angiography with quantitative evaluation of luminal narrowing remains the “gold standard” for the evaluation of the severity of obstructive CAD lesions. Seminal investigations by Gould et al. [5–7] thoroughly outline that resting myocardial perfusion or flow may be uphold unless epicardial narrowing exceeds 90% of luminal diameter [8] (Fig. 1). This phenomenon has been described as a compensatory vasodilation of the coronary arteriolar vessels, aiming to compensate for the increase in epicardial vascular resistance. Conversely, during pharmacologically-induced stress or hyperemic flows, an inverse relationship between increasing severity of epicardial lesions with $\geq 50\%$ luminal stenosis and reductions in hyperemic MBFs or myocardial flow reserve (MFR) has been described by several clinical investigations (Fig. 1) [9, 10]. In the clinical setting, the well described inverse relationship between stenosis severity and hyperemic flows, however, may be affected by coronary collateral flow, relatively preserved hyperemic MBFs due to physical exercise and/or beneficial effects of medical treatment with statins and/or angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors on vasodilator effects of coronary arteriolar vessels, that may result in a substantial variability in hyperemic flow increases in the individual patient [1, 9–11]. Given the complexity of the relationship between stenosis severity and hyperemic flow increases, the clinical decision-making process for coronary revascularization procedures to re-establish coronary flow necessitates the invasive or non-invasive proof of flow-limiting significance of an epicardial lesion [1]. This is also emphasized by a comparative analysis between contrast CT-determined luminal narrowing and stress-induced region-

al myocardial perfusion deficits as assessed with ^{201}Tl Thallium-SPECT [12]. In the latter study, stress-induced ischemia were appreciated in 33% of regions with 60% to 70% stenosis, 54% of regions with 70% to 80% stenosis, and 86% of regions with $\geq 80\%$ stenosis, respectively. Overall, only in about one third of these cardiovascular patients with contrast CT-angiography determined stenosis $\geq 50\%$, stress-rest ^{201}Tl Thallium-SPECT-perfusion imaging could unravel a hemodynamic significance of these morphologically defined obstructive CAD lesions [1].

Applying PET in conjunction with ^{13}N -ammonia or ^{82}Rb rubidium affords a high spatial and contrast resolution with widely attenuation-free cardiac perfusion images with a high diagnostic accuracy in CAD detection [3, 13]. These unique properties of cardiac PET perfusion imaging have led to a higher sensitivity in the detection of hemodynamically significant obstructive epicardial lesions as compared to conventional scintigraphic imaging with SPECT using ^{201}Tl Thallium- or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-labeled perfusion tracers [1]. The average sensitivity and specificity of myocardial perfusion PET or PET/CT scanners for detecting $\geq 50\%$ or $\geq 70\%$ of epicardial narrowing on coronary angiography has been demonstrated to be about 92% and 90%, respectively [1]. The increase in sensitivity of PET perfusion imaging as compared to SPECT likely is related to the high spatial and contrast resolution, while the robust attenuation correction of the emission data using the transmission source (^{68}Ge rotating rod source or CT) [1, 13]. Cardiac PET with positron-emitting flow radiotracers, however, does not only allow to assess myocardial perfusion but by using short dynamic acquisition frames and tracer-kinetic modeling, it also enables the concurrent quantification of global and regional MBF in ml/g/min [1, 2]. The non-invasive quantification of the hyperemic MBF and MFR with PET imaging has indeed broadened the scope of conventional scintigraphic myocardial perfusion imaging from the identification of advanced, obstructive epicardial CAD to the detection and characterization of CAD burden in multivessel disease as well as to early functional stages of the atherosclerotic process or CMD [1, 2] (Tab. 1).

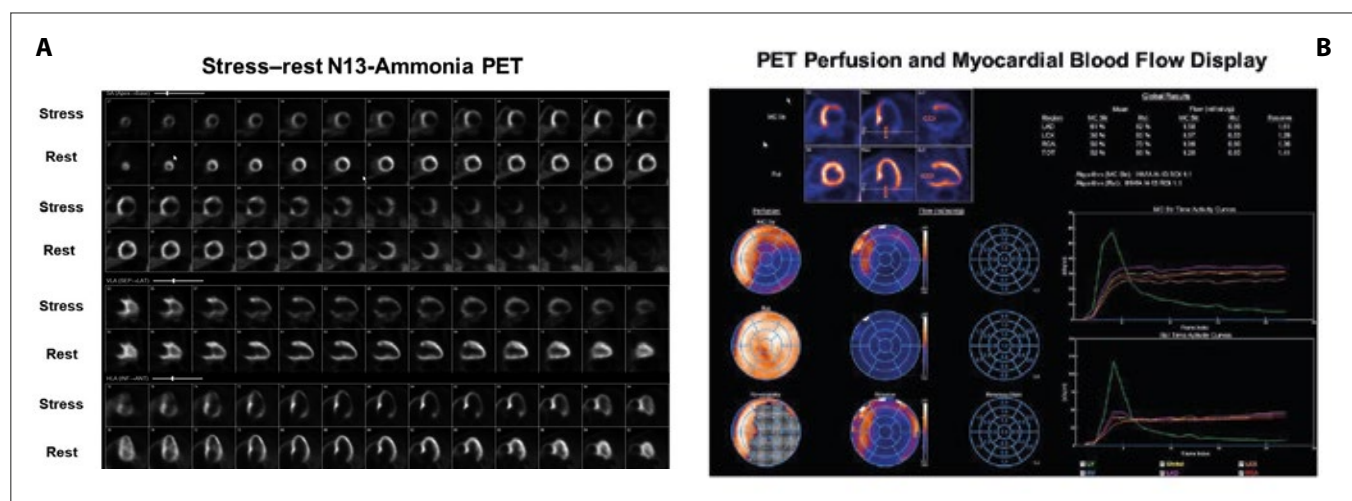


Figure 2. ¹³N-ammonia PET in the evaluation of multivessel CAD. Value of hyperemic MBFs and MFR in an abnormal ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET/CT study. A 54-year-old man with increasing chest pain during daily activities. He had previous percutaneous coronary intervention (PCI) with stent employment in the LAD. Cardiovascular risk profile with advanced obesity (body mass index of 41 kg/m²), dyslipidemia, and hypertension. **(A):** Regadenoson-stress and rest ¹³N-ammonia PET/CT images in corresponding short-axis (top), vertical long-axis (middle), and horizontal long-axis (bottom) slices. On stress-images, there is a large area of severely decrease in myocardial perfusion, involving the inferior and inferolateral walls extending to the antero-lateral, anterior, and apical wall segments but less in severity that becomes reversible on rest images. In addition, a transient ischemic dilation (TID) of 1.3 is noted on the stress-rest ¹³N-ammonia images indicative of diffuse ischemia-induced myocardial stunning. **(B):** Regional myocardial blood flow quantification (MBF) and myocardial flow reserve (MFR) calculation. The summarized quantitative data signify an impairment of hyperemic MBF in the LAD distribution (1.58 ml/g/min), but also and more pronounced in the LCx and RCA distribution (1.07 and 1.09 ml/g/min, respectively). Correspondingly, the MFR is abnormally reduced in all three major coronary territories, most pronounced in the LCs (1.29), followed by RCA (1.36), and LAD (1.61) distribution, respectively. Invasive coronary angiography (not shown) in this patient unraveled indeed severe multivessel CAD accounting for the observed diffuse ischemia. The proximal LAD had previous extensive stenting without significant stenosis, whilst the mid-portion of the LAD demonstrated a ≈ 90 –95% in-stent restenosis. The LCx demonstrated a 70% lesion in the posterolateral marginal branch, while in a dominant RCA, the posterior descending artery (PDA) was occluded.

It is important to bear in mind that a decrease in regional radiotracer uptake during stress as compared to rest identifies down-stream effects of epicardial lesions on coronary flow, whereas the myocardial region with the highest radiotracer uptake is seen as the "normal" reference region. The normal reference region with the highest radiotracer uptake therefore may be the region with the least impaired perfusion or hyperemic flow increases [11]. In this respect, the concurrent assessment of myocardial perfusion and MBF with PET may denote not only the most advanced or "culprit" lesion, as evidenced but stress-induced reversible perfusion deficit, but also the flow-limiting effects of other epicardial narrowing but of less severity in myocardial regions with still maintained relative radiotracer uptake but significant decreases in regional hyperemic MBFs and/or MFR (Fig. 2) [1]. Conversely, reductions in hyperemic MBF and MFR, respectively, however, need to be regarded as non-specific as they may not only be related to flow-limiting effects of epicardial lesions but also to CMD (Fig. 3) [2, 4]. Consequently, reductions in regional hyperemic

MBFs and/or MFRs [4, 11], need to be interpreted in an appropriate clinical context with coronary anatomy and/or CMD in individuals at increased cardiovascular risk [1]. In a position paper led by Gould et al. [14], it has been outlined that for an epicardial luminal stenosis exceeding 70%, a corresponding decreases in MFR to less than 1.7 can be predominantly related to down-stream, flow-limiting effects of the epicardial stenosis, when applying PET with ¹³N-ammonia or ⁸²Rubidium as flow tracers [14]. Differences in radiotracer characteristics and in tracer-kinetic modeling lead to a certain variability of hyperemic MBFs and MFRs that renders the assignment of optimal cut-off values for abnormal and normal hyperemic flow increases controversial [1, 4]. While for the radiotracer ¹³N-ammonia thresholds for hemodynamically significant CAD lesions are commonly reported of 1.8–2.0 ml/g/min for hyperemic MBFs and of 2.0 for the MFR [15], the thresholds for ⁸²Rubidium are more or less arbitrarily set at 2.0 for both hyperemic and MFR, respectively. As regards H₂¹⁵O, higher thresholds for flow-limiting effects of CAD lesions have been defined of 2.3 ml/g/min for hyperemic MBFs and of 2.5 for MFR, respectively [16, 17].

Cardiac PET perfusion and MBF assessment affords the advantage over conventional SPECT myocardial perfusion imaging in that it determines the left ventricular motion at „peak“ stress. Combining PET determined myocardial perfusion, MBF and wall motion analysis during peak stress and at rest affords a high diagnostic accuracy in the detection of diffuse myocardial ischemia due to left main-stem lesion or three vessel diseases that may be missed with conventional SPECT imaging. The conventional approach to evaluate static images or relative distribution of left ventricular radiotracer uptake during stress stimulation and at rest with SPECT may fail to detect "balanced" decreases of hyperemic MBFs in all vascular

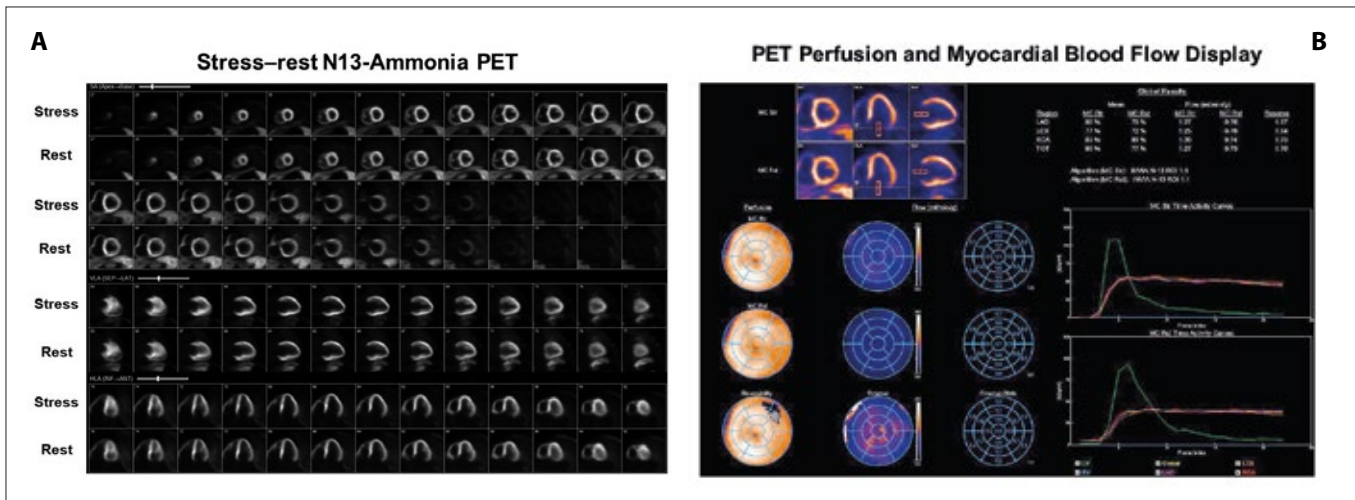


Figure 3. ^{13}N -ammonia PET in the evaluation of CMD. Value of PET-determined hyperemic MBFs and MFR in the identification and characterization of CMD. A 65-year-old woman with recurrent chest pain and shortness of breath during daily activities. Cardiovascular risk profile with obesity (body mass index of 40 kg/m^2), dyslipidemia, and hypertension. **(A):** Regadenoson-stress and rest ^{13}N -ammonia PET/CT images in corresponding short-axis (top), vertical long-axis (middle), and horizontal long-axis (bottom) slices. On stress-images and rest perfusion images, there is homogenous radiotracer uptake of the left ventricle. Thus, no reversible radiotracer uptake to suggest regional ischemia and normal rest perfusion. Hemodynamically obstructive CAD lesions therefore can be widely ruled out. Gated peak-stress and rest PET images (not shown) demonstrated normal left ventricular size and wall motion associated with a left ventricular ejection fraction of 50% and 52%, respectively. **(B):** Display of quantitative MBF data unravel globally reduced hyperemic MBFs with only 1.29 mL/g/min (normal value $> 1.80 \text{ mL/g/min}$) and decreased MFR with 1.71 (normal value > 2.0) to signify moderately severe CMD that may reflect a functional substrate for reported anginal symptoms.

territories as the relative distribution of myocardial radiotracer may be homogenous without an identifiable regional perfusion differences [18]. A previous SPECT study demonstrated that only in 10% of patients with angiographically proven 3 vessel CAD stress-induced regional perfusion deficits were identified [19]. Including regional wall motion abnormalities on post-stress gated SPECT myocardial perfusion imaging increased the identification of 3 vessels CAD to about 25%. PET assessment of myocardial perfusion with the concurrent quantification of MBF likely improves the detection of diffuse ischemia in the presence of homogenous radiotracer uptake on stress perfusion images as it may unmask balanced decreases in hyperemic MBFs in all three major coronary artery vascular territories of the LAD, LCx, and RCA. On the other hand, decreases in hyperemic MBFs may also be induced by CMD. Thus, stress-induced diffuse ischemia should always be confirmed by a “peak” stress transient ischemic cavity dilation of the left ventricle associated with a global hypokinesis on gated PET images.

■ Prognostication

The identification of stress-induced ischemia of moderate-to-severe intensity with SPECT or PET perfusion imaging carries clinically not only important diagnostic but also prognostic information [1]. Classical cardiovascular risk factors such as arterial hypertension, hypercholesterolemia, smoking, and diabetes mellitus may not only initiate and promote the development of CAD but they may also account for an abnormal functioning of the coronary microcirculation. Notably, CMD has widely been appreciated as functional precursor of the CAD process [20, 21], that may be identified non-invasively by PET quantification of hyperemic MBFs in mL/g/min and corresponding MFR [1, 22]. Cardiovascular risk factors and/or yet unknown factors may lead initially to an impairment of the coronary endothelium, while at later stages also the function of the vascular smooth cells are altered leading to CMD, that favors the development

of structural CAD [21, 23–25]. For example, in insulin-resistant population without other traditional cardiovascular risk factors and with normal stress-rest myocardial perfusion on PET images, concurrent MBF quantification could unmasked the presence of coronary endothelial dysfunction as reflected by reduced MBF responses to cold pressor testing (CPT), while pharmacologically-induced hyperemic flow increase were still maintained. These findings emphasize the contemplation that initial stages of the vascular injury may involve only the endothelium [26], while in the later course of risk exposure associated with increases and expansion of deleterious oxidative stress burden in the arterial wall an impairment in smooth muscle cell vasodilator function of the coronary arteriolar vessels may

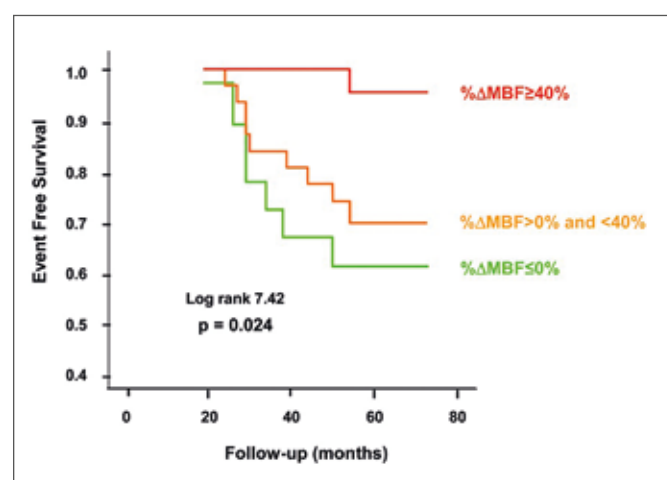


Figure 4. PET determined coronary endothelial vasomotor function and prognosis. Kaplan-Meier analyses in patients with cardiovascular risk factors and normal coronary angiograms undergoing assessment of myocardial blood flow (MBF) response to cold pressor test (CPT) with positron emission tomography (PET). Attenuation of PET-measured and endothelium related MBF responses to sympathetic stimulation with cold pressor testing are associated with a higher risk for cardiac events (during long-term follow-up) as compared with those with normal flow increases; normal (% $\Delta\text{MBF} \geq 40\%$), impaired (% $\Delta\text{MBF} > 0\%$ and $< 40\%$), and decreased (% $\Delta\text{MBF} \leq 0\%$). Reproduced with kind permission from [20].

ensue [24, 27]. Notably, the presence of endothelial dysfunction of the coronary circulation in cardiovascular risk individuals but with normal coronary angiograms, as determined with PET-measured flow responses to sympathetic stimulation with CPT and its MFR, was associated with a higher risk for cardiovascular events as compared to those individuals with normal flow increases [20]. Notably, it was observed that the incidence of cardiovascular events increased with progressive worsening of the coronary endothelial dysfunction (Fig. 4). Subsequently, numerous PET flow studies confirmed the prognostic value of the detection of CMD in cardiovascular risk individuals without obstructive CAD lesions [21, 28–31]. For example, Herzog et al. [21] observed that adding the MFR information to the stress ^{13}N -ammonia perfusion PET with normal perfusion afforded a further risk stratification, while a normal MFR outlined a “warranty” period of event-free survival for about three years. Conversely, patients with stress-induced regional myocardial perfusion deficits and an abnormal decrease in MFR, impaired MFR provided incremental information to the stress ^{13}N -ammonia perfusion imaging for the prediction of adverse cardiovascular outcome. These observations of an incremental predictive value of MFR for cardiovascular outcome were also confirmed in specific risk populations like patients with diabetes mellitus [29], and chronic kidney disease [31], ischemic or idiopathic cardiomyopathy.

Taken together, available evidence of the PET-determined impairment of hyperemic MBFs and/or MFR in the prognostication of cardiovascular risk individuals, emphasize CMD as an integrating index of the overall stress burden imposed by various coronary risk factors on the arterial wall.

■ Diagnosis of microvascular angina, CMD and treatment monitoring

Chest pain or chest discomfort in patients with normal coronary angiography or without obstructive CAD has been realized as an increasing clinical problem that constitutes a major public health concern. Several large cohort studies have reported that in up to 60% of symptomatic patients undergoing invasive coronary angiography for suspected obstructive CAD, no coronary artery lesions $\geq 50\%$ diameter stenosis may be observed [22, 32]. In these patients with non-obstructive CAD, CMD could indeed reflect a functional substrate of their anginal symptoms [22]. While CMD may manifest with typical effort-induced angina pectoris (retrosternal oppressive chest discomfort or pain), it frequently represents also with oppressive discomfort or stabbing like chest pain of variable of periods at rest, or angina equivalent symptoms such as dyspnea on exertion. Microvascular angina pectoris may also manifest in the post-exercise recovery period when a dysbalance between oxygen supply and metabolic demand may ensue. Of further interest is that microvascular angina symptoms do not differ between gender, while an increased prevalence has been noted in women, in particular in the post-menopausal state [22].

As a large variety in the clinical presentation in patients with microvascular angina pectoris, however, has been noted, the COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) group defined standardized criteria for microvascular angina pectoris related to microvascular dysfunction

[33]. According to these criteria, the identification of microvascular angina pectoris necessitates the presence of:

- 1) symptoms of myocardial ischemia;
- 2) absence of obstructive CAD;
- 3) objective evidence of myocardial ischemia; and
- 4) evidence of CMD.

In this respect, the proof of an abnormal impairment of hyperemic MBF increases or MFR has indeed become integral part of the diagnosis of microvascular angina pectoris in patients with ongoing chest pain syndrome. Despite the COVADIS criteria, other non-cardiac causes of recurrent chest discomfort owing to gastro-esophageal reflux, costo-chondritis, and/or costo-vertebral syndrome need to be taken into account as differential in the appropriate clinical context.

As PET quantification of hyperemic MBFs and MFR is non-invasive, it enables the monitoring of preventive medical care but also alterations in lifestyle, or loss of body weight on CMD in cardiovascular risk individuals with subclinical or with clinically-manifest CAD [2, 34]. Numerous PET flow studies assessing the functional state of the coronary vessels have indeed demonstrated [35, 36] an improvement in coronary circulatory dysfunction or even its normalization via antioxidant challenges, regular exercise, preventive medical care, and euglycemic control with antidiabetic medication in cardiovascular risk individuals. For example, angiotensin II receptor blocker (ARB) with olmesartan may reverse endothelium-related MBF responses to sympathetic stress stimulation in patients with essential hypertension [37]. The observed improvement in coronary endothelial function could be assigned to ARB-induced elevations in superoxide dismutase levels. Consequently, antioxidative effects of ARB inhibition, conferred by blockage of endothelial NADPH oxidase activation did lead to decrease in reactive oxygen species and/or increases in antioxidative superoxide dismutase levels, responsible for the reported improvement in coronary endothelial function in hypertensive patients.

Another evolving field of interest is the active role of the adipose tissue to potentially favor the initiation and progression of CAD. Increases in body weight have been demonstrated to initiate the release of adipose tissue derived mediators, or so called adipocytokines, such as leptin, adiponectine and endocannabinoid [24, 27, 38, 39]. Notably, there may be divergent effects of adipocytokines to affect the arterial vessels. For example, adiponectine is known to stimulate the endothelial production and release of nitric-oxide in the subintimal space and, thus, is commonly considered to confer vasoprotection against the development of CAD, while the effect of increases in leptin plasma levels remains a matter of ongoing discussions [24, 39]. More evident are the effects from the adipose tissue released endocannabinoids on the function of the coronary vessels [27]. As it was observed, progressive increases in body weight were paralleled by a commensurate increase in endocannabinoid plasma levels (e.g. anandamide and 2-AG) that directly mediated a dysfunction of the coronary circulation, as determined by PET flow measurements in conjunction with cold pressor stress testing to assess predominantly coronary endothelial function and pharmacologic vasodilation of the coronary arteriolar vessels to determine the integrated coronary circulatory response [27, 39]. These findings suggest

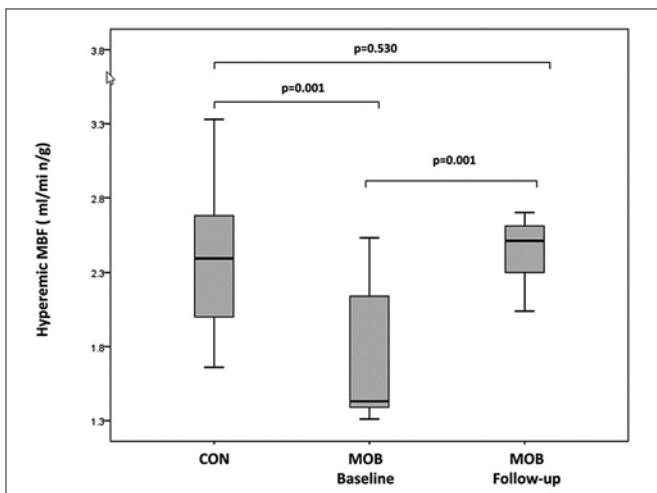


Figure 5. Effects of gastric bypass induced weight loss on coronary circulatory function. Myocardial blood flows (MBF) during vasomotor stress in controls (CON) and morbidly obese (MOB) individuals. Change in hyperemic MBF in CON and in MOB individuals at baseline and at the follow-up. As can be appreciated, there is a widely normalization of hyperemic MBFs when compared to normal weight controls at baseline, indicative of normal coronary microcirculatory function after gastric-bypass induced weight loss. Reproduced with kind permission from [38].

indeed that increases in endocannabinoid plasma levels may reflect a major contribution to coronary circulatory dysfunction in obesity that may favor the initiation and/or progression of the CAD process. This consideration is further substantiated by the evaluation of the effects of surgical bypass induced weight loss in morbidly obese individuals ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) without other traditional cardiovascular risk factors on coronary circulatory dysfunction [38]. After a median follow-up period of 22 months, gastric-bypass induced a decrease in BMI from a median of 44.8 to 30.8 kg/m^2 . The gastric-bypass related weight loss in initial morbidly obese individuals virtually normalized both endothelium-related MBF responses to CPT and hyperemic MBFs during pharmacologic vasodilation, respectively (Fig. 5). Notably, the decrease in endocannabinoid plasma levels, such as anandamide, induced by the weight loss, was accompanied by a normalization of CPT-induced MBF-responses, stressing a critical role of elevated endocannabinoid plasma levels in conferring coronary circulatory dysfunction in obesity as functional precursor of the CAD process [27, 39]. PET- MBF measurements were also applied to assess the effects of glucose-lowering intervention with glyburide and/or metformin on coronary circulatory function over a mean follow-up period of 14 months in patients with type 2 diabetes mellitus [40]. After glucose-lowering treatment in 22 type 2 diabetic individuals, plasma glucose levels had markedly decreased in the mean to 160 mg/dL after follow-up from initial mean 205 mg/dL at baseline. And indeed, the observed decrease in plasma glucose levels after a 1-year follow-up correlated significantly with increases in endothelium-related MBF-responses to CPT and hyperemic MBFs, respectively ($r = 0.46$ and $r = 0.36$) that outlines direct beneficial effects of euglycemic control on coronary circulatory function. Of additional interest, the magnitude of increases in endothelium-related flow responses to CPT and slowed progression of coronary artery calcifications, as determined with gated and non-contrast CT of the PET/CT scanner, closely correlated. Even when adjusting for metabolic parameters by multivariate analysis, the improvement of coronary endothelial dysfunction after glucose-lowering medical

VASTAREL® 35mg
 1-0-1'

Für Ihre Angina pectoris Patienten



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

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



ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfehlte Vastarel®

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁴

2019

Diagnosis and management of chronic coronary syndromes⁵

1 Fachinformation Vastarel, Stand 02.2021.

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 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.

5 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J (2020) 41, 407-477. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425

intervention remained an independent predictor of a slowed progression of coronary artery calcification in these individuals with type 2 diabetes mellitus [40]. Such observations are unique as they demonstrate that an improvement of coronary endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus confers, at least in part, direct preventive effects on the progression of diabetic vasculopathy. PET flow measurements also afforded to unravel an improvement in coronary circulatory dysfunction related to beneficial effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women [23]. Hormone replacement therapy with estrogen alone or in concert with progesterone in postmenopausal women, in addition to standard preventive medical treatment of traditional cardiovascular risk factors, contributed indeed to maintain coronary endothelial function [23]. Albeit that coronary circulatory dysfunction has been widely appreciated as functional precursor of the CAD process in the presence of cardiovascular risk factors, its improvement or even normalization after life-style intervention and/or preventive medical care, for example by statin and/or ACE inhibitors, is likely to manifest in an improved cardiovascular outcome, it still remains to be tested in large-scale clinical studies.

Summary

Over the last decades, scintigraphy myocardial perfusion imaging with SPECT or PET has been critical in clinical practice for the detection of flow-limiting epicardial CAD lesions and risk stratification of patients with suspected or known CAD. The ability of cardiac PET not only to assess myocardial perfusion but concurrently also regional MBF in ml/g/min at rest and during pharmacologically-induced hyperemia enables the identification of early functional changes of the coronary circulation, commonly seen as functional precursor of the CAD process, monitoring treatment response to lifestyle changes and preventive medical care, and it yields important prognostic information in subclinical and clinically-manifest CAD. Adding the flow quantification with PET may facilitate the identification of diffuse ischemia owing to advances lesions of the left main stem and/or multivessel CAD or vice versa to identify the flow-limiting effect of single lesions in multivessel CAD. With the increasing clinical applications of cardiac PET perfusion and flow quantification, however, precision cardiovascular medicine with individualized and image-guided cardiovascular treatment approach is likely to ensue.

Conflict Disclosure

No potential conflict of interest exists.

References:

- Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilisizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 623–40.
- Schindler TH, Quercioli A, Valenta I, Ambrosio G, Wahl RL, Dilisizian V. Quantitative assessment of myocardial blood flow-clinical and research applications. *Semin Nud Med* 2014; 44: 274–93.
- Schindler TH, Bateman TM, Berman DS, et al. Appropriate use criteria for PET myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2020; 61: 1221–65.
- Valenta I, Quercioli A, Schindler TH. Diagnostic value of PET-measured longitudinal flow gradient for the identification of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 387–96.
- Gould KL. Quantification of coronary artery stenosis in vivo. *Circ Res* 1985; 57: 341–53.
- Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978; 41: 267–78.
- Gould KL, Lipscomb K, Calvert C. Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation* 1975; 51: 1085–94.
- Czernin J, Muller P, Chan S, et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993; 88: 62–9.
- Uren J, Melin J, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1782–8.
- Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 1944–51.
- Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med* 2014; 55: 248–55.
- Sato A, Hiroe M, Tamura M, et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2008; 49: 564–72.
- Valenta I, Schindler TH. (82)Rb PET/CT: entering a new area of myocardial perfusion imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1231–2.
- Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1639–53.
- Hajjiri MM, Leavitt MB, Zheng H, et al. Comparison of positron emission tomography measurement of adenosine-stimulated absolute myocardial blood flow versus relative myocardial tracer content for physiological assessment of coronary artery stenosis severity and location. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 29: 751–8.
- Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med* 2012; 53: 1230–4.
- Danad I, Rajmakers PG, Harms HJ, et al. Impact of anatomical and functional severity of coronary atherosclerotic plaques on the transmural perfusion gradient: a [15O]H₂O PET study. *Eur Heart J* 2014; 35: 2094–105.
- Beller GA. Underestimation of coronary artery disease with SPECT perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 151–3.
- Lima RS, Watson DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 64–70.
- Schindler TH, Nitzsche EU, Schelbert HR, et al. Positron emission tomography-measured abnormal responses of myocardial blood flow to sympathetic stimulation are associated with the risk of developing cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1505–12.
- Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 150–6.
- Schindler TH, Dilisizian V. Coronary microvascular dysfunction: Clinical considerations and noninvasive diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 140–55.
- Schindler TH, Campisi R, Dorsey D, et al. Effect of hormone replacement therapy on vasomotor function of the coronary microcirculation in post-menopausal women with medically treated cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2009; 30: 978–86.
- Schindler TH, Cardenas J, Prior JO, et al. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1188–95.
- Schindler TH, Facta AD, Prior JO, et al. Structural alterations of the coronary arterial wall are associated with myocardial flow heterogeneity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 219–29.
- Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, et al. Chronic inflammation and impaired coronary vasoreactivity in patients with coronary risk factors. *Circulation* 2004; 110: 1069–75.
- Quercioli A, Pataky Z, Vincenti G, et al. Elevated endocannabinoid plasma levels are associated with coronary circulatory dysfunction in obesity. *Eur Heart J* 2011; 32: 1369–78.
- Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 740–8.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012; 126: 1858–68.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011; 124: 2215–24.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 1025–34.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362: 886–95.
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. Coronary vasomotor disorders international study. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250: 16–20.
- Valenta I, Dilisizian V, Quercioli A, Schelbert HR, Schindler TH. The influence of insulin resistance, obesity, and diabetes mellitus on vascular tone and myocardial blood flow. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 217–25.
- Czernin J, Barnard RJ, Sun KT, et al. Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; 92: 197–204.
- Schindler TH, Facta AD, Prior JO, et al. Improvement in coronary vascular dysfunction produced with euglycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Heart* 2007; 93: 345–9.
- Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, et al. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1144–9.
- Quercioli A, Montecucco F, Pataky Z, et al. Improvement in coronary circulatory function in morbidly obese individuals after gastric bypass-induced weight loss: relation to alterations in endocannabinoids and adipocytokines. *Eur Heart J* 2013; 34: 2063–73.
- Quercioli A, Pataky Z, Montecucco F, et al. Coronary vasomotor control in obesity and morbid obesity: contrasting flow responses with endocannabinoids, leptin, and inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 805–15.
- Schindler TH, Cardenas J, Facta A, et al. Improvement in coronary endothelial function is independently associated with a slowed progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2009; 30: 3064–73.

Kardiale Stress-Magnetresonanztomographie

A. Kammerlander

Kurzfassung: Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) stellt den Goldstandard für Bestimmung der Links- und Rechtsventrikelfunktion dar. Neben der einzigartigen Möglichkeit der Gewebecharakterisierung kann nach pharmakologischer Belastung zuverlässig das Vorhandensein und Ausmaß einer reversiblen Ischämie mittels Stress-MRT beurteilt werden. In diesem Artikel werden kurz die verfügbaren Techniken und klinische Beispiele präsentiert.

Schlüsselwörter: Stress-MRT, Ischämiediagnostik
Abstract: Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) is the gold standard for assessment of left and right ventricular size and function. With pharmacological stress agents, stress CMR provides a safe and reliable source for assessment of myocardial ischemia. In this review, currently available methods of stress CMR are briefly discussed. In addition, major

advantages of CMR over other imaging techniques, such as tissue characterization are highlighted. *J Kardiologie* 2022; 29 (1–2): 41–3.

Key words: stress CMR, ischemia diagnostic

■ Einleitung

Die kardiale Stress-Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich zu einer fixen Größe in der Evaluierung induzierbarer Ischämien etabliert. Neben der exakten Beurteilung von Ventrikelgröße und deren Funktion kann auch das Ausmaß bereits bestehender postischämischer Narben erfasst werden, wodurch sie vor allem ein nützliches Tool bei der Planung von Interventionen in komplexen Fällen ist.

■ Grundlagen der Stress-MRT

Die Stress-MRT zur Abklärung ist in den aktuellen Leitlinien als fixer Bestandteil zur Evaluierung von Patienten mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit (KHK) etabliert. Es stehen im Wesentlichen zwei unterschiedliche Modalitäten zur Verfügung: die Dobutamin-Stress-MRT sowie jene mittels Vasodilatoren. Derzeit werden meist 1,5T- und 3,0T-Geräte verwendet, die Untersuchungsdauer beträgt in etwa 45 Minuten. Wie bei allen Stress-Untersuchungen muss ein reanimationsgeschultes Personal mit entsprechendem Equipment, inkl. eingeschaltetem Defibrillator, während der Untersuchung bereit sein. Aus mehreren Gründen (Personalaufwand, Zeitdauer, Logistik, fehlende Vergütung) kommen Stress-MRTs in Österreich derzeit nur in spezialisierten Zentren regelmäßig zur Anwendung.

■ Dobutamin-Stress-MRT

Ähnlich wie bei der Stress-Echokardiographie kann Dobutamin als Inotropikum in der Stress-MRT in steigenden Dosierungen genutzt werden, um regionale Wandbewegungsstörungen zu erkennen. Die Methode ist seit den 1990er-Jahren etabliert und benötigt grundsätzlich kein Kontrastmittel. Es können jedoch kurz nach Kontrastmittelgabe („first pass perfusion“) auch Perfusionsdefekte direkt visualisiert werden. Insgesamt hat die Dobutamin-Stress-MRT eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Stress-Echokardiographie hinsichtlich Detektion einer relevanten KHK [1, 2].

Insgesamt liegt eine Reihe von großen Studien vor, die die klinische und prognostische Relevanz der Dobutamin-Stress-MRT unterstreicht [3, 4]. Sie wird jedoch in Österreich relativ wenig eingesetzt, was wohl auch der aufwendigen Vorbereitung und relativ langen Untersuchungszeit geschuldet sein dürfte.

■ Vasodilatator-Stress-MRT

In der kardialen Stress-MRT werden weltweit am häufigsten Vasodilatoren, wie Adenosin oder Regadenoson, eingesetzt. Durch die Weitstellung der Koronargefäße wird eine relevante Stenose demaskiert und kann als regionaler Perfusionsdefekt nach Kontrastmittelgabe abgegrenzt werden (Abb. 1).

Der Vergleich von Stress- zu Ruheperfusion ist von essentieller Bedeutung, um technisch bedingte Artefakte sowie Narben von einem echten Perfusionsdefekt abgrenzen zu können. In einer randomisierten Studie an Patienten mit typischer Angina pectoris zeigte sich, dass die Durchführung eines Adenosin-Stress-MRT – im Vergleich zur invasiven „Fractional flow reserve“-Bestimmung – mit einer niedrigeren Rate an Revaskularisationen einherging und sich keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zeigten [5].

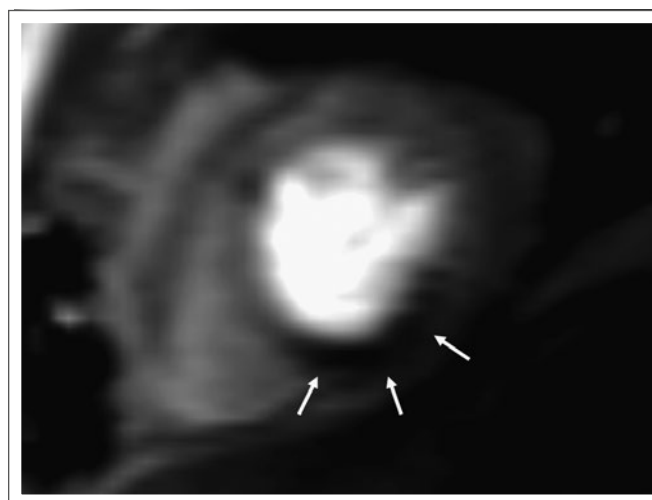


Abbildung 1: Positiver Befund einer Stress-MRT im Sinne einer induzierbaren Ischämie (weiße Pfeile) im Bereich der Hinterwand. Bei diesem Patienten zeigte sich im darauffolgenden Herzkatheter eine 90%-ige Stenose der RCA, welche erfolgreich mit einem Drug-eluting-Stent versorgt werden konnte.

Eingelangt und angenommen am 13.12.2021

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Andreas Kammerlander, PhD, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: andreas.kammerlander@meduniwien.ac.at

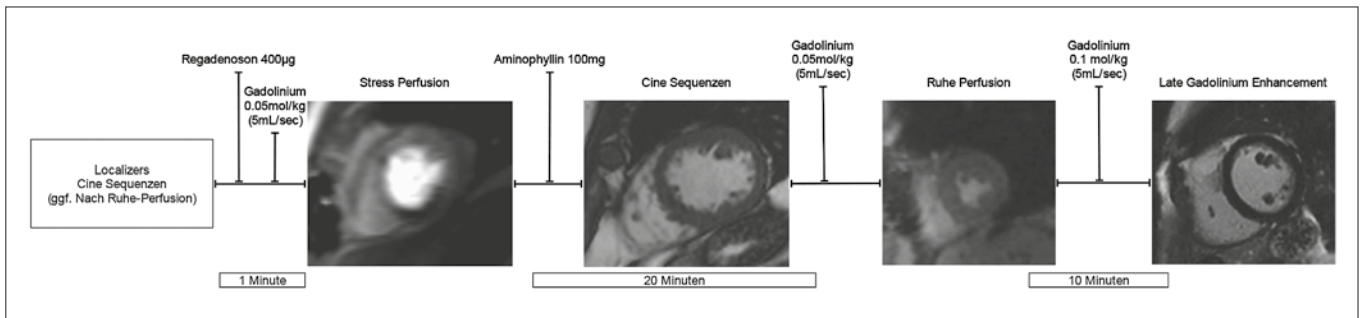


Abbildung 2: Typischer Ablauf einer Stress-MRT mit Regadenoson. Größenverhältnis spiegelt nicht Zeitachse wider. Angaben, insbesondere Pharmaka betreffend, ohne Gewähr. Erstellt nach [6]. ©A. Kammerlander.

In vielen Zentren wird mittlerweile Regadenoson gegenüber Adenosin wegen der besseren Verträglichkeit und leichteren Dosierung (400 µg für Erwachsene) vorgezogen. Meist wird danach standardmäßig mit einem Theophyllin die Wirkung des Vasodilatators antagonisiert. Ein typischer Untersuchungsablauf ist in Abbildung 2 dargestellt.

Mehrere Studien konnten eine gute Sensitivität und Spezifität hinsichtlich Erkennen einer wirksamen Stenose von diesen Substanzen zeigen, die jeweils zwischen 80 % und 90 % liegen [7].

Eine adäquate Vorbereitung der Patienten ist allerdings, wie auch bei anderen Untersuchungsmodalitäten, die Adenosin/Regadenoson verwenden, essentiell. Dazu gehört das Pausieren von Betablockern sowie Nikotin- und Koffeinprodukten für (12–) 24 Stunden vor der Untersuchung.

Als Kontraindikationen sind höhergradige AV-Blockierungen, Asthma bronchiale, unkontrollierter Bluthochdruck, rezentes akutes Koronarsyndrom, Epilepsie sowie eine hochgradige Aortenklappenstenose zu nennen.

■ Vorteile der kardialen Stress-MRT gegenüber anderen Methoden

Die Leitlinien geben derzeit keine klare Empfehlung, welche Stress-Untersuchung in welcher Situation zu bevorzugen ist. Dies ist auch der Tatsache geschuldet, dass es starke regionale Unterschiede in Verfügbarkeit und Refundierung durch

Krankenkassen gibt. Die kardiale MRT ist vor allem dann eine attraktive Methode, wenn damit etwa zusätzliche Fragestellungen behandelt werden können. Hier sei vor allem die Abklärung einer Linksventrikelhypertrophie zu erwähnen, da mittels MRT einerseits das Ausmaß der Hypertrophie wesentlich exakter bestimmt werden kann als in der Echokardiographie und andererseits neuere, sogenannte Mapping-Methoden eine nicht-invasive Gewebecharakterisierung des Myokards erlauben. Dem Einsatz dieser Mapping-Methoden ist es etwa auch zu verdanken, dass die lange Zeit als sehr selten geltende kardiale Amyloidose in den vergangenen Jahren wesentlich häufiger diagnostiziert werden konnte.

■ Gewebecharakterisierung

Late Enhancement

Neben Perfusionsdefekten in der Stress-MRT ist vor allem das Vorhandensein von post-ischämischen Narben von großer Relevanz für die Planung des weiteren Managements. Standardmäßig wird in der kardialen MRT ein „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) durchgeführt, um fokales Narbengewebe darstellen zu können. Gadolinium-haltiges Kontrastmittel kann zwar aus dem Gefäßsystem in den Extrazellulärraum gelangen, es durchdringt jedoch nicht die Zellmembranen von gesunden Myozyten. Da Gadolinium die T1-Zeiten verändert, kommt es bei regionalen Verteilungsunterschieden von extrazellulärer Matrix, etwa bei einer Narbe nach einem Myokardinfarkt, zu typischen Signalmustern. Ältere Studien legen nahe, dass ab einer Transmuralität von > 50 % kaum ein Erfolg einer Koronarintervention zu erwarten ist. Allerdings ist hier die Datenlage trotz der häufigen klinischen Anwendung eher dürftig.

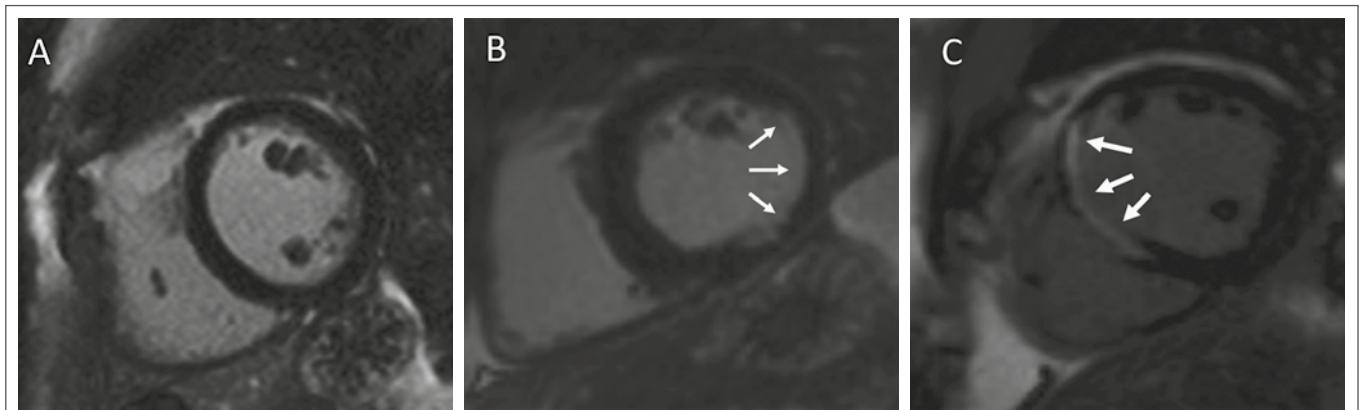


Abbildung 3: Unterschiedliches Ausmaß an Schweregrad des Late Gadolinium Enhancements (weiße Pfeile) bei post-ischämischen Narben (**A:** negativ; **B:** 25 % der Wanddicke betreffend mit erhaltener Restvitalität nach Circumflexa-Infarkt, **C:** bis 100 % der Wanddicke betreffend ohne Restvitalität nach LAD-Infarkt).

In Abbildung 3 sind unterschiedliche Schweregrade des Late Enhancement hinsichtlich der Transmuralität dargestellt.

Abbildung 4 zeigt einen Patienten, bei dem mittels Koronar-CT eine KHK zwar ausgeschlossen wurde, aber ein großer Ventrikelthrombus im linken Ventrikel dargestellt werden konnte. In der Herz-MRT fand sich das Bild eines großen Vorderwandinfarktes mit transmuraler Narbe (100 % der Wanddicke einnehmend), sodass die Diagnose eines MINOCA („myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries“) gestellt werden konnte. Die Ursache dafür dürfte ein paradoxes thromboembolisches Geschehen gewesen sein.

T1-Mapping

Das Late Enhancement ist eine hervorragende Methode, um fokale Narben darstellen zu können, allerdings können diffuse Veränderungen des Myokards nicht beurteilt werden. Das T1-Mapping erlaubt eine pixel-weise Bestimmung der gewebespezifischen longitudinalen Relaxationszeit (= T1-Zeit). Veränderungen dieser T1-Zeit innerhalb des Myokards lassen Rückschluss auf pathologische, auch diffuse Veränderung zu. Das T1-Mapping kann rein ohne Kontrastmittel (nativ) bestimmt werden, nach Gabe von Kontrastmittel lässt sich das myokardiale extrazelluläre Volumen („extracellular volume“, ECV) berechnen. Klassische klinische Beispiele für den diagnostischen Einsatz dieser Methode sind Speichererkrankungen, wo sich etwa bei einem M. Fabry aufgrund der Sphingolipidanreicherung sehr niedrige T1-Zeiten (bei normalem ECV) finden, während bei einer kardialen Amyloidose sehr hohe T1-Zeiten und ein hohes ECV zu finden sind.

Das T1-Mapping wird in spezialisierten Zentren mittlerweile bei jeder Untersuchung durchgeführt, wobei Normalwerte der T1-Zeiten (in Millisekunden angegeben) von der verwendeten Feldstärke und dem Gerät abhängen. Ein normales ECV beträgt in etwa 23–28 %.

■ Wann ist die kardiale Stress-MRT NICHT sinnvoll?

Trotz ihrer vielen Vorteile ist die Stress-MRT in einigen Szenarien nicht die ideale Methode zur Abklärung der Wirksamkeit einer KHK. Während der Untersuchung muss der Patient ca. 45 Minuten flach liegen und Atemkommandos befolgen, die maßgeblich für die Bildqualität entscheidend sind. Für Patienten mit Klaustrophobie stellt dies oft eine unüberwindbare Hürde dar. Implantierbare kardiale Geräte (Schrittmacher, Defibrillator) können zwar meist nach Beachtung der Herstellervorgaben sicher einer MRT unterzogen werden, jedoch kann die Beurteilbarkeit der Perfusionssequenzen durch Artefakte stark beeinträchtigt werden.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

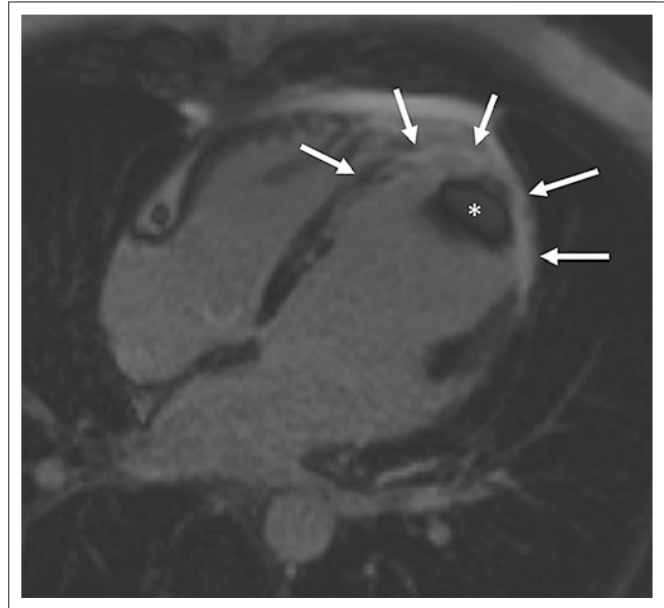


Abbildung 4: Positives, transmuraler Late Gadolinium Enhancement (weiße Pfeile) ohne signifikante Restvitalität nach großem Vorderwandinfarkt. Zusätzlich zeigt sich ein großer Ventrikelthrombus (*).

■ Diskussion und Relevanz für die Praxis

Die kardiale Stress-MRT ist eine ausgezeichnete Methode, um eine reversible Ischämie darzustellen oder auszuschließen. Der große Vorteil gegenüber anderen Stress-Untersuchungen liegt vor allem in der Möglichkeit der nicht-invasiven Gewebecharakterisierung in der MRT.

Aufgrund knapper Valenzen im Spitalsbereich sowie einer niedrigen Vergütung im niedergelassenen Bereich bei gleichzeitig hohem Aufwand kann das Potenzial dieser Untersuchung in Österreich derzeit nur wenig genutzt werden.

Insbesondere bei Patienten, bei denen die exakte Darstellung von Narbengewebe oder Abklärung anderer Pathologien wie etwa unverhältnismäßige Linksventrikelhypertrophie eine Rolle spielt, ist die Stress-MRT die Methode der Wahl zur Abklärung einer reversiblen Ischämie.

Literatur:

1. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; 99: 763–70.
2. Mordi I, Stanton T, Carrick D, et al. Comprehensive dobutamine stress CMR versus echocardiography in LBBB and suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovascular Imaging* 2014; 7: 490–8.
3. Kwong RY, Ge Y, Steel K, et al. Cardiac magnetic resonance stress perfusion imaging for evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1741–55.
4. Pezel T, Hovasse T, Kinnel M, et al. Long-term prognostic value of stress cardiovascular magnetic resonance in patients with history of percutaneous coronary intervention. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2021; 14: e012374.
5. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *New Engl J Med* 2019; 380: 2418–28.
6. Nguyen KL, Bandettini WP, Shanbhag S, Leung SW, Wilson JR, Arai AE. Safety and tolerability of regadenoson CMR. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 753–60.
7. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1343–53.

Plötzlicher Herztod und AV-nodale Reentry-Tachykardie (AVNRT) – Zufall oder Zusammenhang?

D. Burkart-Küttner, A. Winter

2. Med. Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien

Abkürzungen

AH-Zeit: Zeit vom Vorhof (A) bis zum His-Potential (H)
 AICD: Automatischer implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
 AVNRT: AV-nodale Reentry-Tachykardie
 CL: Zykluslänge
 EPU: Elektrophysiologische Untersuchung
 S-ICD: Subkutan implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
 VDD: Vorhofabhängiger Ventrikel-Demand-Schrittmacher
 VT: Ventrikuläre Tachykardie

Fallbericht

Eine sehr sportliche 60-jährige Frau wurde auf der Straße von einem Passanten leblos aufgefunden und sofort Laien-reanimiert. Der eintreffende Notarzt diagnostizierte Kammerflimmern und konnte nach der 3. Defibrillation einen stabilen Rhythmus erzielen (Abb. 1).

Die Patientin kam intubiert, sediert und gekühlt zur Akut-Angiographie in unser Krankenhaus.

In der Koronarangiographie zeigten sich unauffällige Koronararterien, auch ein Mb. Tako-Tsubo wurde ausgeschlossen (Abb. 2).

Die Patientin konnte bald extubiert werden. Die Repolarisationsstörungen normalisierten sich noch am selben Tag. Die telemetrische Überwachung zeigte durchwegs normalen Sinusrhythmus und auch die weiteren 12-Kanal-EKGs waren vollkommen unauffällig. Echokardiographie, MR-Cor und CCT zeigten keine Auffälligkeiten.

Unter der Diagnose „überlebter plötzlicher Herztod bei idiopathischem Kammerflimmern“ erhielt die Patientin einen transvenösen VDD-AICD, nachdem sie einen S-ICD aus persönlichen Gründen abgelehnt hatte. Sie wurde telemedizinisch versorgt und nach Hause entlassen.

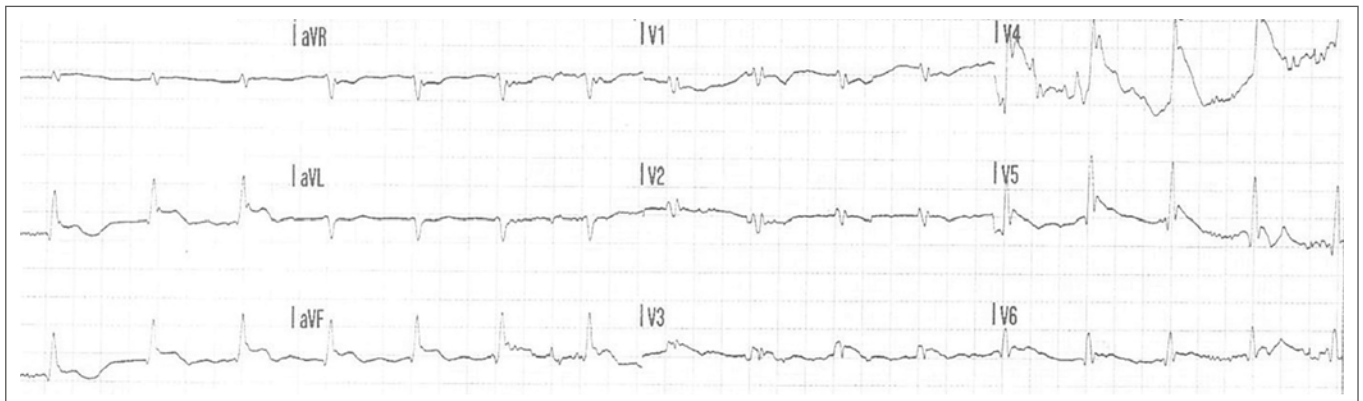


Abbildung 1: Notarzt-EKG nach 3. Defibrillation: ST-Hebungen in II, III, aVF und V₃–V₆

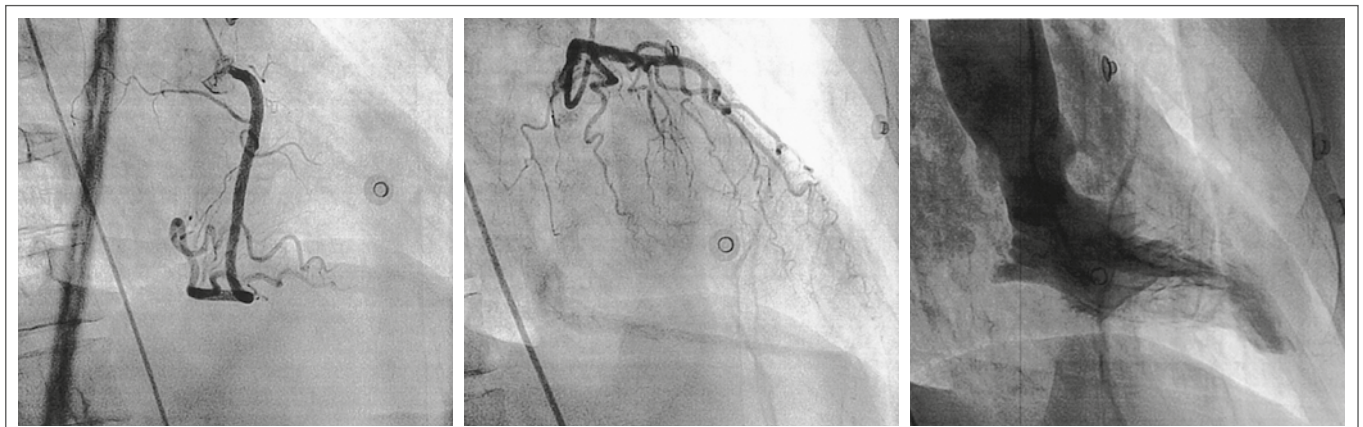


Abbildung 2: Rechtes und linkes Koronarsystem, Ventrikulographie

Ein paar Monate später erhielten wir über das Telemonitoring-System die Meldung, dass die Patientin eine Rhythmusstörung in der VT1-Zone (Monitoringzone) hatte.

Sie wurde einberufen und schilderte, dass sie nach dem Laufen kurz ohnmächtig war, Tachykardiegefühl hätte sie aber keines gehabt. Jetzt ginge es ihr wieder gut.

Im Speicher zeigte sich folgendes Bild:

Aufzeichnungen - Episoden

Nr.	Zeitpunkt	Zone	PP [ms]	RR [ms]	Beschreibung	PP [ms]	RR [ms]
4	28.01.16 13:19	VT1	***	307	Monitoring-Zone	564	378

Die Patientin hatte eine plötzlich einsetzende rhythmische Tachykardie mit einer mittleren Zykluslänge von 378 ms (= 159 bpm), das geringste RR-Intervall betrug 307 ms (= 195 bpm) (Abb. 3).

Dank der VDD-Sonde, einer Ventrikelsonde, die im Vorhof einen Sensing-Pol hat und dadurch die atriale Aktivität wahrnehmen kann, sieht man, dass die Rhythmusstörung mit einer atrialen Salve beginnt und im weiteren Verlauf immer sehr kurz nach dem Ventrikelsignal ein Vorhofsignal kommt. Außerdem kann man bei der atrialen Extrasystole eine plötzlich verlängerte AV-Zeit erkennen, was auf einen „jump“ hinweist.

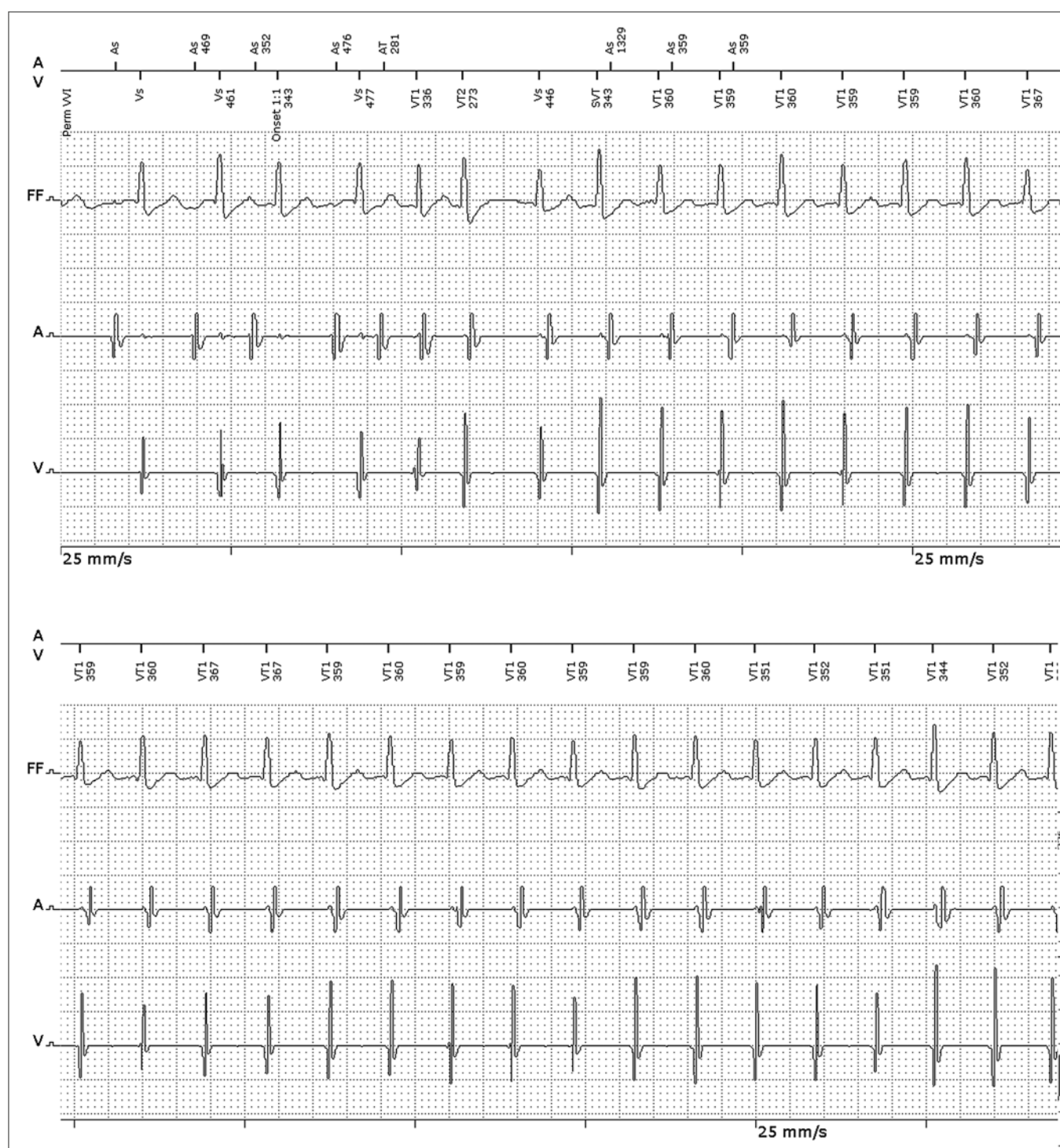


Abbildung 3: IEGM.

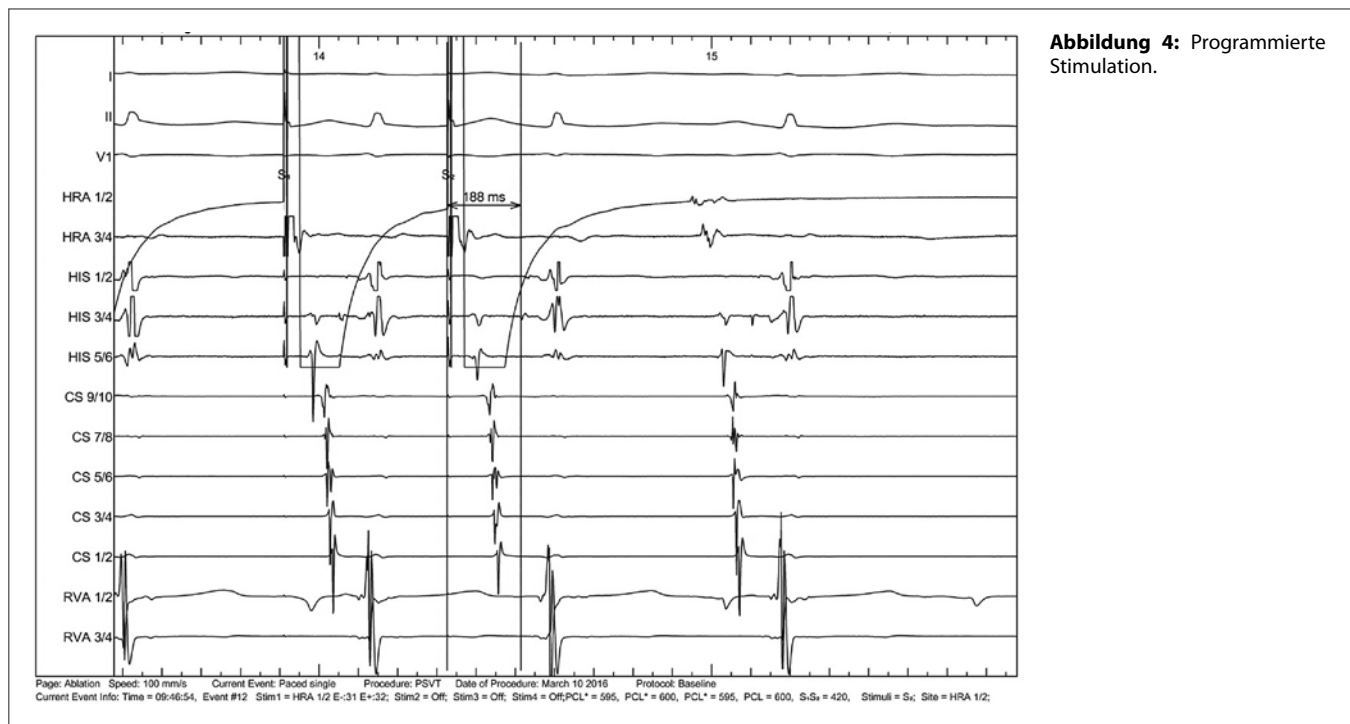


Abbildung 4: Programmierter Stimulation.

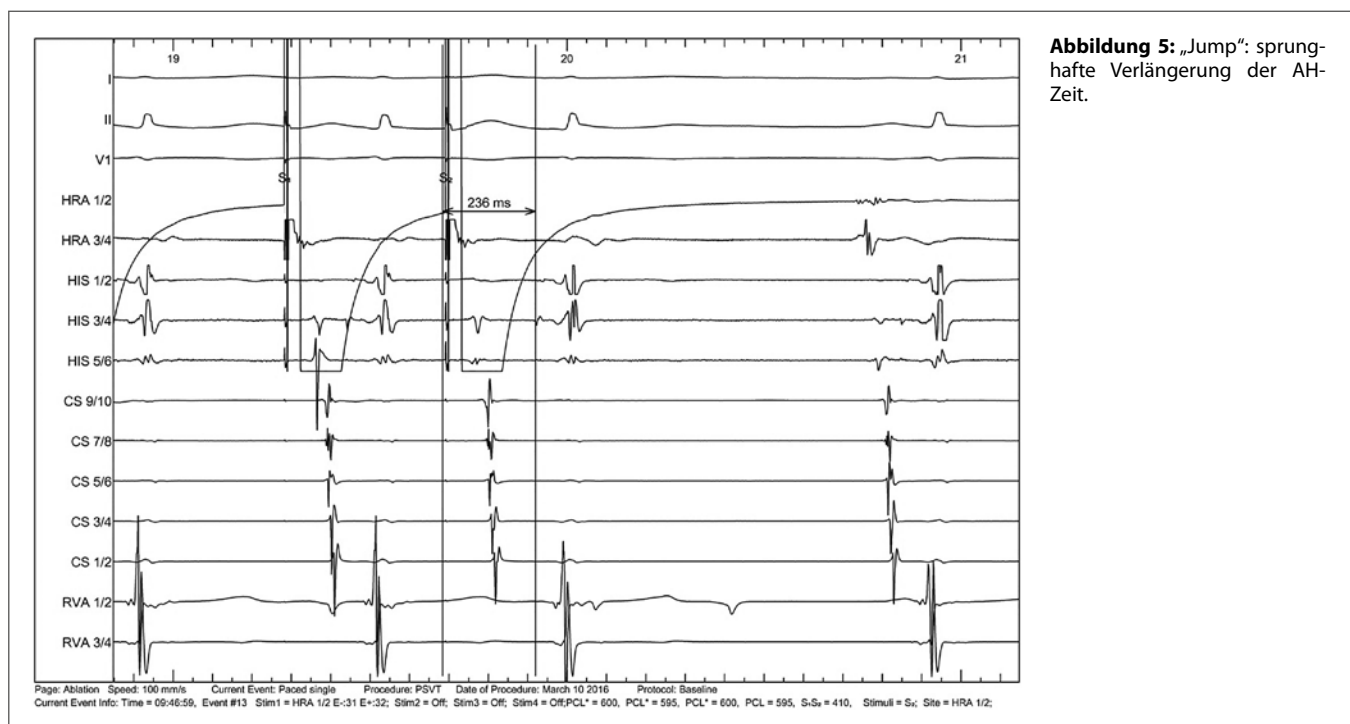


Abbildung 5: „Jump“: sprunghafte Verlängerung der AH-Zeit.

Somit war der hochgradige V. a. eine AVNRT und nicht auf eine VT gegeben.

Die Patientin wurde einer EPU unterzogen, wo unser Verdacht bestätigt wurde. Mittels programmierter Stimulation konnten wir eindeutig einen „jump“ (sprunghafte Verlängerung der AH-Zeit) als Hinweis für einen dualen AV-Knoten und auch ganz leicht eine typische AVNRT („slow-fast“) mit einer ähnlichen Zykluslänge wie im Speicher auslösen.

Anschließend konnten wir den „Slow pathway“ mittels Hochfrequenzablation eliminieren (Abb. 4–7).

In der Wartezeit wurden zusätzlich noch andere Stimulationsmanöver durchgeführt, um eine akzessorische Leitungsbahn oder andere Rhythmusstörungen als Ursache für den überlebten plötzlichen Herztod auszuschließen.

Seither hatte die Patientin keinerlei Rhythmusereignisse im Speicher und auch keine Synkopen gehabt.

■ Diskussion

Ob die AVNRT die Ursache für den überlebten plötzlichen Herztod war, bleibt natürlich Spekulation.

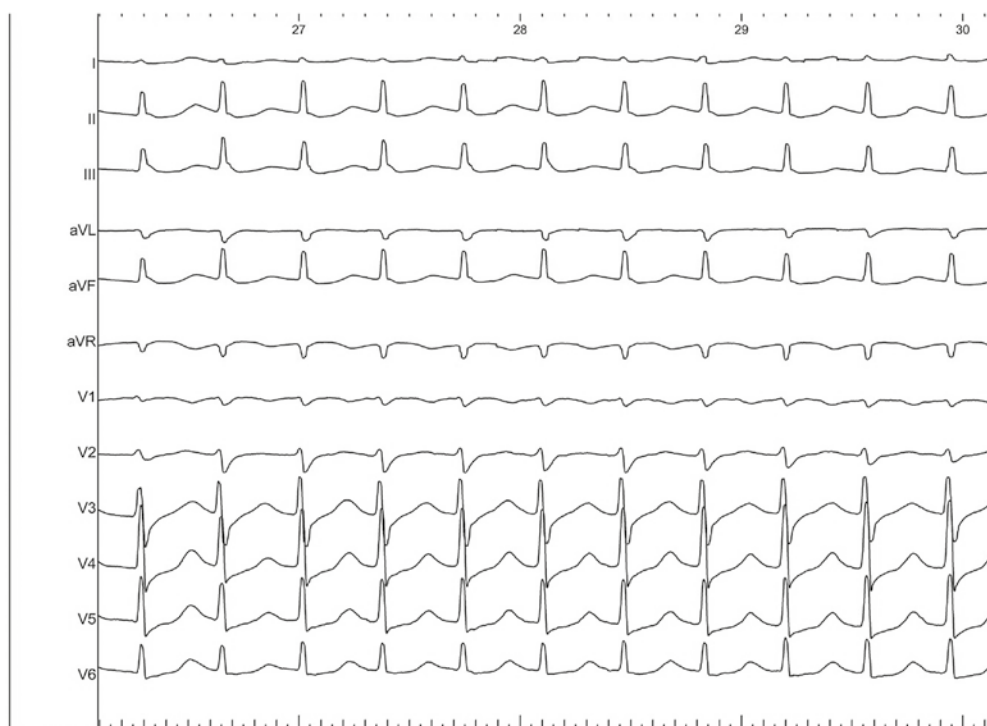


Abbildung 6: Während EPU ausgelöste AVNRT: rhythmische Schmal-Komplex-Tachykardie mit einer Zykluslänge (CL) von 360 ms (= 167 bpm). Nachdem Ventrikel und Vorhof nahezu zeitgleich erregt werden, ist die P-Welle im QRS-Komplex versteckt und daher nicht sichtbar („slow-fast-type“).

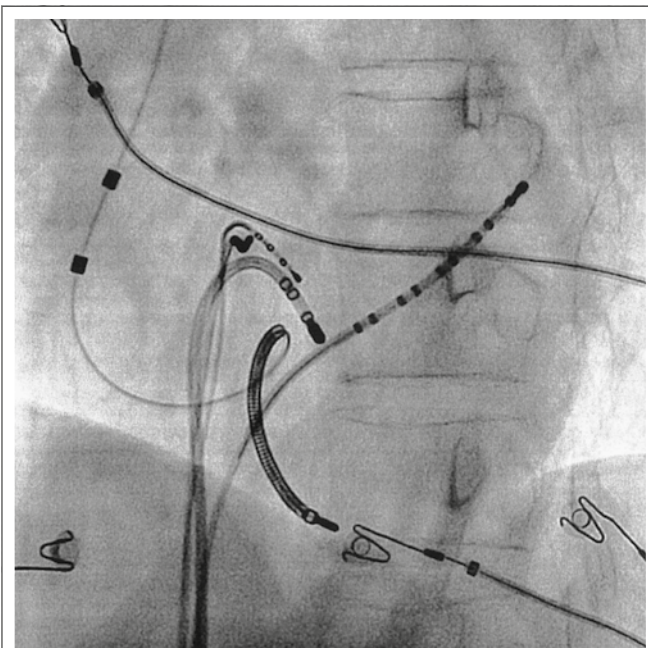


Abbildung 7: Durchleuchtung während Ablation des „Slow pathway“.

Man weiß um den Zusammenhang zwischen orthodrom schnell leitenden akzessorischen Leitungsbahnen, die bei Vorhofflimmern in ein Kammerflimmern degenerieren können, über die AVNRT in Kombination mit einem plötzlichen Herztod gibt es nur wenig bis kaum Literatur.

Im Jahr 1991 untersuchten Wang et al. [1] Patienten mit supraventrikulären Tachykardien und überlebtem plötzlichen Herztod. In der Patientenkohorte mit AVNRT dürfte ein durch

die Tachykardie induzierter Koronarspasmus ein Auslöser für Kammerflimmern gewesen sein, was auch gut zu unserer Patientin passen würde, wenn man sich das erste EKG nach erfolgreicher Defibrillation mit seinen ST-Streckenhebungen ansieht.

Goldberger et al. beschrieben interessanterweise ein gehäuftes Auftreten von AVNRT bei AICD-Patienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung. Mögliche Ursachen könnten die bessere Detektionsmöglichkeit durch den AICD oder elektroanatomische Veränderungen im Bereich des AV-Knotens aufgrund der zugrunde liegenden Herzerkrankung sein [2].

NB: Hätte die Patientin einen S-ICD gehabt, wäre diese Rhythmusstörung gar nicht detektiert und abgespeichert worden, da standardmäßig beim S-ICD erst ab 300 ms (= 200 bpm) die Conditional-Zone und ab 261 ms (= 230 bpm) die Schock-Zone programmiert ist.

Literatur:

1. Wang Y, Scheinman MM, Chien WW, Cohen TJ, Lesh MD, Griffin JC. Patients with supraventricular tachycardia presenting with aborted sudden death: Incidence, mechanism and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1711–9.
2. Goldberger JJ, Passman R, Arora R, Kadish AH. A higher than expected prevalence of AV nodal reentrant tachycardia in patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *PACE – Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: 584–6.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Dagmar Burkart-Küttner
2. Med. Abteilung (Kardiologie und Angiologie)
Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: dagmar.burkart-kuettnner@oegk.at

2D-Strain Echokardiographie des Herzens – Normalwerte & „how to“

M. Altersberger, M. Genger

Abteilung Kardiologie, Nephrologie und Intensivmedizin, Pyhrn-Eisenwurzen Klinikum Steyr

Abkürzungen:

2-ChV: Apikaler Zweikammerblick
 4-ChV: Apikaler Vierkammerblick
 APLAX: Apikale lange Achse
 DD: Diastolische Dysfunktion
 FWS: Free wall Strain (RV)
 GLS: Globaler longitudinaler Strain (LV)
 GS: Globaler Strain (RV)
 LA: Linkes Atrium
 LV: Linker Ventrikel
 PACS: Peak atrial contraction Strain
 PALS: Peak atrial longitudinal Strain
 ROI: Region of Interest
 RV: Rechter Ventrikel

■ Einleitung

2D-Strain-Echokardiographie oder auch Speckle-Tracking hat schon längst Einzug in die aktuellen kardiologischen Guidelines gefunden [1–3]. Es gibt zahlreiche Indikationen, in denen die Strain-Echokardiographie eine Anwendung findet. Als Indikationen für die Strain-Echokardiographie können Evaluierung der Links- und Rechtsventrikelfunktion genannt werden. Die Evaluierung und Graduierung der diastolischen Dysfunktion (DD) kann mit Unterstützung des linksatrialen Strains vorgenommen werden [4]. Die Erkennung von Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathien und das Remodelling im Rahmen von Klappenerkrankungen sind auch Domänen des Strains [5–7].

■ 2D-Strain des Herzens

Speckle-Tracking des linken Ventrikels

Der linke Ventrikel kontrahiert in verschiedenen Ebenen – radial, zirkumferentiell und longitudinal (Video 1). Mit Hilfe des globalen longitudinalen Strains (GLS) des linken Ventrikels (LV) kann die globale longitudinale Funktion des LV quantifiziert werden [1]. Normalwerte unterscheiden sich zwischen den Anbietern [1]. Mit der in dieser Zusammenfassung benutzten Software (EchoPAC) ist der Normalwert des GLS des LV mit ≤ -18 definiert. Höhere negative Werte zeigen ebenso eine normale Funktion an (z. B. -19 , -20 , -21 ist normal). Werte zwischen -16 bis -18 können als Grauzone angesehen werden. Werte weniger negativ als -16 (-15 , -14 etc.) sind pathologisch [1, 8]. Eine Interpretation sollte immer im Kontext des Patientenalters und der bestehenden Vorerkrankungen erfolgen [9].

Die Basis einer korrekten 2D-Strainuntersuchung des gesamten Herzens ist an eine optimale Bildqualität gebunden. Für den LV-Strain müssen 3 echokardiographische Loops aufgenommen werden – der apikale Vierkammerblick (4-ChV), die apikale lange Achse (APLAX) und der apikale Zweikammerblick (2-ChV). Alle Schnitte sollten fokussiert auf den linken Ventrikel erfolgen. Dies bedeutet im konkreten Fall, dass die Vorhofebene nicht im Bild mitabgebildet sein soll. Weiters sollte eine „Frame Rate“ (Bilder pro Sekunde) von 50–80 Bildern pro Sekunde gewählt werden. Höhere und niedrigere Bildraten machen die Messung ungenau. Die „Region of Interest“ (ROI) sollte an die Wanddicke des LV angepasst werden [10]. Eine Darstellung erfolgt optimaler Weise in einem 17-Segment-Modell des Herzens [10] (Video 2, Video 3).

Speckle-Tracking des rechten Ventrikels

Im Falle der Strainanalyse des rechten Ventrikels (RV) stehen sowohl eine Messung des longitudinalen Strains der freien La-



Video 1: Myocardial Mechanics. Quelle: <https://www.instagram.com/p/CU4V4SnACui/> (zuletzt gesehen: 10.12.2021).



Video 2: Strain-Analyse bei einer Long-COVID-Patientin mit persistierenden Symptomen über Monate. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=dZOiOu9g8vE> (zuletzt gesehen: 10.12.2021).



Video 3: Hochgradig reduzierter GLS und regionaler Strain des LV nach einem großen Vorderwandinfarkt inklusive Kontrastuntersuchung. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=Dd7UPdVoxhY> (zuletzt gesehen: 10.12.2021).

teralwand des RV (FWS) als auch eine Messung des globalen Strains des RV (GS) zur Verfügung. In der klinischen Praxis ist die Verwendung des FWS gebräuchlich [11]. Um ein optimales B-Bild zu generieren, sollte der Schallkopf nach lateral bewegt werden, um so die freie Wand des RV optimal einsehen zu können [11, 12]. Die ROI ist kleiner anzusetzen (wird durch die Software bereits automatisiert durchgeführt) und soll mit einer automatischen Messung des RV-Strains erfolgen [12].

Der FWS ist der Mittelwert der 3 Segmente der freien Laterallwand des RV. Beim GS werden die 3 septalen Segmente inkludiert. Als Normalwert des FWS ist –23 definiert. Werte darüber (–22, –21, –20 etc.) sind pathologisch. Für den GS ist der Normalwert –20. Somit sind Werte wie –19, –18 etc. pathologisch [11].

Speckle Tracking des linken Atriums

Die Strainanalyse des linken Atriums (LA) ist eine relativ neue Modalität der Strainanalyse. Das LA wird als „HbA_{1c}“ der erhöhten Füllungsdrücke des Herzens und als Biomarker für chronische diastolische Dysfunktion angesehen [4, 13]. Die

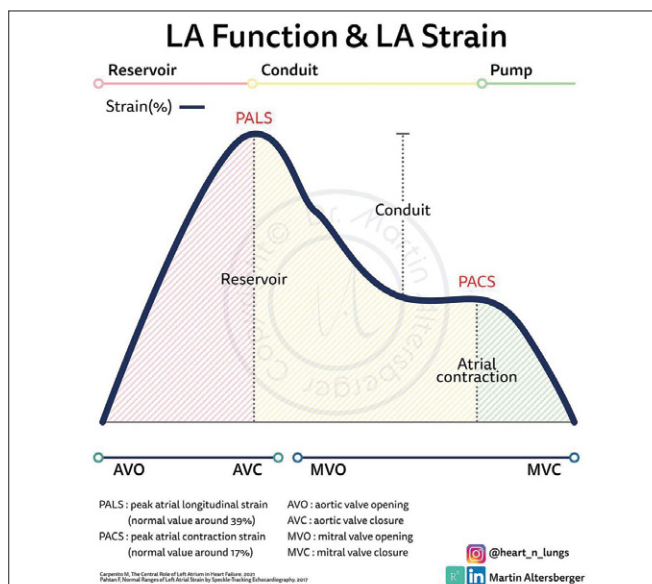


Abbildung 1: LA-Funktion und LA-Strain mit den korrespondierenden Normalwerten. Quelle: <https://www.instagram.com/p/CVAzZtUNCMt/> (zuletzt gesehen: 10.12.2021).

Standardmessung des LA-Volumens wird biplan durchgeführt (4-ChV und 2-ChV) [1]. Eine Dilatation des LA gibt wichtige prognostische Informationen [14–16]. Die Messung des LA-Strains soll in den selben Schnitten erfolgen [12]. Beim LA-Strain werden 3 physiologische Funktionen abgebildet: die Reservoir- (Füllung des LA), die Conduit- (Mitralklappenöffnung und LV-Füllung) und die Pumpfunktion (LA-Kontraktion). Der „Peak systolic left atrial strain“ (PALS) als positiver Wert mit einem Grenzwert von 39 % markiert die maximale Elongation des LA während der LV-Systole und reflektiert dadurch auch diese [16, 17] (Abb. 1). Die Conduitfunktion hat einen Normalwert um 23 %, für die Kontraktion des LA (PACS) beträgt der Normalwert 17 % [17].

Korrespondenzadresse:

Dr. Martin Altersberger
Abteilung Kardiologie, Nephrologie & Intensivmedizin
Pyhrn-Eisenwurzen Klinikum Steyr
A-4400 Steyr, Sierninger Straße 170
E-Mail: martin.altersberger90@gmail.com

Literatur:

- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28: 1–39.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2019; 32:1–64.
- Altersberger M, Schneider M, Schiller M, Binder-Rodriguez C, Genger M, et al. Point-of-care echocardiography and lung ultrasound in critically ill patients with COVID-19. Wien Klin Wochenschr 2021; 133: 1298–309.
- Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2017; 10: 735–43.
- Dobson R, Ghosh AK, Ky B, Marwick T, Stout M, et al. BSE and BCOS guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. JACC CardioOncology 2021; 3: 1–16.
- Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. JACC CardioOncology 2020; 2: 677–89.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2021; ehab 395 [Online ahead of print].
- Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Iliadi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: Results from the EACVI NORRE study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18: 833–40.
- Yang H, Wright L, Negishi T, Negishi K, Liu J, Marwick TH. Research to practice: Assessment of left ventricular global longitudinal strain for surveillance of cancer chemotherapeutic-related cardiac dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2018; 11: 1196–201.
- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 1–11.
- Muraru D, Onciu S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, et al. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging 2016; 9: e003866.
- Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: A consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018; 19: 591–600.
- Douglas PS. The left atrium: A biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1206–7.
- Frydas A, Morris DA, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, Kropf M, et al. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. ESC Heart Fail 2020; 7: 1956–65.
- Cameli M, Incampo E, Mondillo S. Left atrial deformation: Useful index for early detection of cardiac damage in chronic mitral regurgitation. JACC Heart and Vasculture 2017; 17: 17–22.
- Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, et al. The central role of left atrium in heart failure. Front Cardiovasc Med 2021; 8: 704762.
- Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: A systematic review and meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr 2017; 30: 59–70.

Betreuung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern 2021

B. Wichert-Schmitt

Kepler Universitätsklinikum Linz

■ Schweregrad angeborener Herzfehler und Anforderungen an die medizinische Betreuung

- Angeborene Herzfehler (AHF) sind eine lebenslange chronische Erkrankung und erfordern eine spezialisierte oft multidisziplinäre Betreuung.
- Basierend auf der kardialen Anatomie erfolgt die Einteilung in leichte, mittelschwere und schwere AHF.
- Der Schweregrad der kardialen Erkrankung im Erwachsenenalter kann jedoch bei gleicher zugrunde liegender kardialer Anatomie aufgrund unterschiedlicher chirurgischer oder interventioneller Behandlungen, residueller Defekte und Komorbiditäten sowie Spätkomplikationen variieren.
- Jeder Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) sollte einmalig an einem spezialisierten EMAH-Zentrum gesehen werden, um ein individuelles Konzept zur Nachsorge im Erwachsenenalter festzulegen (Nachsorgeintervalle, Betreuungsniveau).
- EMAH-Patienten mit mittelschwerem oder schwerem AHF sowie Patienten mit leichtem AHF und Komplikationen oder Komorbiditäten sollen an einem spezialisierten EMAH-Zentrum betreut werden.
- EMAH-Patienten mit leichtem AHF im physiologischen Stadium A (gemäß AHA-Guidelines) können von allgemeinen Kardiologen betreut werden.

Leichte angeborene Herzfehler

- Isoliertes angeborenes Aortenklappenventrium, bikuspidale Aortenklappe
- Isoliertes angeborenes Mitralklappenventrium (ausgenommen „parachute mitral valve“ und „cleft“ der Mitralklappe)
- Isolierte milde Pulmonalstenose (subvalvulär, valvulär, supra-valvulär)
- Isolierter kleiner Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus-arteriosus-Botalli
- Operierte Vitien: operierter Vorhofseptumdefekt (ASD II), Sinus-venosus-Defekt, Ventrikelseptumdefekt oder persistierender Ductus-arteriosus-Botalli ohne strukturelles oder hämodynamisches Residuum wie Dilatation oder Dysfunktion einer Herzkammer und ohne pulmonale Hypertonie

Physiologisches Stadium A

- NYHA-Klasse-I-Symptome
- Keine hämodynamischen oder anatomischen Spätkomplikationen
- Keine Arrhythmien
- Normale Belastungskapazität
- Normale Nieren-, Leber- und Lungenfunktion

■ Spezifische Überlegungen zur Abklärung und Behandlung von EMAH-Patienten in der Notaufnahme

Generelle Empfehlungen

- EMAH-Patienten und/oder Angehörige sollten nach Vorbefunden und dem betreuenden EMAH-Zentrum befragt werden.
- Frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem betreuenden EMAH-Zentrum zur Planung weiterer therapeutischer Schritte und eventuell auch Organisation des Patiententransfers zur weiteren Behandlung.

Arrhythmien und Synkopen

Häufigste Ursache für Besuch in der Notaufnahme

- Unterscheidung zwischen atrialer und ventrikulärer Arrhythmie bei Breitkomplextachykardie kann durch vorbestehende EKG-Veränderungen erschwert sein (nach Vor-EKG fragen!).
- Anhaltende Tachykardien, auch atriale Tachykardien, können bei komplexen AHF zur hämodynamischen Instabilität führen und erfordern eine rasche Kardioversion.
- Bradyarrhythmien: Aufgrund von Voroperationen (z. B. Fontan-Patient) kann der transvenöse Zugang zum Herz unmöglich sein und die Möglichkeit zur transkutanen Stimulation sollte vorbereitet sein.

- Antithrombotische Behandlung: Der CHA₂DS₂-Vasc-Score kann bei leichten AHF zur Entscheidungsfindung bzgl. Indikation zur Antikoagulation herangezogen werden. Patienten mit mittelschweren und komplexen AHF haben ein erhöhtes Thromboembolierisiko bei Auftreten von atrialen Arrhythmien und eine OAK ist indiziert.

Herzinsuffizienz

- Zur kardialen Beurteilung sind die Kenntnis der kardialen Anatomie, der vorangegangenen Operationen und Interventionen, sowie residueller Läsionen wesentlich, eine Echokardiographie sollte in Zusammenschau dieser medizinischen Vorgeschichte beurteilt werden.
- Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz unterscheidet sich oft wesentlich von Patienten mit erworbener Herzerkrankung (z. B. univentrikulärer Kreislauf, systemischer rechter Ventrikel, ...).
- Auslösende Trigger wie Arrhythmien, arterielle Hypertonie, Thromboembolien, Infektionen, Anämie, kardiale Ischämie und Schilddrüsendysfunktion müssen ausgeschlossen werden.

Akuter Thoraxschmerz

- Die Differentialdiagnose sollte myokardiale Ischämien, Aortendissektion, Pulmonalembolie, pulmonale Hypertonie und pulmonale Infektionen einschließen.

Pulmonale Hypertonie

- Akute Präsentation mit Synkope, Hämoptysen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien oder Thoraxschmerz. Dehydratation, Arrhythmien, Infektionen müssen frühzeitig behandelt werden.
- Eine parenterale Prostaglandintherapie darf auf keinen Fall unterbrochen werden, bei Problemen mit zentralen Zugängen Weiterführung der Therapie über einen neuen zentralen oder auch peripheren Zugang.

Zyanose

- Die meisten Patienten kennen ihre normalen Sättigungswerte in Ruhe.
- Sekundäre Erythrozytose: erhöhte Hämoglobinwerte je nach Sauerstoffsättigung, keine unangebrachten Phlebotomien.
- CAVE: Gefahr der paradoxen Embolie bei vorliegendem Rechts-Links-Shunt, an intravenöse Zugänge sollten Luftfilter angebracht werden, keine intrakardialen Sonden.
- Erhöhtes Risiko für Thromboembolien, aber auch Blutungskomplikationen, keine unangemessene Antikoagulation.
- Erhöhtes Infektionsrisiko: Endokarditis, Pneumonie, aber auch zerebrale Abszesse (zerebrales CT im Falle von Fieber und unklaren/neuen Kopfschmerzen oder neurologischen Symptomen)
- Sedierung und Narkose sind mit einem erhöhten periprozeduralen Risiko behaftet.
- Niereninsuffizienz ist häufig und muss bei der Verabreichung von potentiell nephrotoxischer Medikation/Kontrastmittel bedacht werden.

Infektionen

- Erhöhtes generelles Infektionsrisiko bei Asplenie, Zyanose und genetischen Immundefekten (z. B. 22q11-Mikrodeletion, ...)
- Erhöhtes Risiko für Endokarditis bei: vorhandenen Klappenprothesen (häufig auch rechtsseitigen Klappen), prothetischen Klappenringen, früherer Endokarditis, Zyanose, kardialer

Operation mit Verwendung prothetischen Materials innerhalb der letzten 6 Monate.

- Eine empirische Antibiotikatherapie sollte nach Abnahme von 2–3 Blutkulturen unverzüglich eingeleitet werden.

Schwangerschaft

- Frauen mit komplexen AHF haben ein erhöhtes Risiko für maternale und fetale Komplikationen im Rahmen einer Schwangerschaft.
- Die Betreuung sollte an einem Zentrum mit der Möglichkeit einer multidisziplinären Zusammenarbeit zwischen EMAH-Kardiologen, Geburtshelfern, Neonatologen und kongenitalen Herzchirurgen erfolgen.

Nicht kardiale Operationen

- Ein erhöhtes perioperatives Risiko besteht bei Patienten mit schwerem AHF, Zyanose, Herzinsuffizienz, schlechtem Allgemeinzustand, pulmonaler Hypertonie, jüngerem Alter und Operationen an Atmungs- oder Nervensystem sowie Notfalloperationen.
- Eingriffe bei Patienten mit komplexem AHF sollten an einem spezialisierten EMAH-Zentrum durchgeführt werden.

Weiterführende Literatur:

- Baumgartner H, De Backer J. The ESC Clinical practice guidelines for the management of adult congenital heart disease 2020. Eur Heart J 2020; 41: 4153–4.
- Baumgartner H, De Backer J. The 'Ten Commandments' in adult congenital heart disease guidelines. Eur Heart J 2020; 41: 4155.
- Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 1494–563.
- Chessa M, Brida M, Gatzoulis MA, Diller GP, Roos-Hesselink JW, et al. Emergency department management of patients with adult congenital heart disease: a consensus paper from the ESC Working Group on Adult Congenital Heart Disease, the European Society for Emergency Medicine (EUSEM), the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC). Eur Heart J 2021; 42: 2527–35.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Barbara Wichert-Schmitt
 Interne I – Schwerpunkt Kardiologie
 und Internistische Intensivmedizin
 Kepler Universitätsklinikum Med
 Campus III
 A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9
 E-Mail: barbara.wichert-schmitt@kepleruniklinikum.at



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

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



Meine Wahl für ältere nvVHF-Patienten



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

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

Wie ein Antidiabetikum die Herzinsuffizienz-Leitlinien veränderte

C. Österreicher

■ EMPA-REG OUTCOME®-Studie, Empagliflozin (Abb. 1)

Im Rahmen der EMPA-REG OUTCOME®-Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass die Behandlung von Erwachsenen mit einem Diabetes mellitus Typ-2 (DMT2) mit einem SGLT2i nicht nur zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage, sondern auch zu einer Reduktion des kardiovaskulären (CV) Mortalitätsrisikos führt [1]. Primärer Endpunkt der EMPA-REG OUTCOME®-Studie war eine Kombination der Ereignisse Herz-

tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall (3-Punkt-MACE, „major adverse cardiovascular events“) bei Patienten mit einem DMT2 und CV-Vorerkrankung, die über einen medianen Zeitraum von 3,2 Jahren beobachtet wurden. Die Inzidenzrate für den kombinierten Endpunkt war signifikant niedriger im Empagliflozin-Arm (10,5 % vs. 12,1 %). Entscheidend dafür war vor allem eine Reduktion der CV-Mortalität um 38 %. Eine Behandlung mit Empagliflozin reduzierte auch das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz (HHI) um 35 % ($p < 0,001$) [2].

■ Anpassung der Diabetes-Leitlinien

Es folgten eine Reihe von weiteren „CV outcome trials“ (CVOTs) für verschiedene SGLT2i. Das CANVAS-Programm, die DECLARE-TIMI 58- und VERTIS-CV-Studien untersuchten die Auswirkungen einer Therapie mit Canagliflozin, Dapagliflozin bzw. Ertugliflozin auf diverse CV-Ereignisse bei Patienten mit DMT2 [3–5].

Eine Meta-Analyse dieser Studien kam zu dem Schluss, dass SGLT2i das Risiko für eine HHI um 30–35 % im Vergleich zu Placebo reduzieren [6]. Basierend auf diesen Ergebnissen empfehlen die Leitlinien der europäischen und amerikanischen Diabetes-Fachgesellschaften die Gabe eines SGLT2i bei Patienten mit DMT2 und einer bestehenden Herzinsuffizienz zusätzlich zur Therapie mit Metformin [7, 8].

Ca. ein Drittel aller Patienten mit einem DMT2 weist eine CV-Erkrankung auf [9]. Bei diesen Patienten empfehlen die ESC/EASD-Leitlinien zu Diabetes, Prädiabetes und CV-Erkrankung Empagliflozin als einzigen SGLT2i zur Senkung des Mortalitätsrisikos (1B-Empfehlung) [10]. CV-Erkrankungen, insbesondere die ischämische Kardiomyopathie und eine Herzinsuffizienz, sind für 52 % bis 80 % der Todesfälle bei Patienten mit einem DMT2 verantwortlich [11, 12].

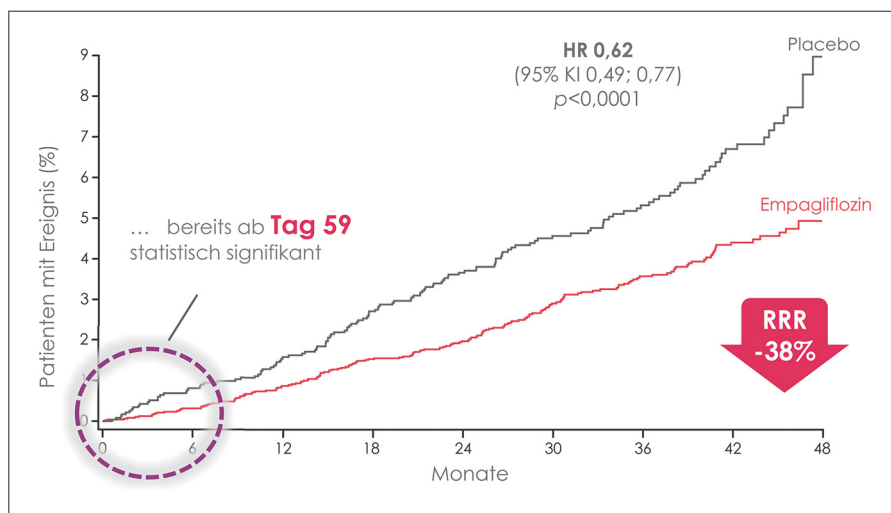


Abbildung 1: EMPA REG OUTCOME® – Kardiovaskulärer Tod: Signifikante Reduktion – früher Benefit bei DMT2 und kardiovaskulärer Vorerkrankung. © Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG.

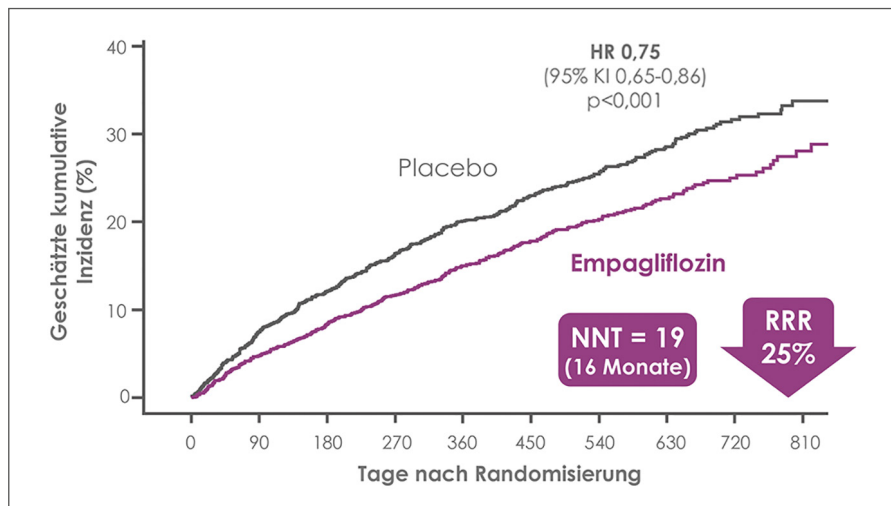


Abbildung 2: EMPEROR-Reduced – Kombination aus CV-Tod oder HHI: signifikante Reduktion und NNT von 19 bei Patienten mit HFrEF. © Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG.

■ EMPEROR-Reduced: Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei Patienten mit HFrEF (Ejektionsfraktion, EF ≤ 40 %) mit und ohne Typ-2-Diabetes (Abb. 2)

Primärer Endpunkt der EMPEROR-Reduced-Studie war die Kombination aus CV-Tod oder HHI. Erste und wiederkehrende HHI und Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate waren sekundäre Endpunkte dieser Studie [13]. Eine Behandlung mit Empagliflozin reduzierte den primä-

ren, kombinierten Endpunkt um 25 % (RRR). Eine „Time to benefit“-Analyse zeigte, dass bereits nach 12 Tagen eine signifikante Risikoreduktion für Auftreten eines CV-Todes oder einer HHI gegeben ist. Die Anzahl an Patienten („number needed to treat“, NNT), die behandelt werden müssen, um einen CV-Todesfall bzw. eine HHI zu vermeiden, beträgt 19 über 16 Monate.

Mit der DAPA-HF-Studie liegt auch eine weitere Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines SGLT2i (Dapagliflozin) bei der Behandlung einer HFrEF vor [14].

Eine Meta-Analyse der DAPA-HF und EMPEROR-Reduced-Studien kommt zu dem Schluss, dass eine Therapie mit einem der beiden genannten SGLT2i Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz reduziert und die Mortalität unabhängig vom Vorliegen eines DM senkt [15].

■ ESC-Leitlinien 2021: IA-Empfehlung für SGLT2i bei HFrEF

Die Ergebnisse dieser Studien haben mittlerweile auch Eingang in die aktualisierten Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society for Cardiology, ESC) gefunden. Diese sprechen eine Klasse-IA-Empfehlung für Empagliflozin und Dapagliflozin bei der Behandlung einer HFrEF, unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes, aus [16].

In diesem Sinne werden beide Substanzen als Erstlinien-Therapie, auf einer

Stufe mit Betablockern, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, ACE-Hemmern bzw. Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten, bei Patienten mit HFrEF empfohlen, um das Risiko von HHI und Tod zu reduzieren [16].

Rosano und Kollegen haben basierend auf den aktuellen Leitlinien 9 Patientenprofile charakterisiert, die eine Priorisierung einzelner Substanzklassen bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz unter bestimmten medizinischen Konstellationen im klinischen Alltag erleichtern soll. Das Konsortium kam zu dem Schluss, dass SGLT2i basierend auf ihrem guten Nebenwirkungsprofil (geringes Risiko für Blutdruckabfall, kein Risiko für Hyperkaliämie) bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz unabhängig von potentiellen Komorbiditäten (z. B. DMT2, chronische Nierenerkrankung) angewendet werden sollten [17].

Literatur:

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
2. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526–34.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
5. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–35.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–9.
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the

American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 2018; 41: 2669–701.

8. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 2020; 43: 487–93.

9. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83.

10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.

11. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): S14–21.

12. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study. *Stroke* 2007; 38: 1739–43.

13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.

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

15. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819–29.

16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; ehab368.

17. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 872–81.

Autor: PD Dr. Christoph Österreicher

Korrespondenzadresse:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH
& Co KG

A-1121 Wien, Dr. Boehringer-Gasse 5–11

E-Mail:

info.vie@boehringer-ingelheim.com

CandAm® – Die Nummer 1 in Österreich*

CandAm® ist die meistverordnete duale Sartan-Kombination in Österreich!*

Die Fixkombination enthält die beiden Wirkstoffe Candesartan und Amlodipin und steht Ihnen in 3 Wirkstärken zur Verfügung, die frei aus der Grünen Box verordenbar sind:

- CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln
- CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln
- CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln

Alle Dosisstärken sind in praktischen **30-Stück-Packungen** erhältlich. Diese decken den ganzen Monatsbedarf der Patienten.

Angewendet wird CandAm® bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie**.

Die empfohlene Dosierung von CandAm® beträgt eine Hartkapsel täglich [1]. Das erleichtert Ihren Patientinnen und Patienten die tägliche Einnahme.

In den aktuell gültigen **ESC-Guidelines** zur Behandlung der Hypertonie werden Fixkombinationen empfohlen, weil dadurch das Therapieschema vereinfacht und die Therapieadhärenz erhöht werden kann [2].

Mit dem Kombinationspräparat **CandAm® vom heimischen Anbieter Genericon** therapieren Sie somit leitliniengerecht mit bewährten Wirkstoffen in höchster Arzneimittelqualität.



Entscheiden auch Sie sich für Genericon, den Kombinationsexperten, denn das bedeutet für Ihre Patienten eine leitliniengerechte und preiswerte Hypertonie-Therapie!

Literatur:

1. Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 12/2021.
2. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

E-Mail: genericon@genericon.at

*Vergleich aller Zweifachkombinationen mit einem Angiotensin-II-Antagonisten (Sartan) am österreichischen Markt, laut Insight Health, MAT 2021.11, Absatz (EH).

**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. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 12/2021.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

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.

2022_01_CandAm_JfK_01_01

ESC-Herzinsuffizienz-Guidelines 2021: Aufwertung für Eisen-Carboxymaltose bei Herz- insuffizienz und Eisenmangel

Die ESC-Guidelines für Herzinsuffizienz (HI) 2021 wurden vor Kurzem publiziert [1]. Basierend auf jüngster Evidenz wurde der Stellenwert der Diagnostik und der Therapie des Eisenmangels in der HI mit Ferinject® (Eisen-Carboxymaltose) deutlich aufgewertet.

Auszüge aus den Neuerungen, die den klinischen Alltag betreffen:

- Alle Patienten mit HI sollten in regelmäßigen Abständen auf Anämie und Eisenmangel gescreent werden: Blutbild, Serum-Ferritin und Transferrinsättigung (TSAT) (Empfehlungsgrad 1 C).
- IV-Eisen-Carboxymaltose sollte bei symptomatischen HI-Patienten in

Betracht gezogen werden, die kürzlich wegen HI hospitalisiert wurden, eine LVEF < 50 % und einen Eisenmangel (Serum-Ferritin < 100 ng/mL oder Serum-Ferritin 100–299 ng/mL und TSAT < 20 %) aufweisen, um das Risiko einer Re-Hospitalisierung zu reduzieren (Empfehlungsgrad IIa B).

- Vor und kurz nach der Spitalsentlassung nach akuter Herzinsuffizienz: Eisen-Carboxymaltose sollte bei Eisenmangel in Erwägung gezogen werden, um Symptome zu verbessern und Re-Hospitalisierungen zu reduzieren (Empfehlungsgrad IIa B).

Damit ist Eisenmangel in der HI von einer Komorbidität zu einem zentralen

Aspekt aufgerückt und Ferinject® zu einer wesentlichen Säule in der Behandlung der HI mit Eisenmangel geworden.

Die Guidelines in vollem Umfang sind auf der Website der European Society of Cardiology abrufbar:

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>

Literatur:

1. McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599–726.

Weitere Informationen:

Dr. Richard Voith

Vifor Pharma Österreich GmbH

A-1140 Wien, Linzer Straße 221

E-Mail: richard.voith@viforpharma.com

AT-FCM-2100094

Medizintechnik

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



Ausführliche Informationen erhalten Sie unter boso.at

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

Korporative Mitglieder OGIM

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

Trimetazidin (Vastarel®) Mehr Energie fürs Herz*

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

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

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

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



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

Zahlreiche Studien bestätigen die klinische Wirksamkeit

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

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

Angina-pectoris-Episoden ($p < 0,001$) und eine Steigerung der Belastungsfähigkeit gegenüber Baseline ($p < 0,01$) 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: 02.2021
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 59

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GesmbH
Mag. Thomas Neuwirth
A-1110 Wien, Haidestraße 4
E-Mail: thomas.neuwirth@sanova.at

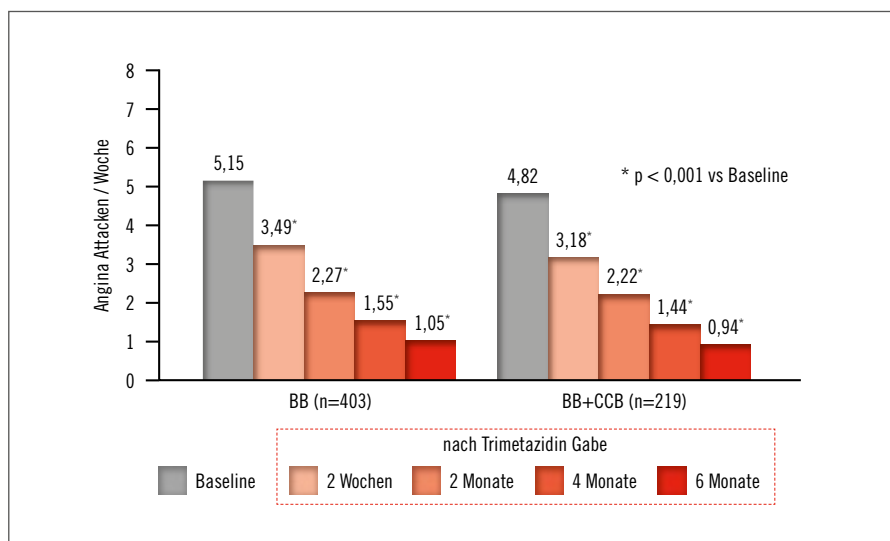


Abbildung 2: Effiziente Reduktion der Angina-Attacken durch Trimetazidin in Kombination mit BB (Betablocker) bzw. BB + CCB (Kalziumkanalblocker). Mod. nach [8].

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

Nach einer dekompensierten Herzinsuffizienz

Kraftvolle Stabilisierung. Wenn Ihre PatientInnen diese am meisten benötigen.

Neu

Verquvo® reduziert nachweislich das kombinierte Risiko für kardiovaskulären Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung bei PatientInnen mit HFrEF nach einer Dekompensation¹

Eine Dekompensation wird definiert als eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder ambulante intravenöse Diuretika-Gabe.^{2,3}

INDIKATION

Verquvo® wird zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen PatientInnen mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.



UNMET NEED

QR-Code scannen für weitere Informationen.



ESC HF Update

QR-Code scannen für weitere Informationen.

CV = cardiovascular; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; IV = intravenous.

¹Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883 – 1893. ²Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935 – 944. ³Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):252 – 259.
Fachkurzinformation siehe Seite 61

Typ-2-Diabetes/Semaglutid s.c. (Ozempic®) Metabolische Potenz, kardiovaskulärer Schutz

Semaglutid s.c. hat sich als Antidiabetikum mit hoher HbA_{1c}- und gewichtsenkender Wirksamkeit bewährt und kann auf beeindruckende kardiovaskuläre Outcome-Daten verweisen.

Kardiovaskuläre (KV) Erkrankungen, und unter diesen vor allem atherosklerotisch bedingte KV-Erkrankungen (ASCVD), sind die dominante Todesursache bei Typ-2-Diabetes (T2D) [1]. Kardiovaskuläre Outcome-Studien (CVOT) haben deutlich gemacht, dass der GLP1-Rezeptoragonist (GLP1-RA) Semaglutid s.c. und andere Antidiabetika in der Lage sind, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder KV-Tod (kombinierter MACE-Endpunkt) zu reduzieren. Dies gilt nach den Ergebnissen der Outcome-Studien additiv zu den etablierten kardiovaskulären Interventionen wie Blutdruck- und Lipidsenkung [2].

In SUSTAIN 6 reduzierte Semaglutid s.c. den primären MACE-Endpunkt im Vergleich zur Kontrollgruppe um 26 %. Im Kontext atherosklerotischer Komplikationen war die im Klassenvergleich besonders stark ausgeprägte Reduktion von nicht-tödlichen Schlaganfällen (–39 %) bemerkenswert [3].

Bestätigt werden die Ergebnisse durch eine Meta-Analyse der bisherigen CVOT mit GLP1-RA (8 Studien; ca. 60.000 Teilnehmer), die signifikante Reduktionen von MACE-Ereignissen (–14 %), Myokardinfarkten (fatal/nicht-fatal: –10 %), Schlaganfällen (fatal/nicht-fatal: –17 %) und Gesamtmortalität (–12 %) ergab; signifikant war auch die Reduktion von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (–11 %) [2] – ein Therapieeffekt, der bisher vor allem SGLT2-Hemmern zugeschrieben wurde [4, 5].

Fachgesellschaften empfehlen übereinstimmend, bei T2D und hohem kardiovaskulärem oder renalem Ausgangsrisiko Antidiabetika mit positiver CVOT-Evidenz zu bevorzugen [4–6]. Bei Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung gilt dies in erster Linie für SGLT2-Hemmer. Bei ASCVD

oder hohem ASCVD-Risiko ist die Evidenz für den Einsatz von GLP1-RA am stärksten [4, 7].

Mechanismen der KV-Protektion

Neben den positiven CVOT-Ergebnissen sprechen für GLP1-RA außerdem multiple antiinflammatorische, antioxidative und antifibrotische Effekte, welche die Gefäßfunktion günstig beeinflussen und der Atherosklerose entgegenwirken [8]. Für Semaglutid zeigen Studien eine stärkere Reduktion von hochsensitivem C-reaktiven Protein (hsCRP) im Vergleich zu Placebo, Exenatid ER und Empagliflozin [9]. Dies ist von Bedeutung, weil CRP als bedeutender Risikofaktor für das Auftreten von KV-Ereignissen etabliert ist und der hsCRP-Spiegel mit der Prävalenz von koronaren Herzerkrankungen korreliert [6, 10]. Darüber hinaus können GLP1-RA u. a. die Infarktgröße [11] und ebenso die epikardiale Fettmenge, die als Risikofaktor für KV-Ereignisse gilt, reduzieren [12]. Weiters können sie dem Umbau von epikardialen braunem Fett in metabolisch ungünstiges weißes Fett entgegenwirken [13]. Auch die in der Meta-Analyse der GLP1-RA-CVOT gefundenen günstigen Effekte auf die Herzinsuffizienz erklären die Autoren primär mit der Verbesserung der Inflammation und der Reduktion atherosklerotischer Ereignisse, die das Herz schädigen [2].

Hohe Potenz im Klassenvergleich

Im direkten Vergleich mit anderen GLP1-RA überzeugt Semaglutid s.c. mit besonders starken Effekten auf HbA_{1c} und Körpergewicht: Im SUSTAIN-Studienprogramm erreichte Semaglutid s.c. in der Dosierung von 1,0 mg eine HbA_{1c}-Verbesserung im Ausmaß von 1,5–1,8 Prozentpunkten. Das HbA_{1c}-Ziel von < 7,0 % bzw. ≤ 6,5 % erreichen Patienten mit Semaglutid signifikant häufiger als mit Exenatid ER, Dulaglutid oder Lira-

glutid. Ebenso war die Gewichtsabnahme unter Semaglutid stärker ausgeprägt [14–16].

Literatur:

1. Einarson TR, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83.
2. Sattar N, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653–62.
3. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
4. Buse JB, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–8.
5. Österreichische Diabetes Gesellschaft 2021. ÖDG LEITLINIEN. Leitlinien – Updates 2021. www.oedg.at/oedg_leitlinien.html (zuletzt gesehen 21.01.2022)
6. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–23.
7. Hupfeld C, et al. Navigating the „MACE“ in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits versus heart failure benefits. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1780–9.
8. Dandona P, et al. Incretins: Beyond type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 (Suppl 1): 59–67.
9. Rosenstock J, et al. Semaglutide reduces high-sensitivity CRP levels across different treatment formulations: Exploratory analyses of SUSTAIN 3 and PIONEER 1, 2 and 5 trials. *JACC* 2021; 77 (Suppl 1): Abstr 1607.
10. Alber HF, et al. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 372–80.
11. Gilett JP, et al. Glucagon-like peptide-1: A promising agent for cardioprotection during myocardial ischemia. *JACC Basic Transl Sci* 2016; 1: 267–76.
12. Iacobellis G, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity* 2017; 25: 311–6.
13. Aldiss P, et al. Browning the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2017; 228: 265–74.
14. Goldenberg RM, et al. Semaglutide: Review and place in therapy for adults with type 2 diabetes. *J Diabetes* 2019; 43: 136–45.
15. Pratley RE, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275–86.
16. Capehorn MS, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46: 100–9.

Autor: Dr. Albert Brugger

Fachkurzinformation siehe Inserat auf der 4. Umschlagseite

Weitere Informationen:

Novo Nordisk Pharma GmbH
DC Tower
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 7
<https://www.novonordisk.at>

Quelle: Der Beitrag basiert auf Vorträgen von T. C. Wascher, H. Alber und H. Brath im Rahmen des Symposiums „GLP-1 Therapie 2.0 – gezielte Wirkung auf HbA_{1c} und Gewicht“. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft 2021, 18.11.2021, Salzburg.

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 und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 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:** November 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.**

Veltassa 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Veltassa 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Veltassa 25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Zusammensetzung: Jeder Beutel enthält 8,4 g / 16,8 g oder 25,2 g Patiromer (als Patiromer Sorbitex Calcium). **Anwendungsgebiete:** Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkalämie bei Erwachsenen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Arzneimittel zur Behandlung von Hyperkalämie und Hyperphosphatämie. ATC-Code: V03AE09. **Inhaber der Zulassung:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 100–101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** August 2017.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Praluent® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie* Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden 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.**

BEZEICHNUNG: Vastarel 35 mg - Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE: Tabletten-Kern:** Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, **Tabletten-Überzug:** Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. **Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:** Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [3060] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GENESENDE:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **WARNHINWEISE:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **Athleten:** Dieses Arzneimittel enthält einen Wirkstoff, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann. **WECHSELWIRKUNGEN: SCHWANGERSCHAFT:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT: AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN: Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-Legs-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-austria@servier.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand Februar 2021

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. 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:* Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 20 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat:* Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 30 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat:* Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 40 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat:* Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 50 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat:* Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:* 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 fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Kapselinhalt: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwächst), Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Kapselinhalt: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwächst), 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 (CrCl < 30 ml/min) bei erwachsenen Patienten – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-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 – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu 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

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium in 50 ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat (E262), Essigsäure (E260, zur pH-Anpassung), Sorbitol (E420), Polysorbitat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Juli 2020

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 ≥ 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 Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 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

Verquvo 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Filmtabletten

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: **Wirkstoff:** 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Vericiguat. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Filmtablette enthält 58,14 mg / 55,59 mg / 111,15 mg Lactose (als Monohydrat). **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose 2910, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat. **Filmüberzug:** Hypromellose 2910, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172) (nur Verquvo 5 mg), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur Verquvo 10 mg). **Anwendungsgebiet:** Verquvo wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine iv.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Herztherapie, andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, ATC-Code: C01DX22. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung anderer Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) wie z. B. Riociguat. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. **Stand der Information:** 07/2021 MA-M_VER-AT-0029-1-07.2021

Nilemdo 180 mg Filmtabletten

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure. Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 180 mg Filmtablette enthält 28,5 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX15. **Anwendungsgebiete:** Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: In Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6). Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). **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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Oktober 2021. 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; info@daiichi-sankyo.at

Nustendi 180 mg / 10 mg Filmtabletten

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedoinsäure und 10 mg Ezetimib. Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede 180 mg/10 mg Filmtablette enthält 71,6 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumdodecylsulfat (E 487), Povidon (K30) (E 1201). **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat (E 487), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA10. **Anwendungsgebiete:** Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4), als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können, bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6); Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Nustendi zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert; wenn Nustendi gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die jeweilige Statin-Therapie heranzuziehen. **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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Oktober 2021. 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; info@daiichi-sankyo.at

1x pro Woche

Ozempic®: DREIFACH ÜBERLEGEN



ÜBERLEGENE
Reduktion von HbA_{1c}^{1#}



ÜBERLEGENE
Reduktion von Gewicht^{1#}



STEUERBAR^{*2-4}

**basierend auf
KARDIOVASKULÄREM SCHUTZ⁵**

Referenzen:

[#] vs. Dulaglutid

[#] vs. Vergleichssubstanzen (Dulaglutid, Canagliflozin, Sitagliptin, Insulin Glargin, Exenatid ER, Liraglutid) und Placebo im klinischen Entwicklungsprogramm (SUSTAIN 1–5 und 7–10)

1. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275–286 2. Ozempic® Fachinformation, aktueller Stand 3. Trulicity® Fachinformation, abgerufen 05/2021 4. Erstattungskodex der Österreichischen Sozialversicherung (EKO), abgerufen 05/2021, nur die höchste Dosierung von Dulaglutid (1,5mg) ist erstattet 5. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844 **Einzelheiten zur Studie:** SUSTAIN 6 war eine 104-wöchige, multizentrische, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, die bei 3.297 Menschen mit Typ 2 Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko die Auswirkung von Semaglutid im Vergleich zu Placebo, beides als Ergänzung zu einer Standardtherapie (bestehend aus Lebensstiländerung, blutzuckersenkend und kardiovaskulär wirkenden Substanzen), auf den primären kombinierten Endpunkt (erstes Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall) untersuchte. Im primären kombinierten Endpunkt zeigte sich eine Reduktion um 26 %. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie, nicht als Überlegenheitsstudie gepowert, somit war die Überlegenheitsprüfung nicht präspezifiziert.

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 1 mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 2 mg Injektionslösung im Fertigpen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,25 mg Semaglutid in 0,19 ml Lösung. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,5 mg Semaglutid in 0,37 ml Lösung. Ozempic® 1 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 1 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung. Ozempic® 2 mg Injektionslösung: 1 ml Lösung enthält 2,68 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 8 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 2 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung. *Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae* Zellen. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: • als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist, • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ06. Inhaber der Zulassung: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 01/2022 ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

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

Ozempic® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2021 © Novo Nordisk Austria.



Novo Nordisk Pharma GmbH DC Tower Donau-City-Straße 7 1220 Wien Tel.: 01/405 15 01-0
Fax: 01/408 32 04 kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009 www.novonordisk.at

1x pro Woche
OZEMPIC®
Semaglutid Injektion