

Journal für Kardio

Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für



Praluent®
Alirocumab

Erstverordnung jetzt auch durch kardiologische
und neurologische Abteilungen

MACHEN SIE PRALUENT® ZU IHRER WAHL

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit **monatlicher**
Dosierung in **einem Fertigpen**

NEU#

Praluent® 300 mg

EINFACH

- Leichte Handhabung¹
- Kein Aktivierungsknopf¹

PRAKTISCH

- Nur eine Injektion pro Monat
- Injektionszeit ≤ 20 Sekunden¹

EFFEKTIV

- LDL-C-Senkung um 66 %¹
- Signifikante Reduktion von MACE²
- Einziger PCSK-9 Hemmer, der mit einer Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert ist^{3,4}

JETZT ERSTATTET⁵

sanofi



**Zentren für die Erstverordnung
von PRALUENT®**

**Erstattungskriterien finden Sie auf
www.erstattungskodex.at**



**Formular zur Erstverordnung
von PRALUENT®**



Siehe Praluent® FKI auf Seite 40. Praluent® Fachinformation, Stand 12/2022.

- ♥ Subkutane Injektion von 300mg alle vier Wochen (monatlich);
- ° Es wurde auch eine nur nominal statistische signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei hierarchischer Testung beobachtet (HR 0.85; 95 %-KI: 0.73-0.98, p = 0.026);³
- § Erstattungskodex der österreichischen Sozialversicherung, Stand 01.02.2023, gilt für die 300 mg, 150 mg und 75 mg Fertigpens.

HR = Hazard Ratio; **KI** = Konfidenzintervall; **LDL-C** = Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte; **MACE** = schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; **PCSK9** = Proprotein-Konvertase Subtilisin Kexin Typ 9.

1. Frias JP et al. Clinical Therapeutics 2020;42(1):94-107.e5;
2. Schwartz GG et al. N Engl J Med 2018;379(22):2097-107;
3. Praluent® Fachinformation, Stand 12/2022;
4. Steg PG et al. Circulation 2019;140(2):103-12.

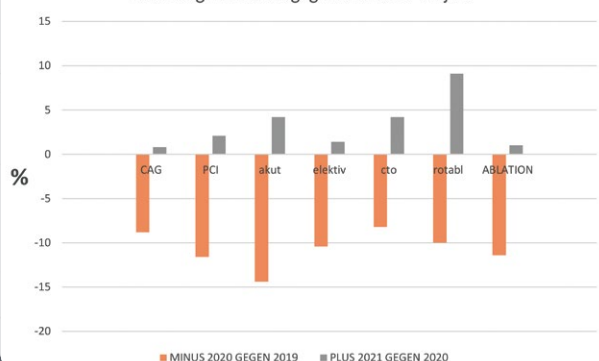
Sanofi-Aventis GmbH, Wienerbergstraße 11,
Turm A, 29. OG, A-1100 Wien

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Änderung in Prozent gegenüber dem Vorjahr



Positionspapier: Leitfaden zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz: Wer macht was und wann?

S. Holak, M. Gwechenberger, C. Dachs, S. Rabady, R. Berent, A. Rab, R. Berger, H. Arfsten, M. Huelsmann, D. Moertl, C. Adlbrecht

Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion – Update 2022

M. Gerges, D. Bonderman

Eisentherapie bei Herzinsuffizienz nach Leitlinien – Update 2022

M. Gerges, D. Bonderman



GLP-1-RA im kardiometabolischen Kontinuum

J. C. Wolf, A. Zirlik, H. Sourij, D. Bonderman, A. Niessner, J. Auer, K. Huber

RUBRIKEN

EKG-Beispiel

Aktuelles

Kongressbericht



ACVC

Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds

Indexed in EMBASE

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



www.kup.at/kardiologie



LISINOPRIL

Die komplette Palette von Genericon



Lisinopril Genericon®

5 mg | 10 mg | 20 mg Tbl.

Lisinocomp® Genericon

20 mg/25 mg | mite 20 mg/12,5 mg | semi 10 mg/12,5 mg Tbl.

LisAm®

10 mg/5 mg | 20 mg/5 mg | 20 mg/10 mg Tbl.



GENERICON

5 Brief des Herausgebers

K. Huber

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

7 Was ist neu in der interventionellen Kardiologie?

V. Mühlberger

12 Positionspapier: Leitfaden zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz: Wer macht was und wann?

S. Holak, M. Gwechenberger, C. Dachs, S. Rabady, R. Berent, A. Rab, R. Berger, H. Arfst, M. Huelsmann, D. Moertl, C. Adlbrecht

18 Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion – Update 2022

M. Gerges, D. Bonderman

24 Eisentherapie bei Herzinsuffizienz nach Leitlinien – Update 2022

M. Gerges, D. Bonderman

30 GLP-1-RA im kardiometabolischen Kontinuum

J. C. Wolf, A. Zirlik, H. Sourij, D. Bonderman, A. Niessner, J. Auer, K. Huber



Titelbild: Änderung in der Häufigkeit der Anwendungen ausgewählter Parameter in Prozent gegenüber dem jeweiligen Vorjahr in n = 11 von 33 österreichischen Zentren. Meldungen bis Mai 2022 ([20]; ANCALAR-Studiengruppe). Aus V. Mühlberger, Editorial-Serie: Was ist neu in der interventionellen Kardiologie? Abb. 1, S. 9.

Hintergrundbild: CRT-Stimulation Synch AV (QRS 100 ms). Aus M. Nürnberg, EKG-Beispiel: Breitkomplex-tachykardie und Synkope, J Kardiologie 2022; 29 (5–6): 172–4, Abb. 3, S. 173.

Rubriken

EKG-Beispiel

36 Ist eine Beurteilung der ST-Strecke bei einem Schrittmacher-EKG möglich?

M. Lichtenberger, D. Burkart-Küttner

Aktuelles

41 Seltene restriktive Kardiomyopathien

J. Auer

Kongressbericht

44 Cangrelor: Unmittelbare Plättchenhemmung vermindert ischämische Ereignisse nach PCI

S. Fisch

Impressum

Herausgeber/Chief Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie mit Ambulanz

Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Ottakring A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@gesundheitsverbund.at

Co-Herausgeber/Co-Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer

Innere Medizin 1 mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation A.ö. Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: johann.auer@khbr.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10

Internet: www.kup.at/kardiologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,

Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei

und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Jardiance®
(Empagliflozin)



Inkl. HFpEF^{1,3}

HERZINSUFFIZIENZ THERAPIEREN WIE NIE ZUVOR

Die EINZIGE erstattete **Therapie**
mit belegter Risikoreduktion
unabhängig von der LVEF^{#*1-3}



mit 1. September
2022



Fachkurzinformation siehe Seite 23

1. JARDIANCE® 10mg: Erstattungskodex, Stand September 2022; 2. Packer M, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. EMPEROR-Reduced Ergebnisse und Supplementary Appendix; 3. Anker S, et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. EMPEROR-Preserved Ergebnisse und Supplementary Appendix; * Belegt bedeutet, dass der primäre Endpunkt in der klinischen Studie erreicht wurde; * symptomatische, chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II und größer), unabhängig von der LVEF; HI, Herzinsuffizienz; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

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, Pyhrn-Eisenwurzen Klinikum, Steyr (Echokardiographie aktuell)

OA Dr. Franz Glaser, Universitätsklinikum Krems (EKG)

OA Dr. Stefan Harb, Abteilung für Kardiologie, Universitätsherzzentrum Graz (OCT-Corner)

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 2023/2024:

PD Dr. Christopher Adlbrecht, Wien

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

Ap. Prof. PD Dr. Konstantin Krychtiuk, PhD, Medizinische Universität Wien und Duke University, Durham, USA

ÖÄ Dr. Evelyn Kunschitz, Hanusch-Krankenhaus Wien

Univ.-Prof. Dr. Heinrich Mächler, 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

DeptL. Dr. Wolfgang Weihs, LKH Graz II, Standort West

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

Wissenschaftlicher Beirat/Scientific Board 2023/2024:

H. Alber, A

A. Bauer, A

H. Baumgartner, D

R. Berger, A

R. Binder, A

D. Bonderman, A

H. Darius, D

G. Delle-Karth, A

H. Drexel, A

J. Falkensammer, 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

G. Klug, 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

G. Schernthaner, A

H. Schühlen, D

J. Sipötz, A

C. Steinwender, A

F. W. Verheugt, NL

F. Weidinger, A

D. Zimpfer, A

A. Zirlik, A

Brief des Herausgebers

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Ausgabe 1–2/2023 des JOURNALES widmet sich vorwiegend Themen zur Herzinsuffizienz und zwar mittels eines Positionspapiers zur Verbesserung der Schnittstellenproblematik zwischen Spitalsexperten und der Niederlassung (S. Holak, Tulln, et al.), einem Update zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Linksventrikelfunktion (HFpEF), sowie zur Bedeutung der Eisentherapie bei Herzinsuffizienz (in beiden Fällen von M. Gerges und D. Bondermann, Wien).

Eine Übersicht befasst sich mit Glukagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten im kardiometabolischen Kontinuum (J. C. Wolf, Wien, et al.)

Weiters wurden seltene restriktive Kardiomyopathien in einem sehr gelungenen Übersichtsartikel zusammengefasst (J. Auer, Braunau).

Das Editorial befasst sich mit den jüngst vorgestellten Studien zur interventionellen Kardiologie (V. Mühlberger, Innsbruck, für die ANCALAR-Studiengruppe).

Interessante Themen aus den Rubriken ergänzen diese Ausgabe in bewährter Weise.

Ich hoffe, Sie mit dieser ersten Ausgabe des JOURNALES 2023 wieder mit wichtigen Inhalten überzeugen zu können und verbleibe mit besten Grüßen

Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Offizielles Partnerjournal der ÖKG

Member of the ESC-Editor's Club

In Kooperation mit der ACVC

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Der Verlag dankt den Reviewern 2022:

H. Alber, Klagenfurt

J. Auer, Braunau

D. Bonderman, Wien

H. Darius, Berlin

H. Gabriel, Wien

F. Glaser, Krems

B. Jäger, Wien

H. Pürerfellner, Linz

J. Wojta, Wien

Zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF-Patient:innen*

ELIQUIS®: WEIL MIR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT*,1,2 WICHTIG SIND



FÜR MICH
SELBST

MEINE
MUTTER

MEINEN
MENTOR

MEINE
PATIENT:INNEN

Eliquis®
Apixaban

*Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren bietet ELIQUIS® (Apixaban) eine signifikant überlegene Wirksamkeit und signifikant weniger schwere Blutungen vs. Warfarin.^{1,2}

Literaturangaben: 1. Granger CB, et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. 2. ELIQUIS® Fachinformation, aktueller Stand.

Abkürzungen: VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, VTE – Venöse Thromboembolie;

In klinischen Studien zu VHF und VTE häufig (≥ 1/100 - < 1/10) beobachtete Nebenwirkungen unter Apixaban waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome (vollständige Auflistung der bekannten Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8. der aktuellen Fachinformation).

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - akute, klinisch relevante Blutung. - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. - Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. - Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Stand: 08/2022. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2200075, 09/2022) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0870/09.2022)



Bristol Myers Squibb™



Aktuelle Studien vorgestellt durch das Editorial-Board

Was ist neu in der interventionellen Kardiologie?

V. Mühlberger

für die ANCALAR-Studiengruppe*

Seit dem Höhepunkt der COVID-Pandemie ist eine gewisse Entspannung im Herzkatheterismus eingetreten. Das betrifft vor allem die klinische Situation. In der Wissenschaft, wo Studien meist über viele Jahre gehen, ist „*The FRAME-AMI trial*“ ein Beispiel dafür, wie versucht wurde, vordefinierte Studien nicht zu unterbrechen, wie aber dann Nachteile infolge der Pandemie in Kauf genommen werden mussten.

Bei der **primären perkutanen koronaren Intervention (PPCI)** im akuten Koronarsyndrom (ACS) beschäftigten sich Studien mit der Frage, wie man die schuldige („culprit lesion“) von einer nichtschuldigen Läsion („nonculprit lesion“) unterscheiden kann. Liegt im klinisch akuten Fall (Symptome, Labor, EKG) nur eine einzige Stenose vor, ist die „culprit lesion“ schnell erkannt. Bei zwei Stenosen, wenn sie gegenüberliegend sind, lässt sich im Infarkt-EKG die schuldige Seite identifizieren. Ab drei Gefäßen oder bei hintereinandergeschalteten Stenosen wird es schwieriger (z. B. senkt die dorsal an der wahren Hinterwand gelegene Arteria circumflexa im Infarkt-EKG die ST-Strecke in V_1 – V_3 und hebt diese in V_7 – V_9). Der intervenierende Arzt und sein Patient haben in dieser Situation wenig Gelegenheit zum Gespräch. Es ist auch eine individuelle Entscheidung, ob man gleich alles – „in einem Aufwaschen“ – behoben haben will (und dafür gewisse Imponderabilien einzugehen bereit ist) oder lieber fraktioniert vorgeht. Dass hier die Gesundheitsökonomie auch eine Rolle spielt, soll nicht verschwiegen bleiben.

Ein Quantifizieren der nichtschuldigen Läsionen erleichtert die Entscheidungen bei der Intervention. Traditionell erfolgt dies mittels „eyeballing“, also visuellem Abschätzen des Angiographie-Bildes. Zusätzlich hilft die Messung der Stenosebedingten Abnahme der Flussgeschwindigkeit („fractional flow reserve“, FFR; eigentlich eine Druckmessung) zur Quantifizierung des Schweregrades einer Läsion. **FRAME-AMI-Trial** (FFR) vs. Angiography-guided PCI in AMI with multivessel disease [1] beantwortet die Frage, wie man im akuten Fall Läsionen quantifiziert. Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung im akuten Infarkt zeigte sich mittels FFR-geführter PCI ($n = 284$) ein Vorteil gegenüber Angiographie-geführter PCI ($n = 278$) für einen kombinierten Endpunkt. Man verbrauchte auch eine geringere Anzahl an Stents. Ein Nachteil dieser Studie war der frühe Abbruch infolge der COVID-Pandemie und damit die zu geringe statistische Power: Hazard Ratio 0,44 CI (95,3%-CI, 0,23–0,84), $p = 0,013$.

Bisher hatte die FFR-geführte PCI im Vergleich zu der Angiographie-geführten PCI keinen Vorteil gezeigt, beispielsweise im **COMPLETE-Trial** [2], im **FLOWER-MI-Trial** [3] oder in früheren Studien [4]. Auch aufgrund der Mehrkosten wurde die FFR-geführte PCI in diesen Fällen herabgestuft und für die Angiographie-geführte PCI eine künftige Klasse-I-Indi-

kation empfohlen [4]. Eine routinemäßige Revaskularisation auch der nichtschuldigen Läsionen noch vor Entlassung eines Akutpatienten in Betracht zu ziehen, ist bisher bei STEMI-Patienten eine Klasse IIa-Level-A-Indikation in den Guidelines, also durch große relevante Studien abgesichert. Offene Fragen waren, welcher Test (Angiographie oder FFR?) und welcher Zeitpunkt ideal wären. Eine Rückkehr zur FFR-geführten Entscheidungsfindung wurde abgelehnt [4]. Noch besser schnitt bislang nur die Bypass-Chirurgie ab, allerdings bei chronischer Dreigefäßerkrankung und komplexer Koronaranatomie, also nicht im akuten Setting. Laut „Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FRAME 3)“ bleibt die Bypass-Chirurgie überlegen gegenüber einer PCI, selbst wenn diese FFR-geführt wird. Künftig wird als weiteres Kriterium für eine Intervention diskutiert, die Messung der Plaque-Verletzlichkeit (Plaque-Vulnerability) heranzuziehen [4].

In der **COMPLETE-Studie** [2] („Complete Revascularization) with Multivessel PCI for Myocardial Infarction“) war bei $n = 4041$ randomisierten Fällen nach drei Jahren die komplette Revaskularisation aller angiographisch geeigneten Stenosen, also „in einem Aufwaschen“ noch während des Indexaufenthaltes bei $n = 2016$ Fällen in allen Endpunkten (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämiebedingte Revaskularisation) überlegen gegenüber einer Strategie der verzögerten Revaskularisation weiterer Stenosen zu einem späteren Zeitpunkt ($n = 2025$ Fälle).

Nach gelungener PCI bei Hochrisikopatienten besteht dann die Frage, wie man weiter vorgeht. Die **POST-PCI-Studie** „Routine Functional Testing or Standard Care in High-Risk Patients after PCI“ [5] zeigte in einem randomisierten Verfahren bei $n = 1706$ Patienten, dass Patienten mit einem routinemäßigen Funktionstest kein besseres Outcome aufweisen, verglichen mit einer Standardbetreuung 2 Jahre danach. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird damit gerechnet, dass in Zukunft ein routinemäßiger Funktionstest zur Klasse-III-Empfehlung werden kann, und bei fehlenden klinischen Zeichen oder fehlenden anderen Hinweisen auf Stentversagen solch ein Test in Zukunft sogar abgelehnt werden könnte [6]. Man muss hier erwähnen, dass eine Ergometrie z. B. nach einer PCI auch andere Zwecke erfüllt: Leistungsfähigkeit, Beschwerden im Zusammenhang mit Blutdruckregulation oder mit Rhythmusstörungen sind relevante Fragestellungen für einen Funktionstest. Die niedergelassenen Internisten fordern immer wieder für den Katalog zur Facharztprüfung eine stärkere Bewertung der Ergometrie, als dies intramural üblich ist.

Die Wissenschaft geht in der Reduktion der Indikationen so weit, nach einem Herzstillstand außerhalb eines Krankenhauses und ohne ST-Hebung im EKG nach der Reanimation

keine akute Angiographie mehr zu empfehlen, sondern abzuwarten, bis verzögert oder elektiv eingegriffen werden muss. In der randomisierten **TOMAHAWK-Studie** „Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation“ [7] fand man bei $n = 530$ Patienten keinen Vorteil des sofortigen Vorgehens gegenüber verzögerter Katheterisierung. Man darf erwähnen, dass eine rasche und robuste Gewissheit nach so einem einschneidenden Ereignis für Patienten und Angehörige und auch für zuweisende Ärzte natürlich die Lage entspannt.

In allen Fällen der Intervention erhebt sich die Frage, ob radial („transradial approach“; TRA) oder femoral („transfemoral“ approach; TFA) punktiert werden soll. In einer Meta-Analyse der individuellen Patientendaten (IPD-Analyse) von 7 randomisierten Multicenter-Studien (COLOR, MATRIX, RIFLESTEACS, RIVAL, SAFARISTEMI, SAFE-PCI for Women, STEMIRADIAL) wurden die Mortalität und schwere Blutungskomplikationen bei PCI bei $n = 10.775$ TRA-Fällen gegenüber $n = 10.825$ TFA-Fällen analysiert [8]. TRA führte zu weniger Blutungen und weniger Gefäßkomplikationen gegenüber TFA, deswegen bevorzugen europäische und amerikanische Guidelines, TRA zu empfehlen. Die Behandlungsvorteile von TRA bezüglich Mortalität bleiben in Diskussion, da einige, aber nicht alle Studien die Mortalität senkten. Ärzte mit hoher Expertise in TRA erzielten bessere Ergebnisse bezüglich Mortalität und Blutungen nach 30 Tagen. Die Überlebensvorteile der TRA erklären sich nur teilweise durch die Blutungsreduktion, andere Faktoren müssen hineinspielen. Vorbestehende Anämie verursacht mehr Vorteile in der Mortalität bei TRA, als es die Blutungsreduktion bei TRA tut. All das ergab auch eine Diskussion dieser Studien beim ESC-Kongress in Barcelona [9], die unterstrich: „Es ist besser, wenn die Niere nicht mit dem Katheter passiert wird“ [9]. In der österreichischen Arbeitsgruppe für Interventionelle Kardiologie (AGIK) haben wir vor Jahren festgelegt, dass IMMER ausreichend Ärzte anwesend sein müssen, welche TRA, aber auch noch TFA beherrschen.

Und dann erhebt sich noch die Frage: Wie diagnostiziert man überhaupt eine stabile Angina pectoris? Die **DISCHARGE Clinical-Trials** untersuchten die primäre kardiale Computertomographie (cCT) gegenüber diagnostischer Angiographie als Kriterium bei $n = 3561$ randomisierten Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit für Atherosklerose [10]. Im Follow-up nach 3,5 Jahren war das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse gleich, wenn man zunächst die cCT durchführte, jedoch war das Risiko schwerer prozedurbedingter Nebenwirkungen niedriger, wenn man zunächst die cCT durchführte [10]. Die Evaluierung der stabilen Angina pectoris im chronischen Koronarsyndrom bleibt eine sich ständig entwickelnde Disziplin. Kommentatoren rechnen auch im cCT mit weiteren Entwicklungen, wie Messungen der Flussreserve [11]. Neue Methoden sind wichtig, da viele Läsionen zu Akutereignissen führen, obwohl sie zunächst gar nicht flusslimitierend sind, dann aber zur Plaque-Aktivierung oder Plaque-Verletzlichkeit (Plaque-Vulnerability) neigen [11]. In Studien ist der bildgebende Test gegenüber einem funktionellen Test nur limitiert vergleichbar. Für den betroffenen Patienten und durch den zuweisenden Kardiologen ist die Entscheidung für eines von beiden oder für beides immer zu treffen („choosing wisely“).

Die Wertigkeit der Anamnese zur Indikationsstellung für oder gegen ein weiteres diagnostisches Testverfahren wird auch durch das **DANCAVAS „Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening“-Trial** unterstrichen [12]. Bei $n = 46.611$ Teilnehmern brachte die „blinde“ cCT, als reine Screening-Strategie, keine Vorteile nach 5 Jahren („death for any cause“) gegenüber der Kontrollgruppe ohne cCT bei jeweils ohne Anamnese eingeladenen Zufallspersonen. Es ist immer noch so, dass für die Entscheidung, invasiv vorzugehen, die professionell durchgeführte Angina pectoris- (AP-) Anamnese hilfreich ist und die symptomlimitierte Ergometrie bis zur Ausbelastung mit einem hohen Produkt aus Herzfrequenz und Blutdruck ($RPP > 25.000$ mmHg/sec) in der Folge den Ausschluss oder den Beweis einer AP zu sichern hilft. Zu bedenken bleibt auch, dass die vor einem Herzkathetereingriff vorgeschaltete cCT die Belastung mit Röntgenstrahlen und Kontrastmittel erhöht.

Im Zusammenhang mit der Frage, ob Plaque-Aktivierung oder Plaque-Verletzlichkeit (Plaque-Vulnerability) messbar sind bzw. einen Einfluss auf die Prognose haben, bzw. ob eine Beurteilung durch CT oder durch Herzkatheter möglich ist, wurde die Korrelation einer LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut und die Struktur lipidreicher Plaques mittels invasiver Optical Coherence Tomography (OCT) in der **HUYGENS-Studie** untersucht [13]. Bei 161 Patienten mit NSTEMI konnte durch die Zugabe eines zusätzlichen Lipidsenkers (PCSK9-Inhibitoren) zum Statin gezeigt werden, dass die schützende fibröse Plaque-Dicke („fibrous cap thickness; FCT“) zunahm und der darunter eingelagerte thrombogene weiche Fettanteil („lipid arc“; „lipid core“) abnahm, also die Plaque-Verletzlichkeit günstig beeinflusst wird [13]. Die **PACMAN-Studie** hat mit Alirocumab ähnliche Daten gezeigt [14]. Bei 537 Koronararterien in 300 randomisierten Patienten konnte mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und OCT in jeweils zwei nicht infarktbezogenen Arterien gezeigt werden, wie das relative Atherom-Volumen im IVUS abnahm und die FCT im OCT zunahm. Diese positiven Effekte zeigten sich nach 52 Wochen infolge Therapie mit Alirocumab gegenüber einem Placebo zusätzlich zum Statin [14].

Schließlich bleibt das Thema: Wie behandelt man nach Stentimplantation optimal weiter? In der **TWILIGHT-STENT-Studie** [15] wurde diese Frage untersucht und nach der Implantation verschiedener Drug-eluting Stents (DES) die duale Plättchentherapie (DAPT) auf 3 Monate begrenzt. Bei $n = 5769$ Hochrisikopatienten (mit mindestens einem der 6 klinischen und mindestens einem der 7 angiographischen TWILIGHT-Kriterien) erzielte nach kurzer DAPT-Therapie die folgende Monotherapie mit Ticagrelor signifikant weniger Blutungen trotz erhöhtem vorbestehenden Blutungsrisiko, ohne dass das Ischämierisiko dadurch erhöht worden wäre. Es geht also in Richtung immer kürzerer intensiver Plättchenhemmung und bis zu einem Monat nur DAPT und dann Monotherapie, wie gezeigt in der **MASTER-DAPT-Studie** nach PCI bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko [16].

Interessant ist zudem, dass bei Monotherapie ein P_2Y_{12} -Inhibitor (Clopidogrel oder Ticagrelor) statt ASS verwendet werden kann, wie in der **PANTHER-Studie** [17] gezeigt. Bei $n = 35.752$ Patienten mit KHK war beim P_2Y_{12} -Inhibitor die

Mortalität gleich hoch und die Schlaganfallrate niedriger als bei ASS-Therapie [17]. Durch eine *CYP2C19*-Genotypisierung könnte man eventuell die wenigen Fälle von Funktionsverlust unter Clopidogrel ausfindig machen, die dadurch bedingt sind, dass das Fehlen dieses Enzyms die Umwandlung von Clopidogrel in einen aktiven Metaboliten behindert.

Dazu passt auch, dass bei kombinierter Notwendigkeit von Antikoagulation (z. B. bei VHF) und Notwendigkeit der Aggregationshemmung (z. B. nach Stent) untersucht wird, ob langfristig mit einem NOAK alleine das Auslangen gefunden werden kann. Prinzipiell muss man sagen, dass die Notwendigkeit lebenslänglich verstärkter Blutungsneigung nach Implantation eines Stents/DES ein gravierender Nachteil dieser Behandlungstechnik bleibt. Gerade in einem Patientenalter, wo gewisse Operationen gehäuft anfallen (z. B. Prostata/Mammakarzinom), sind die erzwungenen Pausen in der Medikation oder die Blutungsneigung infolge der Medikation Gefahrenquellen, die ohne Stent nicht bestünden.

Die **REVIVED-Studie** (Percutaneous Revascularisation for Ischaemic Ventricular Dysfunction) komplettiert die aktuellen Nachrichten aus der Wissenschaft in Hinblick auf nachlassende Indikationen zum invasiven Vorgehen [18]. Patienten mit schwerer ischämischer Dysfunktion des linken Ventrikels profitierten diesbezüglich nicht durch zusätzliche PCI (n = 347 Patienten) gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie (n = 353 Patienten) nach 3,4 Jahren [18]. Erwähnen muss man, dass sich erst nach Jahrzehnten solche Erfolge einstellen können und daher das Zeitfenster dieser Studie zu kurz war. Frühere Erfolge nach Bypass-OP (**STICH-Studie**) und deutliche Verbesserung des Outcomes in den letzten Jahren hatten die Hoffnung genährt, dass man auch nach Stents diesen frühen Effekt hätte zeigen können.

Als ein Beispiel aus dem Nicht-KHK-Bereich im Herzkatheterlabor sei erwähnt, dass sich das **Transcatheter Aortic-Valve Replacement** (TAVR oder TAVI) mit zunehmend quantitativ und qualitativ guten Ergebnissen weiter entwickelt. In der Studie **Cerebral Embolic Protection during TAVR** [19] bei 3000 Patienten in Nordamerika, Europa und Australien zeigten sich wieder sehr gute Ergebnisse bezüglich niedriger Komplikationsraten, insbesondere einer unmittelbaren Rate schwerer Schlaganfälle von 0,5–1,3 % bei einer Mortalität von 0,3–0,5 % [19]. Es muss erwähnt werden, dass diese Ergebnisse nicht nur den Kardiologen, sondern genauso den Herzchirurgen geschuldet sind.

Anders als bei TAVI fällt auf, dass im Bereich der koronaren Herzkrankheit wissenschaftliche Studien überwiegen, welche derzeit die Indikationen zum invasiven Vorgehen hinunter-

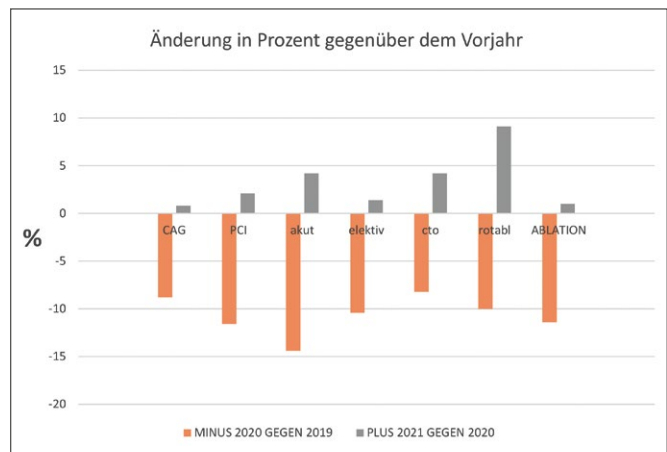


Abbildung 1: Änderung in der Häufigkeit der Anwendungen ausgewählter Parameter in Prozent gegenüber dem jeweiligen Vorjahr in n = 11 von 33 österreichischen Zentren. Meldungen bis Mai 2022 ([20]; ANCALAR-Studiengruppe).

CAG = Koronarangiographie; PCI = perkutane koronare Intervention: akut oder elektiv, bei chronisch totaler Okklusion (cto) oder mit Rotablator; elektrophysiologische Ablation

schauben. Im Bereich der elektiven koronaren Intervention und Diagnostik überwiegen Nachrichten der nachlassenden Indikationen [7, 10, 18, 20], während bei der Annahme akuter koronarer Fälle wieder mit einer Zunahme zu rechnen ist (Abb. 1).

Schließlich stellt sich die Frage, wie das Niveau der Jahre vor der Pandemie erreicht werden kann. Möglicherweise war die COVID-Pandemie ein „Brandbeschleuniger“ für das nachlassende Interesse für Registerdaten. Im Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) findet sich bislang noch keine Aktualisierung des schwedischen SWEDEHEART-Annual Report 2020 [21].

Nach dem Rückgang in den Pandemie Jahren geht die Entwicklung quantitativ bergauf, neue Erfahrungen [22] haben zum Überdenken etablierter Herzkatheter-Indikationen geführt. Neue Studien ändern zusätzlich die Ausgangslage [1–18], Wartezeiten auf einen Herzkatheter-Termin zu minimieren, muss das integrierte Ziel sein.

■ Danksagung

Für die konstruktive Durchsicht des Manuskriptes herzlich gedankt sei:

Herrn Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Klinik Ottakring – WiGEV, Abteilung für Kardiologie; Wien und

Herrn Univ.-Prof. Dr. Guy Friedrich, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie; Innsbruck

Literatur:

1. Hahn JY; Samsung Medical Center, Seoul, Korea. The FRAME-AMI trial – FFR vs. Angiography-guided PCI in AMI with multivessel disease. ESC Congress 2022, 22.08.2022. Hot Line Session 7.
2. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, et al., for the COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. N Engl J Med 2019; 381: 1411–21.
3. Puymirat EP, Cayla G, Simon T, et al., for the FLOWER-MI-Study Investigators. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction. N Engl J Med 2021; 385: 297–308.
4. Jüni P. PCI for nonculprit lesions in patients with STEMI – no role for FFR. N Engl J Med 2021; 385: 370–1.
5. Park DW, Kang SH, Ahn JM, et al., for the POST-PCI Investigators. Routine functional test-

- ing or standard care in high-risk patients after PCI. N Engl J Med 2022; 387: 905–15.
6. Tamis-Holland JE. Surveillance stress testing “POST-PCI” – A future CLASS III Recommendation? N Engl J Med 2022; 387: 941–2.
7. Desch S, Freund A, Akin I, et al., for the TOMAHAWK Investigators. Angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation. N Engl J Med 2021; 385: 2544–553.

8. Gargiulo G, Giacoppo D, Jolly SS, et al., on behalf of the Radial Trialists' Collaboration. Impact on mortality and major bleeding of radial versus femoral artery access for coronary angiography or percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of individual patient data from seven multicenter randomized clinical trials. Circulation 2022; 146: 1329–43.

9. Naples GG, RCT- Radial versus femoral access for coronary procedures. ESC Congress 2022, 28.8.2022, Hot line session 9.
10. Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, et al., for The DISCHARGE Trial Group. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. N Engl J Med 2022; 386: 1591–602.
11. Loscalzo J. Evaluating stable chest pain – An evolving approach. N Engl J Med 2022; 386: 1659–60.
12. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. New Engl J Med 2022; 387: 1385–94.
13. Nicholls SJ, Hucko Th, Nissen StE, et al. Assessing the Impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: Primary results of the HUYGENS Study. ESC Congress 2021, 27.08.2021.
14. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al., for the PACMAN-AMI collaborators. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: The PACMAN-AMI randomized clinical trial. JAMA 2022; 327: 1771–81.
15. Dangas G, Baber U, Sharma S, et al. Safety and efficacy of ticagrelor monotherapy according to drug-eluting stent type: the TWILIGHT-STENT study. EuroIntervention 2022; 17: 1330–9.
16. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al., for MASTER DAPT Investigators. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. N Engl J Med 2021; 385:1643–55.
17. Steg PG, Harrington R, Baigent C, Valgimigli M, et al. PANTHER – P₂Y₁₂ inhibitor or aspirin monotherapy as secondary prevention in patients with coronary artery disease: an individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. ESC Congress 2022, 29.08.2022. Hot Line Session 9.
18. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, et al., for the REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2022; 387: 1351–60. DOI:
19. Kapadia SR, Makkar R, Leon M, et al., for the PROTECTED TAVR Investigators. Cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement. N Engl J Med 2022; 387: 1253–63.
20. Mühlberger V. ANCALAR: Rückmelderate; Zusammenfassung; Tabellen; Dias und Grafiken <https://iik.i-med.ac.at/index.php?param=2021>; https://iik.i-med.ac.at/files/2021/Tab_2021.pdf; https://iik.i-med.ac.at/files/2021/Folie_Quality_2021.pdf
21. SCAAR working group coordinated by chair David Erlinge. SWEDEHEART Annual Report 2020. Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. Årsrapport 2020; 115–7.
22. Nadarajah R, Wu J, Hurdus B, et al. The collateral damage of COVID-19 to cardiovascular services: a meta-analysis. Eur Heart J 2022; 43: 3164–78.

■ *Anhang: ANCALAR-Studiengruppe (Austrian Centres for Cardiac Catheterization – ANCALAR)

- Linz: Kepler Universitätsklinikum, Med. Campus III, Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
Prim. PD Dr. Clemens Steinwender, OA Dr. Michael Grund
- Schwarzach im Pongau: Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Interdisziplinäres Gefäßzentrum
Direktor OA Dr. Hubert Wallner
- Villach: LKH, Medizinische Abteilung, Cardangiographie
Fr. OÄ Dr. Anna Rab
- Waidhofen/Ybbs: Landesklinikum, Innere Medizin
Prim. Dr. Martin Gattermeier, OA Dr. Gerhard Bonner, OA Dr. Simon Papai
- Wien: Hanusch-Krankenhaus, ÖGK, 2. Med Abteilung
Prim. Dr. Johann Sipötz, OA Dr. Thomas Chatsakos, OÄ Dr. Nike Preis
- Wien: ITC Herzkatheter Josefstadt, Confraternität
Dr. Gerhard Bonner
- Wien: Klinik Favoriten – WiGEV, 5. Med./Kardiologie, I.R.K.K.
Univ.-Prof. Dr. Günter Christ
- Wien: Klinik Ottakring – WiGEV, Abteilung für Kardiologie
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Univ.-Doz. Dr. Alexander Geppert
- Wien: Krankenhaus Göttlicher Heiland, III Interne Abteilung
Prim. Dr. Martin Frömmel
- Wien: Wiener Privatklinik
Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger

Korrespondenzadresse:

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

RE1
Neuer
Regeltext
ab
01.02.2023

Erstverordnung jetzt auch durch kardiologische
und neurologische Abteilungen


Praluent®
Alirocumab

MACHEN SIE PRALUENT® ZU IHRER WAHL

Der einzige PCSK9-Inhibitor
mit **monatlicher*** Dosierung in **einem Fertigpen**



JETZT ERSTATTET[§]

EINFACH, PRAKTISCH, EFFEKTIV^{1,2}



Zentren für die Erstverordnung
von PRALUENT®

Erstattungskriterien finden Sie auf
www.erstattungskodex.at



Formular zur Erstverordnung
von PRALUENT®

Siehe Praluent® FKI auf Seite 40.

Praluent® Fachinformation, Stand 06/2022; ♥ Subkutane Injektion von 300 mg alle vier Wochen (monatlich).

§ Erstattungskodex der österreichischen Sozialversicherung, Stand 01.02.2023, gilt für die 300 mg, 150 mg und 75 mg Fertigpens.

FKI = Fachkurzinformation; PCSK9 = Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9.

1. Frias JP et al. Clinical Therapeutics 2020;42(1):94-107.e5;

2. Schwartz GG et al. N Engl J Med 2018;379(22):2097-107.

Sanofi-Aventis GmbH, Wienerbergstraße 11, Turm A, 29. OG, A-1100 Wien

sanofi

MAT-AT-2200818-1.0-11/2022

Positionspapier: Leitfaden zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz: Wer macht was und wann?

Schnittstellenmanagement zwischen hausärztlicher Primärversorgung, niedergelassenen Internisten bzw. Kardiologen und Spezialambulanzen

S. Holak¹, M. Gwechenberger², C. Dachs³, S. Rabady⁴, R. Berent⁵,
A. Rab⁶, R. Berger⁷, H. Arfsten², M. Huelsmann², D. Moertl⁸, C. Adlbrecht⁹

Kurzfassung: Die bestmögliche Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz setzt eine reibungslose Kooperation zwischen Hausärzten, niedergelassenen Internisten bzw. Kardiologen und Spezialambulanzen voraus. Lücken in der Zusammenarbeit können den Verlust von Lebensjahren bedeuten.

Dieser von Mitgliedern der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖKG sowie der ÖGAM erstellte Leitfaden soll dazu anregen, Netzwerke zu bilden, in denen die Verantwortlichkeiten für die Betreuung der Patienten klar definiert sind. Dieses Positionspapier behandelt ausschließlich die Interaktion zwischen den Ärzten. Bereits existierende Berufsgruppenübergreifende Disease-Management-Programme

sind derzeit noch eng begrenzt und werden hier nicht behandelt.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Schnittstellenmanagement, Hausarzt, niedergelassener Internist/Kardiologe, Ambulanz

Abstract: Position Paper: Guidelines for general practitioners to provide patients suffering from heart failure. The best possible care for patients with heart failure requires smooth cooperation between primary care physicians, resident specialist internal medicine or cardiology practices and special

heart failure outpatient departments in hospitals. Gaps in cooperation can lead to an avoidable loss of life years.

This position paper, prepared by members of the Heart Failure Working Group of the Austrian Society of Cardiology (ÖKG) and the Austrian Society of General Medicine and Family Physicians (ÖGAM), is intended to encourage the formation of networks in which the responsibilities for the care of heart failure patients are clearly defined. *J Kardiolog* 2023; 30 (1–2): 12–6.

Key words: heart failure, family physician, interface management, outpatient department

■ Einleitung

Das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz (HI) ist eine zunehmende epidemiologische Herausforderung und eine der Hauptursachen für Spitalsaufnahmen in Österreich. 1–3 % der europäischen Erwachsenenbevölkerung leiden an einer symptomatischen Herzinsuffizienz. Diese chronische Erkrankung hat weitreichende Folgen für die Betroffenen und das Gesundheitssystem. Herzinsuffizienz ist die Hauptentlassungsdiagnose von knapp 10 % aller hospitalisierten Patienten in Österreich [1]. Im fortgeschrittenen Stadium verläuft eine Herzinsuffizienz rascher tödlich als viele Krebserkrankungen. Bei 30–50 % der Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) führt die Krankheit innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung zum Tod [2].

Trotz dieser schlechten Prognose wird das Potenzial der Herzinsuffizienztherapie derzeit nicht immer ausreichend ausgeschöpft. Angiotensin-Converting-Enzym- (ACE-) Hemmer sind nur bei 22 % der europäischen Patienten auf die optimale

Dosierung auftitriert, Betablocker sogar nur bei 12 %, obwohl eine optimierte Behandlung das Leben um Jahre verlängern kann [3].

Vor allem Patienten die eine hohe Mortalität bzw. ein erhöhtes Risiko für eine Rehospitalisierung haben, aber auch Patienten am Lebensende profitieren besonders von einem multiprofessionellen Team [4]. Die Competence-Center-Integrierte Versorgung (CCIV) bzw. die Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK) arbeiten seit mehreren Jahren an einem Konzept für ein österreichweites Disease-Management-Programm bei chronischer Herzinsuffizienz. Dazu wurden die bereits existierenden lokalen Pilotprojekte analysiert, Expertinnen und Experten eingebunden und letztlich ein Gesamtkonzept erarbeitet. Die aktuellen Informationen diesbezüglich können unter www.cciv.at abgerufen werden. In diesem Konzept wird explizit auf eine Schnittstellenoptimierung zwischen Hausärzten, Facharztordinationen und Ambulanzen bzw. dem stationären Bereich eingegangen.

In Österreich bestehen teils deutliche regionale Unterschiede in den Versorgungsstrukturen, unter anderem aufgrund von unterschiedlichen geografischen Gegebenheiten in den einzelnen Bundesländern (flaches versus alpines Land), sowie der daraus resultierenden unterschiedlichen Dichte an Allgemeinmedizinern, Fachärzten und Spitälern/Spezialambulanzen. Es ist daher umso wichtiger, regionale Herzinsuffizienz-Netzwerke unter Ausschöpfung der lokal verfügbaren Ressourcen zu bilden. Mit diesem Positionspapier wollen die Verfasser dazu beitragen, für Herzinsuffizienz-Patienten in ganz Österreich eine möglichst optimale Versorgung zu erreichen.

Eingelangt am 23.08.2022, angenommen nach Revision am 26.11.2022

Aus: ¹Klinische Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Tulln; ²Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien; ³Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg; ⁴Department Allgemeine Gesundheitsstudien, Kompetenzzentrum für Allgemein- und Familienmedizin, Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Krems; ⁵HerzReha, Herz-Kreislaufzentrum Bad Ischl; ⁶Medizinische Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Villach; ⁷Abteilung für Innere Medizin I, Kardiologie und Nephrologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt; ⁸Klinische Abteilung für Innere Medizin 3, Universitätsklinikum St. Pölten; ⁹Imed19-privat, Wien
Korrespondenzadresse: OA Dr. Susanne Holak, Klinische Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Tulln, A-3430 Tulln an der Donau, Alter Ziegelweg 10;
E-Mail: susanne.holak@tulln.lknoe.at

■ Betreuungsstruktur im Netzwerk

Die Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz findet auf drei Versorgungsebenen statt.

Versorgungsebene 1 – Hausärztliche Primärversorgung

Personen mit Herzinsuffizienz sind in den meisten Fällen chronisch kranke, multimorbide Patienten, die in Abhängigkeit von Alter und Grundkrankheit(en) eine differenzierte und individuelle Betreuung benötigen. Die hausärztliche Primärversorgung bietet einen niedrigschwelligen primären Zugang, der die Behandlung und Betreuung erleichtert und eine rasche, kontinuierliche und verantwortliche Versorgung der betroffenen Menschen wohnortnahe ermöglicht. Das Aufgabenspektrum reicht von der Einleitung der Diagnostik inklusive gezielter und, wenn notwendig, frühzeitiger Überweisung an Fachärzte, Akutspital oder Spezialambulanz bis zu einer individualisierten Weiterbehandlung/-betreuung.

Versorgungsebene 2 – Niedergelassene Internisten/Kardiologen

Internisten bzw. Kardiologen sichern die von Hausärzten gestellte Verdachtsdiagnose, übernehmen die primäre diagnostische Abklärung, überweisen gegebenenfalls rasch an Spezialambulanzen, leiten eine spezifische und an die Patienten individuell angepasste Therapie ein, formulieren Therapieziele und erstellen Monitoringkonzepte. In speziellen Fällen übernehmen sie die spezifische kardiologische Betreuung („Case Management“).

Versorgungsebene 3 – Spital/Spezialambulanzen

Im Spitalsbereich werden Patienten mit neu aufgetretenen akuten Symptomen einer Herzinsuffizienz im stationären Setting behandelt, auslösende Ursachen behoben, eine Herzinsuffizienztherapie begonnen bzw. erweitert und eine weiterführende Abklärung eingeleitet.

An Spezialambulanzen sollten Patienten mit komplexen Fragestellungen betreut werden. Dazu gehören die Diagnostik und Therapie von Patienten mit seltenen oder schwer zu behandelnden Krankheitsentitäten, wie z. B. Morbus Fabry, Amyloidose, hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) oder Non-Compaction-Kardiomyopathie, sowie von Patienten, die aufgrund von kardialen Dekompensationen häufig stationär aufgenommen werden müssen und Patienten, bei denen eine Device-Therapie oder eine Herztransplantation (HTX) indiziert ist bzw. indiziert sein könnte. Für diese Patienten werden im Spezialbereich Therapieziele definiert und individuelle Therapie- und Monitoring-

konzepte für den weiter-/mitbetreuenden niedergelassenen Bereich entwickelt.

■ Kompetenzen und Verantwortungen (Abb. 1)

Hausärzte

- **Primärprävention:** Optimierung der Behandlung prädisponierender Erkrankungen (z. B. Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, ...) und Risikofaktoren.
- **Früherkennung:** halbjährliches bis jährliches Screening auf prädisponierende Erkrankungen (Elektrokardiogramm [EKG], N-terminales pro-B-Typ-natriuretisches-Peptid [NT-proBNP], Klinik), die auf eine manifeste Herzinsuffizienz hinweisen.
- **Stellen der Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz und Beginn der Abklärung:**
 - **Anamnese:** Vorerkrankungen und Komorbiditäten, Familienanamnese
 - **Symptome:** NYHA-Klasse, Orthopnoe, Synkopen, Angina pectoris, ...
 - **Körperliche Untersuchung:** Hypervolämie, Hypoperfusion, Auskultation Herz/Lunge
 - **EKG:** Das EKG kann Hinweise auf die Ätiologie einer Herzinsuffizienz liefern. Ein völlig normales EKG macht eine Herzinsuffizienz eher unwahrscheinlich.

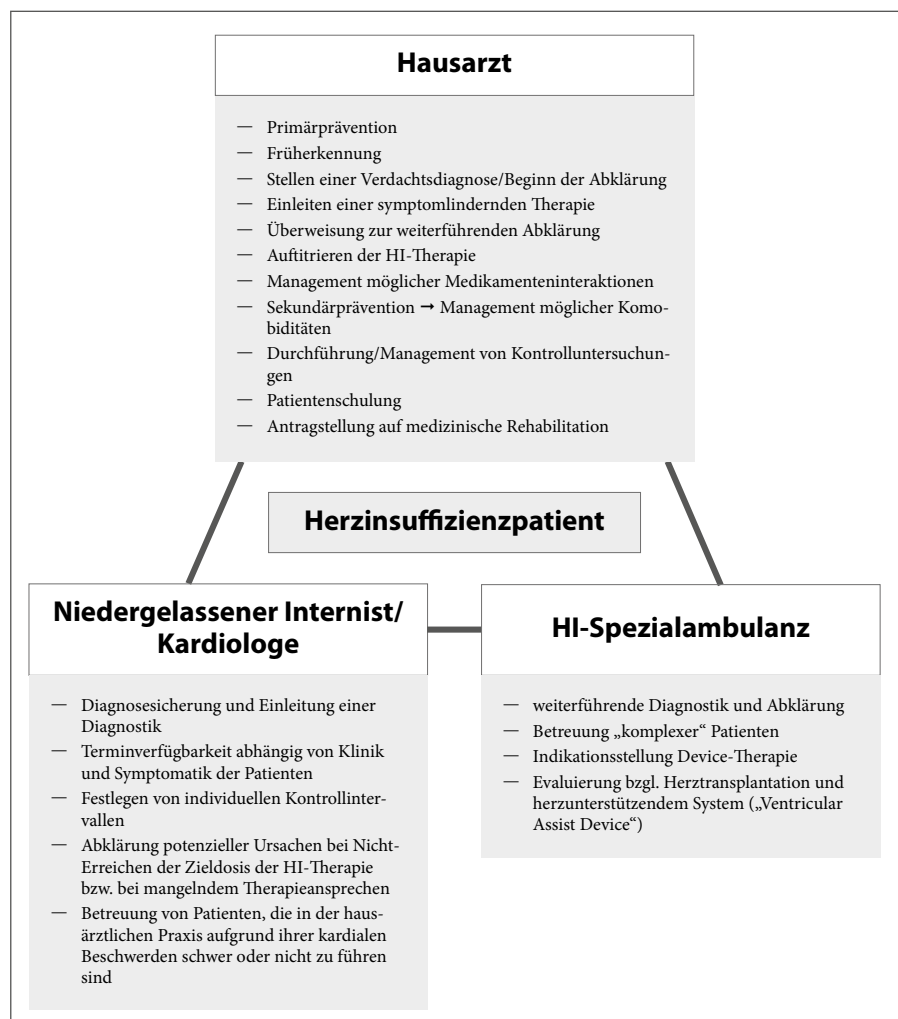


Abbildung 1: Aufgabenverteilung zur optimalen Versorgung herzinsuffizienter Patienten zwischen Hausarzt, niedergelassenem Internisten/Kardiologen und Krankenhaus/Spezialambulanz

Tabelle 1: NT-proBNP-Grenzwerte für das Management einer Herzinsuffizienz bei Dyspnoe-Patienten. Erstellt nach [5, 6].

≤ 125 pg/ml	Herzinsuffizienz unwahrscheinlich	Abklärung einer nicht-kardialen Genese der Dyspnoe
≥ 125 pg/ml	Erstmanifestation	Echokardiographie innerhalb von etwa 4 Wochen
≥ 1000 pg/ml	Erstmanifestation	Echokardiographie innerhalb von etwa 1 Woche
≥ 1000 pg/ml und akute Dekompensationszeichen oder Anstieg des NT-proBNP um ≥ 50%	Bei bekannter Herzinsuffizienz und trotz bereits auftrierter Herzinsuffizienz-Therapie ohne ersichtliche auslösende Ursache	Spezialambulanz bzw. Spitalseinweisung

Tabelle 2: Faktoren, die das NT-proBNP beeinflussen können. Erstellt nach [8, 9].

NT-proBNP erhöht	Kardiale Einflussgrößen	Extrakardiale Einflussgrößen
	Systolische und diastolische Dysfunktion LV-Hypertrophie Myokarditis Klappenvitien Tachyarrhythmien (atrial oder ventrikulär) Elektrische externe Kardioversion, ICD-Schock Pulmonalembolie Akutes Koronarsyndrom Lungenhochdruck Herz-OP Arterielle Hypertonie	Fortgeschrittenes Alter Weibliches Geschlecht Niereninsuffizienz Betablocker (vorübergehend) Intrakranielle Blutung Paraneoplastisch COPD Diabetes mellitus Zerebralsinsult Sepsis Schwere Leberinsuffizienz Anämie Hyperthyreose Schwere Verbrennungen
NT-pro-BNP erniedrigt	Kardiale Einflussgrößen	Extrakardiale Einflussgrößen
	Neurohumorale Therapie CRT-System	Adipositas

- **Labor:** Das NT-proBNP ist ein Biomarker zur kardialen Risikostratifizierung, der bei der differentialdiagnostischen Abklärung einer Dyspnoe eingesetzt wird, aber auch bei etablierter Herzinsuffizienz zur Mortalitäts-/Prognoseeinschätzung herangezogen werden kann (Cut-offs siehe Tab. 1). Die Höhe des NT-proBNP wird von unterschiedlichsten Faktoren, wie unter anderem dem Lebensalter und der Nierenfunktion, beeinflusst [7], welche bei der Interpretation stets mitberücksichtigt werden müssen (Tab. 2). Weitere zu erhebende Laborparameter sind Blutbild, Blutchemie (Niere, Leber, Elektrolyte), Nüchternblutzucker, HbA_{1c}, Ferritin, Transferrinsättigung.
- **Röntgen Cor/Pulmo:** Das Röntgen ist zur Abklärung einer möglichen Herzinsuffizienz nur von eingeschränktem Nutzen. Es kann allerdings Hinweise auf alternative pulmonale Ursachen der Dyspnoe liefern.
- **Einleiten einer symptomlindernden Therapie:** Je nach klinischem Zustand kann bzw. sollte eine symptomlindernde Behandlung begonnen werden (z. B. Diuretika, Betablocker bei tachykardem Vorhofflimmern). Eine spezifische

Herzinsuffizienztherapie ist allerdings erst nach Diagnose-sicherung indiziert.

– **Überweisung zur weiterführenden Abklärung:**

- Hochsymptomatische Patienten (NYHA III und IV) bzw. bei rascher Verschlechterung der Symptomatik → Spitalseinweisung
- Erstmanifestation und NT-proBNP > 1000 pg/ml → Echokardiographie innerhalb einer Woche beim niedergelassenen Internisten bzw. Kardiologen
- Weniger dringliche Fällen (keine akuten Dekompensationszeichen und NT-proBNP < 1000 pg/ml) → Vorstellung innerhalb von etwa 4 Wochen beim niedergelassenen Internisten bzw. Kardiologen
- **Auftrittieren der Herzinsuffizienztherapie** nach Diagnosestellung durch niedergelassene Internisten/Kardiologen bzw. im Spital
 - Medikamentöse Therapie (ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor [ARNI], Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten [MRA], SGLT2-Hemmer, Schleifendiuretikum): Auf-titration bis zur empfohlenen maximalen Zieldosis unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und eng-maschigen Kontrollen.
 - Schleifendiuretikum bei stabiler Herzinsuffizienz in der geringsten möglichen Dosis zum Erhalt der Euvolämie
- **Management** möglicher Medikamentennebenwirkungen und -interaktionen
- **Sekundärprävention** → Management der Komorbiditäten
- Überweisen/Delegieren der primären Verantwortlichkeit an die Versorgungsebene 2 oder 3 ist indiziert:
 - zur Diagnosestellung und weiteren Abklärung der Ätiologie der Herzinsuffizienz,
 - bei Nichterreichen der Zieldosis der Herzinsuffizienztherapie,
 - bei unzureichendem Therapieansprechen, gemessen an persistierenden hohen NT-proBNP-Werten ohne Besse-rung der Symptomatik nach Beseitigung erkennbarer Ursachen,
 - bei Dekompensationszeichen trotz intensiver Diure-tikatherapie und maximal verträglicher Dosis der opti-mierten Herzinsuffizienztherapie.
- **Durchführung/Management von Kontrolluntersuchungen:**
 - Bei Therapieeinstellung alle 2–4 Wochen (Tab. 3)
 - Überweisung zu Verlaufskontrollen beim Internisten/ Kardiologen: Das Intervall ist je nach Schweregrad der Erkrankung und individuellen Umständen zu verein-baren (im 1. Jahr nach einem Monat, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten, dann halbjährlich, um eine Progredienz vorzeitig zu erkennen); ergänzen-de Kontrollen bei Verschlechterung der Symptomatik und neu aufgetretenen kardialen Begleiterkrankungen wie Arrhythmien, Hypotension, Synkopen etc. ...
 - Nach stationärer Behandlung aufgrund von Dekompen-sationen sind engmaschigere Kontrollen empfohlen, da die Mortalität innerhalb eines Monats nach Spitalsent-lassung deutlich erhöht ist. In den meisten Fällen ist es erforderlich und möglich, die Dosis eines ACE-Hem-mers/ARB/sARNI und eines Betablockers nach einem stationären Aufenthalt allmählich zu steigern bzw. von einem ACE-Hemmer/ARB auf einen ARNI umzustel-len, während die Diuretikadosis gesenkt werden kann.

Tabelle 3: Regelmäßig zu erhebende Messwerte, wobei die angegebenen Kontrollintervalle je nach klinischem Status, Nierenfunktion sowie Elektrolytwerten bzw. Komorbiditäten individuell intensiviert werden sollten.**Tägliche Messungen und Dokumentation durch die Patienten (Patiententagebuch)**

Körpergewicht

Blutdruck

Herzfrequenz

Ergänzend bei jeder ärztlichen Kontrolle zu erheben

Zeichen der Flüssigkeitsretention

NYHA-Klasse

Rhythmus/Frequenzkontrolle
(EKG zumindest alle 3 Monate bzw. bei klinischer Verschlechterung)**Laborkontrollen**

Kreatinin/BUN

Elektrolyte

NT-proBNP

Ferritin/Transferrin-
sättigungHbA_{1c}

Neueinstellung

alle 2–4 Wochen

alle 2–4 Wochen

alle 3 Monate

1×/Jahr

1×/Jahr

Stabile Krankheits-
phase

alle 3 Monate

alle 3 Monate

mindestens alle
12 Monate

1×/Jahr

1×/Jahr

- **Patientenschulung** inkl. Anleitung zum Führen eines Herzinsuffizienz-Tagebuchs (Körpergewicht, Blutdruck, Pulsfrequenz) ist empfohlen.
- **Stellen eines Antrags auf medizinische Rehabilitation** sollte nach dekompensierter Herzinsuffizienz (bis zu 120 Tage nach dem Ereignis) oder bei stabiler Herzinsuffizienz mit Bedarf für Training/Schulung in Absprache mit den Patienten erfolgen [10].

Internisten/Kardiologen

- **Diagnosesicherung und Einleitung einer weiterführenden Diagnostik** (Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie [MRT], kardiale Computertomographie, Myokardszintigraphie, ...)
- **Bereitstellung kurzfristiger Termine:**
 - Innerhalb von 7 Tagen Durchführung einer Echokardiographie, um eine akute Verschlechterung einer bereits bekannten HI abzuklären bzw. um die Diagnose einer HI zu stellen, wenn das NT-proBNP > 1000 pg/ml ist
 - Innerhalb von 14 Tagen nach Spitalsentlassung aufgrund einer akuten Dekompensation
 - Innerhalb von 4 Wochen zur Abklärung einer in der hausärztlichen Primärversorgung gestellten Verdachtsdiagnose, wenn das NT-proBNP < 1000 pg/ml ist
- **Festlegung der individuellen Kontrollintervalle**
- **Abklärung potenzieller Ursachen** bei Nichterreichen der Zieldosis der herzspezifischen Therapie bzw. bei mangelndem Therapieansprechen, insbesondere, wenn trotz Diuretikatherapie das Körpergewicht steigt, Ödeme zunehmen und/oder eine Dyspnoe persistiert.
- **Betreuung von Patienten**, die in der hausärztlichen Praxis aufgrund ihrer kardialen Beschwerden schwer oder nicht zu führen sind.
- **Rücküberweisung in die hausärztliche Betreuung:**
 - Nach Stabilisierung der Patienten und Vereinbarung von fachärztlichen Kontrollintervallen
 - Schriftliche Rückmeldung an die Hausärztin/den Hausarzt z. B. mittels Arztbrief mit Diagnosen, erhobenen Befunden (Echokardiographie inkl. Angabe der Funktion und Größe beider Ventrikel und Vorhöfe, Ejektionsfraktion des linken Ventrikels [LVEF] in Prozent, Beschreibung des Klappenapparates und der Füllungsdrücke)

- Therapieempfehlung inkl. Empfehlungen zur Dosissteigerung
- Definition der Kontrollintervalle beim Hausarzt

– **Überweisung an die Versorgungsebene 3:**

- Bei ausbleibender Stabilisierung bzw. weiterer klinischer Verschlechterung
- Bei Nichterreichen der Zieldosis der herzinsuffizienzspezifischen Therapie
- Bei unzureichendem Therapieansprechen nach Beseitigung erkennbarer Ursachen
- Bei Dekompensation trotz Diuretikatherapie in maximaler verträglicher Dosis und optimierter Herzinsuffizienztherapie

Spezialambulanz für Herzinsuffizienz

- Weiterführende Diagnostik/Abklärung der Herzinsuffizienz
- Abklärung, Betreuung und Therapieausbau von „komplexen“ kardiologischen Patienten
- Indikationsstellung einer Device-Therapie, wie z. B. kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)
- Evaluierung bezüglich Herztransplantation und herzunterstützender Systeme („Ventricular Assist Device“)

Die Autoren dieser Publikation plädieren für die Etablierung eines österreichweiten, multidisziplinären DMP („Disease Management Program“) Herzinsuffizienz [4]. Gefordert wird eine enge Kooperation zwischen Hausärzten, niedergelassenen Internisten/Kardiologen, stationärem Bereich und Spezialambulanzen, wobei diese an die unterschiedlichen regionalen Gegebenheiten angepasst werden muss.

Ergänzend wird die routinemäßige NT-proBNP-Bestimmung zur differenzialdiagnostischen Abklärung bzw. als prognostischer Verlaufsparemeter für Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz oder bei Verdacht auf Herzinsuffizienz empfohlen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Statistik Austria (Hrsg.). Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2018. Verlag Österreich GmbH, Wien.
2. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 339–47.
3. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1883–90.
4. Moertl D, Altenberger J, Bauer N, et al. Disease management programs in chronic heart failure: position statement of the Heart Failure Working Group and the Working Group of the Cardiological Assistance and Care Personnel of the Austrian Society of Cardiology. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 869–78.
5. 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; 42: 3599–726.
6. Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, et al. Incidence of normal values of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure and impact on survival: A direct comparison of N-terminal atrial natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Eur J Heart F* 2005; 7: 552–6.
7. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2001–6.
8. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330–7.
9. Suthahar N, Meems LMG, Ho JE, de Boer RA. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 775–88.
10. Lommi J. Chronische Herzinsuffizienz. EbM Guidelines: <https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmq/koti> (zuletzt gesehen: 28.11.2022).

Fachkurzinformation zum Inset auf Seite 35

Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln. **Zusammensetzung:** *Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 79,40 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. *Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 79,40 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. *Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 79,40 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. *Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 73,61 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. *Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 73,61 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. *Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 73,61 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. **Hilfsstoffe:** *Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Hartkapseln:* Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Talkum (E553), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat (E170), Hydroxypropylcellulose (E463), Polysorbat 80 (E433), Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose (E464), Natriumstearylformurat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum (E553), Sojalecithin (E322), Xanthangummi (E415), Hypromellose (E464), Triethylcitrat (E1505), Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. *Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln:* Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Talkum (E553), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat (E170), Hydroxypropylcellulose (E463), Polysorbat 80 (E433), Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose (E464), Natriumstearylformurat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum (E553), Sojalecithin (E322), Xanthangummi (E415), Hypromellose (E464), Triethylcitrat (E1505), Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. *Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Hartkapseln:* Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Talkum (E553), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat (E170), Hydroxypropylcellulose (E463), Polysorbat 80 (E433), Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose (E464), Natriumstearylformurat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum (E553), Sojalecithin (E322), Xanthangummi (E415), Hypromellose (E464), Triethylcitrat (E1505), Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. *Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln:* Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Talkum (E553), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat (E170), Hydroxypropylcellulose (E463), Polysorbat 80 (E433), Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose (E464), Natriumstearylformurat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum (E553), Sojalecithin (E322), Xanthangummi (E415), Hypromellose (E464), Triethylcitrat (E1505), Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. *Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln:* Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Talkum (E553), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat (E170), Hydroxypropylcellulose (E463), Polysorbat 80 (E433), Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose (E464), Natriumstearylformurat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum (E553), Sojalecithin (E322), Xanthangummi (E415), Hypromellose (E464), Triethylcitrat (E1505), Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid. *Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln:* Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Talkum (E553), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat (E170), Hydroxypropylcellulose (E463), Polysorbat 80 (E433), Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose (E464), Natriumstearylformurat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum (E553), Sojalecithin (E322), Xanthangummi (E415), Hypromellose (E464), Triethylcitrat (E1505), Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid. **Anwendungsgebiete:** Trinomia wird angewendet zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Salicylate, gegen nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR), gegen andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder gegen Tartrazin – Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss – Bei anamnestisch bekannten Asthmaanfällen oder anderen allergischen Reaktionen auf Salicylsäure oder andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika – Akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen – Hämophilie und andere Blutungsstörungen – Stark eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2) – Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 4.2 – Schwere Herzinsuffizienz – Gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5) – Gleichzeitige Anwendung von Trinomia mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). – Patienten mit Nasenpolypen im Zusammenhang mit Asthma, das durch Acetylsalicylsäure ausgelöst oder verschlimmert wird – Aktive Lebererkrankung oder unerklärte anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwerts (siehe Abschnitt 4.4) – Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6) – Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Tipranavir oder Ritonavir (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) – Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) – Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem bei Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIAs]) – Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5) – Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere – Ramipril darf nicht bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen angewendet werden. – Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit Fieber, Grippe oder Windpocken besteht die Gefahr für die Entwicklung des Reye-Syndroms. – Patienten die mit den Virostatika Gileadapir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden – Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Cilazapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: C10BX06 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 28 Stück. **Kassenstatus:** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln: 28 Stück; Green Box. **Zulassungsinhaber:** Ferrer Internacional SA, Gran Via de Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spanien. **Vertrieb in Österreich:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** Dezember 2021. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

HEART FAILURE PORTFOLIO

ALLOWING US TO COMPLETELY SURROUND THE PATIENT JOURNEY



HIGH PREVALENCE
OF SECONDARY HF

Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion – Update 2022

M. Gerges, D. Bonderman

Kurzfassung: Bis zur EMPEROR-Studie bzw. der DELIVER-Studie hat bislang keine Behandlung eine überzeugende Reduzierung der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) gezeigt. EMPEROR-Preserved, Empagliflozin bei HFpEF, ist die erste positive Outcome-Studie und verringerte das kombinierte Risiko eines kardiovaskulären Todes oder einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei HFpEF-Patienten, unabhängig davon, ob Diabetes vorliegt oder nicht [1]. Die DELIVER-Studie, Dapagliflozin bei HFpEF, senkte signifikant den primären Endpunkt eines kardiovaskulären Todes oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz bei Patienten mit HFmrEF oder HFpEF [2, 3]. Die ESC-Leitlinien empfehlen weiters die Verwendung von Sacubitril/Valsartan und Spironolacton bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit leichtgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF). Daten dazu lieferte eine Subgruppenanalyse der PARAGON-HF-Studie,

die eine Verringerung der HF-assoziierten Krankenhauseinweisungen zeigt sowie eine Meta-Analyse der PARADIGM-HF- und PARAGON-HF-Studien, die eine Verringerung von kardiovaskulären Todesfällen und HF-assoziierten Krankenhauseinweisungen zeigen [4–6].

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF), Natrium-Glucose-Cotransporter 2 Inhibitor (SGLT2-i), Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)

Abstracts: Heart heart failure with preserved ejection fraction – Update 2022.. Until now no treatment had convincingly shown a reduction in mortality and morbidity in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The EMPEROR-Preserved trial, empagliflozin in HFpEF, is the first positive outcome study that reduced the combined

risk for cardiovascular death or hospitalization, whether suffering from type 2 diabetes or not [1]. The DELIVER study, dapagliflozin in HFpEF, significantly reduced the primary endpoint of cardiovascular death or worsening in heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) or HFpEF [2, 3]. Current ESC guidelines further recommend the use of sacubitril/valsartan and spironolactone in HFmrEF patients. Supporting data were provided by a subgroup analysis of the PARAGON-HF study showing a reduction in HF-related hospitalizations and a meta-analysis of the PARADIGM-HF and PARAGON-HF studies showing a reduction in cardiovascular deaths and HF-related hospitalizations [4–6]. **J Kardiol 2023; 30 (1–2): 18–23.**

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2-i), angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)

■ Herzinsuffizienz

Definition

Herzinsuffizienz (HF) ist keine einzelne Pathologie, sondern ein klinisches Syndrom, bestehend aus Kardinalsymptomen (z. B. Atemnot und Müdigkeit), die je nach Krankheitsstadium von typischen klinischen Anzeichen begleitet sein können (z. B. erhöhter jugularvenöser Druck, pulmonale Stauung und periphere Ödeme). Zugrunde liegt eine strukturelle und/oder funktionelle Anomalie des Herzens, was zu erhöhtem intrakardialen Druck und/oder unzureichender Herzauswurfleistung bei Belastung, und später auch in Ruhe, führt [7].

Die Identifizierung der Ätiologie der zugrunde liegenden Herzfunktionsstörung ist bei der Diagnose der HF obligatorisch, da die spezifische Pathologie die Weiterbehandlung bestimmt. Am häufigsten ist HF auf eine myokardiale Dysfunktion, entweder systolisch, diastolisch oder beides, zurückzuführen [7].

Allerdings können auch Pathologien der Klappen (Klappenventien), des Perikards und des Endokards sowie Herzrhythmusstörungen und Erregungsleitungstörungen ebenfalls eine Störung verursachen oder dazu beitragen, HF zu entwickeln [7].

Terminologie

Geschichtlich wurde die HF in verschiedene Phänotypen unterteilt, basierend auf der Messung der linksventrikulären

Ejektionsfraktion (LVEF) [7]. Die Begründung dahinter bezieht sich auf das gute Ansprechen auf die Behandlung bei HF-Patienten mit $LVEF \leq 40\%$. Die HF umfasst jedoch den gesamten Bereich von LVEF (eine normalverteilte Variable) und die Messung durch Echokardiographie unterliegt erheblichen Schwankungen. In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer HF wird die HF folgendermaßen klassifiziert [7]:

- Reduzierte LVEF ist definiert als $\leq 40\%$, d. h., mit einer signifikanten Verringerung der systolischen linksventrikulären (LV-) Funktion wird sie als HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, „heart failure with reduced ejection fraction“) bezeichnet.
- Patienten mit einer LVEF zwischen 41% und 49% weisen eine leichtgradig reduzierte systolische LV-Funktion auf, d. h. HF mit leichtgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF, „heart failure with mildly reduced ejection fraction“). Retrospektive Analysen aus randomisiert kontrollierten Studien in HFrEF oder HF mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, „heart failure with preserved ejection fraction“), die auch Patienten mit Auswurfaktionen zwischen 40% und 50% untersucht haben, deuten darauf hin, dass sie von ähnlichen Therapiestrategien wie Patienten mit einer $LVEF \leq 40\%$ [8, 9] profitieren könnten. Dies führte zu einer Umbenennung von HFmrEF von „heart failure with mid-range ejection fraction“ zu „heart failure with mildly reduced ejection fraction“ [10].
- Patienten mit Symptomen und Anzeichen von HF, mit dem Nachweis von strukturellen und/oder funktionellen Herzanomalien und/oder erhöhtem natriuretischen Peptid (NP) und mit einer $LVEF \geq 50\%$ leiden an HFpEF.

Eingelangt am 18.09.2022, angenommen am 19.09.2022

Aus der 5. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wiener Gesundheitsverbund

Korrespondenzadresse: Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Diana Bonderman, 5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wiener Gesundheitsverbund, A-1100 Wien, Kundratstraße 3; E-Mail: diana.bonderman@gesundheitsverbund.at

Epidemiologie und Krankheitsverlauf

In Industrieländern könnte die altersangepasste Inzidenz von HF durch besseres Management von kardiovaskulären Erkrankungen sinken, allerdings nimmt aufgrund zunehmender Überalterung der Gesellschaft die Gesamtinzidenz stetig zu [11–14]. Derzeit beträgt die Inzidenz von HF in Europa etwa 3/1000 Personenjahre (alle Altersgruppen) oder etwa 5/1000 Personenjahre bei Erwachsenen [15, 16]. Die Prävalenz von HF scheint bei 1–2 % der Erwachsenen zu liegen [11, 17–21]. Aufgrund der Tatsache, dass Studien normalerweise nur die erkannten/diagnostizierten HF-Fälle beinhalten, ist die wahre Prävalenz wahrscheinlich höher [22].

Die Prävalenz steigt mit dem Alter: ab etwa 1 % bei den < 55-Jährigen bis zu > 10 % bei den > 70-Jährigen [23–26]. Basierend auf Studien an hospitalisierten Patienten wird generell angenommen, dass etwa 50 % der HF-Patienten an HFrEF leiden, die anderen 50 % an HFpEF/HFmrEF [23, 25, 27, 28]. Das ESC-Langzeitregister im ambulanten Bereich berichtet, dass 60 % der Patienten an HFrEF, 24 % an HFmrEF und 16 % an HFpEF leiden [29]. Etwas mehr als 50 % der HF-Patienten sind weiblich [11, 30, 31].

Ätiologie

Die häufigsten Ursachen (sowie einige Schlüsseluntersuchungen) von HF sind

- Koronare Herzkrankheit
- Arterielle Hypertonie
- Klappenvitien
- Arrhythmien
- Kardiomyopathien
- Kongenitale Herzvitien
- Infektionen
- Medikamenteninduziert
- Infiltrativ
- Speichererkrankungen
- Endomyokarderkrankungen
- Perikarderkrankungen
- Metabolisch
- Neuromuskulär

Die Ätiologie von HF variiert geographisch. In westlichen Ländern sind koronare Herzkrankheit und Bluthochdruck vorherrschende Faktoren [17]. Hinsichtlich der ischämischen Ätiologie ähnelt HFmrEF der HFrEF, mit einer höheren Häufigkeit der zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit im Vergleich zu Patienten mit HFpEF [28, 32, 33].

Krankheitsverlauf und Prognose

Die Prognose von HF-Patienten hat sich seit der Veröffentlichung erster Behandlungsversuche vor einigen Jahrzehnten erheblich verbessert. Allerdings bleibt die Prognose schlecht, die Lebensqualität ist ebenfalls deutlich reduziert. Die deutlichste Verbesserung der Prognose ist hauptsächlich auf HFrEF-Patienten beschränkt [7]. Die berichteten Sterblichkeitsraten sind in Beobachtungsstudien höher als in klinischen Studien [34]. In der Olmsted-County-Kohorte lagen die 1-Jahres- und 5-Jahres-Sterblichkeit nach der Diagnose (für alle Arten von HF-Patienten) bei 20 % und 53 %, jeweils zwischen den Jahren 2000 und 2010 [35]. Eine weitere Studie, die die Patientenkohorten der Framingham-Heart-Study und Studie

zur kardiovaskulären Gesundheit untersuchten, berichteten eine Sterblichkeitsrate von 67 % innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose einer HF [36]. Trotz weniger evidenzbasierter Behandlung haben Frauen ein besseres Überleben als Männer [37]. Die Gesamtprognose ist bei HFmrEF besser als bei HFrEF [29]. Zu bemerken ist ein Übergang der Ejektionsfraktion (EF) im Laufe der Zeit. Patienten, die von HFmrEF zu HFrEF übergehen, weisen eine schlechtere Prognose auf als diejenigen, die stabil bleiben oder zu einer höheren EF übergehen [38–42].

Es wird allgemein angenommen, dass HFpEF ein besseres Überleben aufweist als HFrEF, jedoch zeigen die meisten Beobachtungsstudien, dass dieser Unterschied vernachlässigbar ist [36, 37]. Im Gegensatz dazu kam die große MAGGIC-Meta-Analyse zu dem Schluss, dass das adjustierte Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit HFpEF deutlich niedriger war als bei Patienten mit HFrEF [43]. Studien aus mehreren Ländern haben gezeigt, dass sich zwischen 1980 und 2000 das Überleben bei HF-Patienten deutlich verbessert hat [31, 44–47]. Allerdings dürfte sich dieser positive Trend seitdem abgeflacht haben [35].

Im Durchschnitt werden HF-Patienten nach der Erstdiagnose einmal pro Jahr im Krankenhaus vorstellig [44]. In den Jahren 2000 bis 2010 betrug die mittlere Rate der Krankenhauseinweisungen in der Olmsted-County-Kohorte 1,3 pro Personenjahr. Interessanterweise stand die Mehrheit (63 %) der Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit nicht-kardiovaskulären Ursachen [35]. Studien aus mehreren europäischen Ländern und den USA haben gezeigt, dass die Krankenhausaufenthaltsraten bei HF ihren Höhepunkt in den 1990er-Jahren erreicht haben und dann zurückgingen [44, 45, 48–50]. In einer rezenten Studie über die Inzidenz von HF, die zwischen 1998 und 2017 im Vereinigten Königreich (UK) durchgeführt wurde, zeigte sich jedoch ein Anstieg der erstmaligen Krankenhauseinweisungen (altersbereinigte Raten) um 28 % – sowohl bei Einweisungen aus allen medizinischen Gründen als auch bei HF – und ein Anstieg um 42 % für nicht kardiovaskulärbedingte Krankenhauseinweisungen [51].

Diese Anstiege waren bei Frauen höher, möglicherweise im Zusammenhang mit höheren Komorbiditätsraten. Das Risiko einer HF-assoziierten Krankenhauseinweisung ist bei Patienten mit Diabetes 1,5-mal höher als bei Kontrollpersonen. Vorhofflimmern, ein höherer Body-Mass-Index und ein höheres Hämoglobin A_{1c} sowie eine reduzierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate sind starke Prädiktoren für HF-assoziierte Krankenhauseinweisungen [19]. Aufgrund des Bevölkerungswachstums, der Alterung und der zunehmenden Prävalenz der Komorbiditäten wird voraussichtlich die absolute Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen HF in der Zukunft erheblich zunehmen, möglicherweise um etwa 50 % in den nächsten 25 Jahren [14, 52].

■ Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion

Hintergrund

Die aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer HF erkennen sowohl die

historischen Änderungen in der Nomenklatur als auch den fehlenden Konsens eines optimalen LVEF-Grenzwertes, zur Definition der Gruppe von Patienten mit HF ohne offensichtlich reduzierte EF, an [53]. Der Begriff „erhalten“ wurde ursprünglich im CHARM-Programm vorgeschlagen. Es weist auf Patienten mit einer EF ($> 40\%$), die weder deutlich „reduziert“ noch ganz „normal“ ist [54]. Während die aktuellen Leitlinien Patienten mit einer LVEF von 41–49 % als HFmrEF-Patienten bezeichnen, wird es eine Debatte darüber geben, was „leichtgradig“ reduzierte EF bedeutet, welche Bedeutung den EF-Grenzwerten zuzuschreiben ist und ob sie für Männer und Frauen unterschiedlich sein sollten [10, 55]. Die Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung (EACVI) definiert systolische Dysfunktion als $< 52\%$ für Männer und $< 54\%$ für Frauen [56]. Ob Patienten mit höheren Ejektionsfraktionen und HF als HF mit „normaler“ EF bezeichnet werden sollten, wurde ebenfalls in Betracht gezogen [10, 57]. Es besteht eine bekannte Variabilität von echokardiographischen LVEF-Messungen, mit Schwierigkeiten bei der Interpretation der LVEF, wenn mit unterschiedlicher Bildgebungsmodalität gemessen wurde. Daraus ergeben sich verbleibende Kontroversen bezüglich des genauen LVEF-„Cut-offs“, um „normal“ zu definieren, was nicht nur mit dem Geschlecht, sondern auch mit anderen Faktoren wie Alter und ethnischer Zugehörigkeit variieren kann [58]. Aufgrund dessen wurde in der aktuellen Leitlinie die Nomenklatur von „HFpEF“ unter Verwendung eines EF-Grenzwertes von 50 % beibehalten [7]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass Kliniker sich darüber im Klaren sein sollten, dass die LVEF eine kontinuierliche Variable mit einer Normalverteilung in der Allgemeinbevölkerung ist und die in Definitionen verwendeten EF-Grenzwerte willkürlich festgelegt wurden [7].

Während die LVEF-Grenze zur Definition von „normal“ wahrscheinlich höher als 50 % sein dürfte, sollte das Vorliegen einer sehr hohen EF (z. B. $> 65\text{--}70\%$) ebenfalls zu einer Suche nach Pathologien wie kardiale Amyloidose oder hypertrophe Kardiomyopathie führen, da eine „übernormale“ EF durch Schrumpfung des end-diastolischen LV-Volumens resultieren kann [59, 60].

Klinische Merkmale

HFpEF unterscheidet sich von HFrEF und HFmrEF dadurch, dass HFpEF-Patienten in der Regel älter und häufiger weiblich sind. Vorhofflimmern, chronische Niereninsuffizienz und nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten sind häufiger bei Patienten mit HFpEF als bei Patienten mit HFrEF [61]. Es gibt zahlreiche mögliche Ursachen für HFpEF. Die Pathophysiologie verschiedener HFpEF-Syndrome ist unterschiedlich und diese bedürfen damit auch individueller „maßgeschneiderter“ Therapien. Warnsignale, sogenannte „Red Flags“, für das potenzielle Vorhandensein von kardialer Amyloidose umfassen einen niedrig normalen Blutdruck bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck, Intoleranz gegenüber Betablockern oder Hemmern des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, Vorgeschichte eines bilateralen Karpaltunnel-Syndroms, Niedervoltage im EKG und echokardiographische Merkmale wie Verdickung des Septums, der hinteren Wand oder auch der rechtsventrikulären freien Wand, vergrößerte Vorhöfe, ein kleiner Perikarderguss oder eine Klappenverdickung (für weitere Einzelheiten siehe den Abschnitt „Kardiomyopathie“

[Abschnitt 14.2] der aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer HF [7]). Außerdem ist es wichtig, andere Erkrankungen, die das HFpEF-Syndrom nachahmen könnten (z. B. Lungenerkrankungen, Anämie, Fettleibigkeit und Dekonditionierung) im Vorfeld auszuschließen. Für mehr Informationen siehe das ESC/Heart Failure Association-(HFA-) Positionpaper [62].

Diagnose

Die Diagnose von HFpEF bleibt eine Herausforderung. Mehrere diagnostische Kriterien wurden von Gesellschaften und in klinischen Studien vorgeschlagen [63]. Diese Kriterien variieren stark in ihren Sensitivitäten und Spezifitäten für die Diagnose von HFpEF. Rezent wurden zwei scorebasierte Algorithmen (H2FPEF und HFA-PEFF) vorgeschlagen, um die Diagnose von HFpEF zu unterstützen [62, 64]. Während die Verallgemeinbarkeit der Scores in verschiedenen Studien und Beobachtungs- und Kohortenstudien getestet wurde, variierte die diagnostische Aussagekraft der Scores [65, 66]. Beide Scores ordneten einen erheblichen Anteil der vermuteten HFpEF-Patienten lediglich mit einer intermediären Wahrscheinlichkeit zu, wobei zusätzliche diagnostische Tests als weiterführende Abklärung vorgeschlagen wurden. Um eine breite klinische Anwendung zu erleichtern, empfehlen die aktuellen ESC-Leitlinien einen vereinfachten pragmatischen Ansatz, der die gemeinsamen Hauptelemente in früheren Diagnosekriterien destilliert und die am häufigsten verwendeten Variablen hervorhebt. Einige dieser Variablen, insbesondere die Größe des linken Vorhofs (LA-Volumenindex $> 32\text{ ml/m}^2$), die Mitral-E-Geschwindigkeit $> 90\text{ cm/s}$, die septale e' -Geschwindigkeit $< 9\text{ cm/s}$, das E/e' -Verhältnis > 9 haben sich als Dreh- und Angelpunkte erwiesen, über die hinaus das Risiko einer kardiovaskulären Mortalität erhöht ist, was deren klinische Wertigkeit unterstreicht [67]. Die aktuelle ESC-Empfehlung steht daher im Einklang mit dem Konsens-Dokument der HFA und stellt keinen neuen Algorithmus oder diagnostischen Score dar, sondern eher einen vereinfachten Ansatz für Ärzte mit Zugang zu Fachwissen [62].

Dieser vereinfachte diagnostische Ansatz beginnt mit der Bewertung der Vortestwahrscheinlichkeit (siehe klinische Merkmale oben). Die Diagnose von HFpEF sollte folgendes beinhalten:

- Symptome und Anzeichen von HF,
- eine LVEF $\geq 50\%$,
- objektiver Hinweis auf strukturelle und/oder funktionelle Anomalien des Herzens konsistent mit dem Vorliegen einer diastolischen LV-Dysfunktion/erhöhten LV-Füllungsdrücken, einschließlich erhöhter NP.

Patienten mit HFpEF neigen zu einem eher stabilen Entwicklungsverlauf der LVEF [69]. Jedoch wird bei jenen, die eine klinische Indikation für eine Verlaufsechokardiographie während der Nachsorge haben, bei etwa einem Drittel eine Reduktion der LVEF beobachtet [70]. Allerdings finden sich

*Patienten mit offenkundig reduzierter LVEF in der Vorgeschichte ($\leq 40\%$), die später eine LVEF von $\geq 50\%$ aufweisen, sollten als wiederhergestellte HFrEF oder „HF mit verbesserter LVEF“ (eher als HFpEF), berücksichtigt werden. Bei diesen Patienten wird die Fortsetzung der HFrEF-Behandlung unbedingt empfohlen [68].

< 10 % der ursprünglichen HFpEF-Patienten in der HFrEF-Gruppe wieder. Bei Vorliegen von Vorhofflimmern liegt der Schwellenwert für den LA-Volumenindex bei > 40 ml/m². Belastungsschwellen beinhalten das E/e'-Verhältnis bei Spitzenbelastung von ≥ 15 oder Trikuspidalinsuffizienz-Geschwindigkeit bei Spitzenbelastung von > 3,4 m/s [71]. Der LV-globale longitudinale Strain < 16 % hat eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 56 % für die Diagnose von HFpEF, validiert durch invasive Tests [64].

Wenn in Ruhe gemessene echokardiographische und laborchemische Marker nicht eindeutig sind, wird ein diastolischer Belastungstest empfohlen [62, 72]. Der Bestätigungstest zur Diagnose von HFpEF ist ein invasiver hämodynamischer Belastungstest. Ein invasiv gemessener pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PAWP) von ≥ 15 mmHg (in Ruhe) oder ≥ 25 mmHg (bei Belastung) oder ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck von ≥ 16 mmHg (in Ruhe) wird im Allgemeinen als diagnostisch angesehen [73]. Anstelle eines PAWP-„Cut-off“ bei Belastung wird jedoch auch ein PAWP zum Herzleistungs-Index für die invasive Diagnose von HFpEF verwendet [63, 74]. Allerdings ist zu bemerken, dass eine invasive hämodynamische Messung bei Belastung in vielen Zentren weltweit kaum verfügbar und darüber hinaus mit Risiken verbunden ist. Die Hauptanwendung des PAWP zum Herzleistungs-Index ist daher auf das Forschungsumfeld beschränkt. Bei Fehlen jeglicher krankheitsmodifizierender Behandlungen* schreiben die aktuellen Leitlinien nicht bei jedem Patienten „Goldstandard“-Tests zur Diagnose von HFpEF vor, betonen aber: je höher die Anzahl gemessener nicht-invasiver Marker für erhöhte LV-Füllungsdrücke, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFpEF [7].

Behandlung

„Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction“- (EMPEROR-) Preserved, Empagliflozin bei HFpEF, ist die erste positive Outcome-Studie und verringerte das kombinierte Risiko eines kardiovaskulären Todes oder einer Hospitalisierung aufgrund von HF bei HFpEF-Patienten, unabhängig davon, ob Diabetes vorliegt oder nicht [1]. Im Rahmen des ESC-Kongresses 2022 wurde außerdem die „Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure“- (DELIVER-) Studie, Dapagliflozin bei HFpEF, präsentiert [2]. Hierbei senkte Dapagliflozin signifikant den primären Endpunkt eines kardiovaskulären Todes oder sich verschlechternde HF bei Patienten mit HFmrEF oder HFpEF [3].

Bis zur EMPEROR-Studie bzw. zur DELIVER-Studie hat bislang keine Behandlung eine überzeugende Reduzierung der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFpEF gezeigt, obwohl Verbesserungen für einige spezifische Phänotypen von Patienten innerhalb des HFpEF-Gesamtsyndroms beobachtet wurden. Einige Vorteile wurden mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und Nephilysin-Inhibitoren berichtet,

allerdings war das Ausmaß der Wirkungen bescheiden und die Vorteile waren nur bei Untergruppen von Patienten offensichtlich [4, 5, 9]. Hospitalisierungen für HF waren durch Spironolacton reduziert, ein Trend hinsichtlich Reduktion mit Sacubitril/Valsartan war zu bemerken. Obwohl diese Studien in Bezug auf ihre primären Endpunkte neutral waren, sind diese hypothesengenerierend. Dessen ungeachtet, dass Nebivolol deutlich den kombinierten primären Endpunkt aus Gesamtmortalität oder kardiovaskulärem Grund für eine Krankenhausaufnahme reduziert, schloss die SENIORS-Studie nur 15 % aller Patienten mit einer LVEF > 50 % ein [75, 76]. Studien, die auf den Stickoxid-zyklischen Guanosin-Monophosphatweg abzielen, haben auch nicht dazu beigetragen, die körperliche Aktivität oder Lebensqualität in HFpEF zu verbessern: z. B. NEAT-HFpEF [77], INDIE-HFpEF [78], VITALITY-HFpEF [79] und CAPACITY-HFpEF [80].

Die US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel, „Food and Drug Administration“, hat die Verwendung von Sacubitril/Valsartan und Spironolacton bei Patienten mit einer LVEF „weniger als normal“ befürwortet. Diese Aussagen beziehen sich auf Patienten innerhalb der HFmrEF- und HFpEF-Kategorien [7]. Für Sacubitril/Valsartan basierte diese Entscheidung auf der Subgruppenanalyse der PARAGON-HF-Studie, die eine Verringerung der HF-assoziierten Krankenhauseinweisungen bei Patienten mit einer LVEF < 57 % zeigen, sowie eine Meta-Analyse der PARADIGM-HF- und PARAGON-HF-Studien, die eine Verringerung von kardiovaskulären Todesfällen und HF-assoziierten Krankenhauseinweisungen bei Personen mit einer LVEF unterhalb des Normalbereichs zeigen [6]. In Bezug auf Spironolacton hat die Untergruppe von Teilnehmern der in Amerika rekrutierten TOPCAT-Studie eine signifikante Reduktion der primären Endpunkte kardiovaskulärer Tod und HF-assoziiierter Krankenhausaufenthalt gezeigt [4, 5]. Eine anschließende, nach EF stratifizierte *Post-hoc*-Analyse zeigte eine signifikante Reduzierung der Ergebnisse bei Patienten mit einer LVEF < 55 % [6].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen weiter, dass die Behandlung von HFpEF darauf abzielen sollte, die Stauungssymptome mit Diuretika zu reduzieren. Schleifendiuretika werden bevorzugt, obwohl Thiaziddiuretika auch zur Behandlung von Bluthochdruck nützlich sein können [7]. Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten und Steigerung der körperlichen Aktivität können Symptome und körperliche Leistungsfähigkeit weiter verbessern und sollten daher bei geeigneten Patienten berücksichtigt werden [81, 82].

Es ist wichtig, die zugrunde liegenden Risikofaktoren, Ätiologie und gleichzeitig bestehende Komorbiditäten bei HFpEF (z. B. Bluthochdruck in Abschnitt 12.4, koronare Herzkrankheit in Abschnitt 12.2, Amyloidose in Abschnitt 14.6, Vorhofflimmern in Abschnitt 12.1.1 und Herzklappenerkrankungen in Abschnitt 12.3 [7]) zu identifizieren und zu behandeln. Zweifellos trägt die Behandlung einiger der zugrunde liegenden Phänotypen, die zum HFpEF-Syndrom führen, zu verbesserten Ergebnissen bei [7].

■ Interessenkonflikt

Keiner.

*Zum Zeitpunkt des Erscheinens der ESC-Leitlinien vor rund einem Jahr war in Europa kein Medikament zur Therapie der HFpEF zugelassen. In Folge der aktuellen Studienlage (siehe Kapitel „Behandlung“) wird ein entsprechendes Update der Leitlinien erwartet.

Literatur:

- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089–98.
- No authors listed. Results from the DELIVER and DAPA-HF Phase III trials demonstrate Farxiga's efficacy in heart failure regardless of ejection fraction. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/farxiga-hfpef-phase-iii-trial-met-primary-endpoint.html> (zuletzt gesehen: 07.12.2022).
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–92.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al.; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 455–62.
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020; 141: 352–61.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 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 J Heart Fail* 2022; 24: 4–131.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1230–9.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609–20.
- Lam CSP, Voors AA, Piotr P, et al. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020; 41: 2353–5.
- Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572–80.
- Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 404–15.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333–41.
- Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017; 3: 7–11.
- Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 342–50.
- Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur Heart J* 2013; 34: 1424–31.
- GBD 2017. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–858.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113: 646–59.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
- Smeets M, Vaes B, Mamouris P, et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019; 9: e022972.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e139–e596.
- van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 772–7.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 242–52.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67–e492.
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al.; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531–9.
- Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1179–90.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614–9.
- Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1624–34.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1574–85.
- Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009; 5: 517–27.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292: 344–50.
- Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003875.
- Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 464–72.
- Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1682–8.
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 996–1004.
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 678–685.
- Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020; 41: 1357–64.
- Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 720–6.
- Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 680–6.
- Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al.; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1258–69.
- Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1597–605.
- Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 591–601.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al.; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34: 1404–413.
- Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, et al. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014; 35: 25–32.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119: 515–23.
- Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1695–702.
- Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ* 2019; 364: 1223.
- Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, et al. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol* 2018; 271: 195–9.
- Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002; 87: 75–6.
- Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, et al. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998–2010. *Circulation* 2013; 128: 2577–84.
- Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019; 4: e406–e420.
- Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, et al.; Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010; 341: c4130.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
- Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 898–901.
- Galdieri M, Cosyns B, Edvardson T, et al.; EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1301–10.
- Campbell RT, Petrie MC, McMurray JJV. Redefining heart failure phenotypes based on ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1634–5.
- Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNormAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 656–65.
- Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020; 41: 1249–57.
- Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al.; NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 406–16.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 559–73.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297–317.
- Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFrEF definitions. *Circulation* 2019; 140: 353–65.

64. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018; 138: 861–70.
 65. Segar MW, Patel KV, Berry JD, et al. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2019; 139: 1851–3.
 66. Ouwkerk W, Tromp J, Jin X, et al. Heart failure with preserved ejection fraction diagnostic scores in an Asian population. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1737–9.
 67. Playford D, Strange G, Celermajer DS, et al; NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 505–15.
 68. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61–73.
 69. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e005652.
 70. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, et al. Prevalence and prognostic implications of longitudinal ejection fraction change in heart failure. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 306–17.
 71. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, et al. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002078.
 72. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, et al. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1303–11.
 73. Barandiaran Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 413–21.
 74. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004750.
 75. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP Investigators. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 211–7.
 76. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
 77. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–67.
 78. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006; 114: 397–403.
 79. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al; VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 1512–21.
 80. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of praliquat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 1522–31.
 81. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, et al. The evolving role of cardiorespiratory fitness and exercise in prevention and management of heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 75–80.
 82. Kitzman DW, Upadhyay B, Reeves G. Hospitalizations and prognosis in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: time to treat the whole patient. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 442–4.
- Weiterführende Literatur:**
- Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149–58.
 - Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278: 212–6.
 - Group SR, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
 - Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Anti-hypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network metaanalysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011; 171: 384–94.
 - Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
 - Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al; PROVE IT-TIMI Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2326–31.
 - Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249–54.
 - Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
 - Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
 - Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
 - Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 384: 129–39.
 - Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–35.
 - Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1677–82.
 - Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, et al. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 422–7.
 - Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 939–45.
 - Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015; 132: 1786–94.
 - Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, et al; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 1110–4.
 - Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 961–8.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Jardiance 10 mg Filmtabletten; Jardiance 25 mg Filmtabletten: QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Jardiance 10 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. *Jardiance 25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2)- Hemmer, ATC Code: A10BK03 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** *Typ-2-Diabetes mellitus:* Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Herzinsuffizienz:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** März 2022

Eisentherapie bei Herzinsuffizienz nach Leitlinien – Update 2022

M. Gerges, D. Bonderman

Kurzfassung: Anämie ist eine sehr häufige Komorbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF). Die Pathophysiologie ist vielfältig und umfasst Ernährungsmängel, Blutverlust durch den Magen-Darm-Trakt, verminderte Eisenaufnahme und verminderte Freisetzung von gespeichertem Eisen. Es ist ein unabhängiger Prädiktor für reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und wiederkehrende Hospitalisierungen. Sowohl die orale Eisentherapie als auch Erythropoietin-stimulierende Mittel sind nicht wirksam bei HF mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Eisenmangel.

Der Fokus hat sich auf die Rolle des Eisenmangels verlagert, der bei HF sehr häufig auftritt, auch bei Patienten, die nicht anämisch sind. Die Kriterien für die Diagnose sind inzwischen gut etabliert und es wird empfohlen, dass jeder Patient mit HF auf Eisenmangel untersucht werden sollte. Es gibt schlüssige Evidenz dafür, dass dadurch Hospitalisierungen reduziert und die Lebensqualität verbessert werden. Daher sollte eine Eisensupplementierung mit intravenöser Eisencarboxymaltose zur Verbesserung der

Symptome, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit HF und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 45 % in Betracht gezogen werden. Die Ergebnisse aktuell laufender Studien wie „FAIR-HFpEF“ werden erwartet, die wegweisende Evidenz im Hinblick auf die Wirkungen von Eisencarboxymaltose bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion liefern könnten.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Eisenmangel, Anämie, intravenöse Eisensupplementierung

Abstracts: Iron therapy in heart failure – Update 2022. Anemia is a common comorbidity in patients with heart failure (HF). The Pathophysiology is diverse and includes nutritional deficiencies, blood loss through the gastrointestinal tract, decreased iron absorption and decreased release of stored iron. It's an independent predictor of reduced physical performance, quality of life and recurring hospitalizations. Both oral iron therapy as well as erythropoietin stimulating agents are not effective

in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency.

In recent years the focus has shifted to the role of iron deficiency, which is very common in heart failure, even in patients who are not anemic. The criteria for the diagnosis are now good established, and it is recommended that every patient should be checked for iron deficiency with HF. There is strong evidence that this leads to reduced hospitalizations and improved quality of life. Therefore, iron supplementation with intravenous ferric carboxymaltose should be considered in patients with HF and left ventricular ejection fraction < 45% to improve symptoms, exercise capacity and quality of life. The results ongoing studies such as „FAIR-HFpEF“ are expected to deliver crucial evidence with regard to the effects of intravenous iron carboxymaltose in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **J Kardiologie 2023, 30 (1–2): 24–9.**

Keywords: heart failure, anemia, iron deficiency, intravenous iron supplementation

Lernziele

Auseinandersetzung mit der neuen Definition und Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz laut aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer HF.

Auseinandersetzung mit Eisenmangel und Anämie bei Herzinsuffizienz sowie mit dem Stellenwert einer intravenösen Eisensupplementierung mit Eisencarboxymaltose bei Herzinsuffizienz laut aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer HF.

Was ist neu?

In den aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und ESC-Leitlinien für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der klinischen Praxis wird empfohlen, alle Patienten mit Herzinsuffizienz (HF, „heart failure“) sowohl auf kardiovaskuläre als auch auf nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten zu untersuchen; falls vorhanden, sollten sie behandelt werden [1]. Diese Krankheiten umfassen koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Kachexie und Sarkopenie, Schilddrüsen-

erkrankungen, chronische Nierenerkrankung, Anämie, Eisenmangel und Schlafapnoe [2].

Herzinsuffizienz

Definition

HF ist keine einzelne Pathologie, sondern ein klinisches Syndrom, bestehend aus Kardinalsymptomen (z. B. Atemnot und Müdigkeit), die je nach Krankheitsstadium von typischen klinischen Anzeichen begleitet sein können (z. B. erhöhter jugularvenöser Druck, pulmonale Stauung und periphere Ödeme). Zugrunde liegt eine strukturelle und/oder funktionelle Anomalie des Herzens, was zu erhöhtem intrakardialen Druck und/oder unzureichender Herzauswurfleistung bei Belastung und später auch in Ruhe führt [2].

Die Identifizierung der Ätiologie der zugrunde liegenden Herzfunktionsstörung ist bei der Diagnose der HF obligatorisch, da die spezifische Pathologie die Weiterbehandlung bestimmt (Abb. 1). Am häufigsten ist HF auf eine myokardiale Dysfunktion, entweder systolisch, diastolisch oder beides, zurückzuführen [2]. Allerdings können auch Pathologien der Klappen (Klappenvitien), des Perikards und des Endokards sowie Herzrhythmusstörungen HF verursachen oder dazu beitragen, eine HF zu entwickeln [2].

Eisenmangel und Anämie bei Herzinsuffizienz

Eisenmangel und Anämie treten bei HF-Patienten häufig auf. Eisenmangel und Anämie *per se* sind verbunden mit einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit, wiederkehrenden HF-assoziierten Krankenhausaufenthalten und mit einer hohen kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität [2].

Eingelangt am 03. 11. 2022, angenommen nach Revision am 20.12.2022

Aus der 5. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wiener Gesundheitsverbund

Korrespondenzadresse: Prim. Priv.-Doz. Dr. Diana Bonderman, 5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wiener Gesundheitsverbund, A-1100 Wien, Kundratstrasse 3; E-Mail: diana.bonderman@gesundheitsverbund.at

Nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation ist Anämie definiert als Hämoglobinkonzentration < 12 g/dL bei Frauen und < 13 g/dL bei Männern. Bei HF-Patienten ist Eisenmangel definiert als entweder eine Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL oder 100–299 ng/mL mit einer Transferrinsättigung (TSAT) < 20 %. Ferritin-Gewebeexpression und -konzentration im peripheren Blut werden durch Entzündungen und verschiedene Erkrankungen wie Infektionen, Krebs, Lebererkrankungen und HF selbst hervorgerufen. Ein anderer Marker, der einen intrazellulären Eisenmangel widerspiegelt, ist ein hoher Messwert Serum-löslicher Transferrinrezeptoren. Serum-lösliche Transferrinrezeptoren stammen aus der Proteolyse von Zellmembranen mit Transferrin-Rezeptoren. Die Synthese Serum-löslicher Transferrinrezeptoren ist im Falle von Eisenmangel erhöht und nicht von Entzündungen betroffen. Hohe Serum-lösliche Transferrinrezeptoren identifizieren darüber hinaus Patienten mit hohem Sterberisiko, unabhängig von „konventionellen“ Prognosevariablen. Allerdings ist seine Anwendbarkeit für eine Eisensubstitutionstherapie noch nicht nachgewiesen [1].

Eisenmangel, der auch unabhängig von Anämie vorliegen kann, tritt bei bis zu 55 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und bei bis zu 80 % der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (AHF) auf. Eisenmangel kann durch erhöhten Verlust, verringerte Aufnahme oder Resorption (z. B. Mangelernährung, Obstipation) und/oder reduzierten Eisenmetabolismus, der durch chronische entzündliche Prozesse im Rahmen von HF auftritt, entstehen. Allerdings ist die genaue Ursache des Eisenmangels bei HF noch nicht vollständig geklärt. Eisenmangel kann unabhängig von Anämie die Belastungsfähigkeit beeinträchtigen, Kreislaufdekompensation beschleunigen, Dysfunktion der Skelettmuskulatur fördern und ist generell mit Gebrechlichkeit assoziiert [2].

Es wird empfohlen, alle HF-Patienten regelmäßig auf Anämie und Eisenmangel mittels großem Blutbild, Serum-Ferritin-Konzentration und TSAT zu screenen. Der Nachweis von Anämie und/oder Eisenmangel sollte eine angemessene Untersuchung veranlassen, um die zugrunde liegende Ursache zu bestimmen.

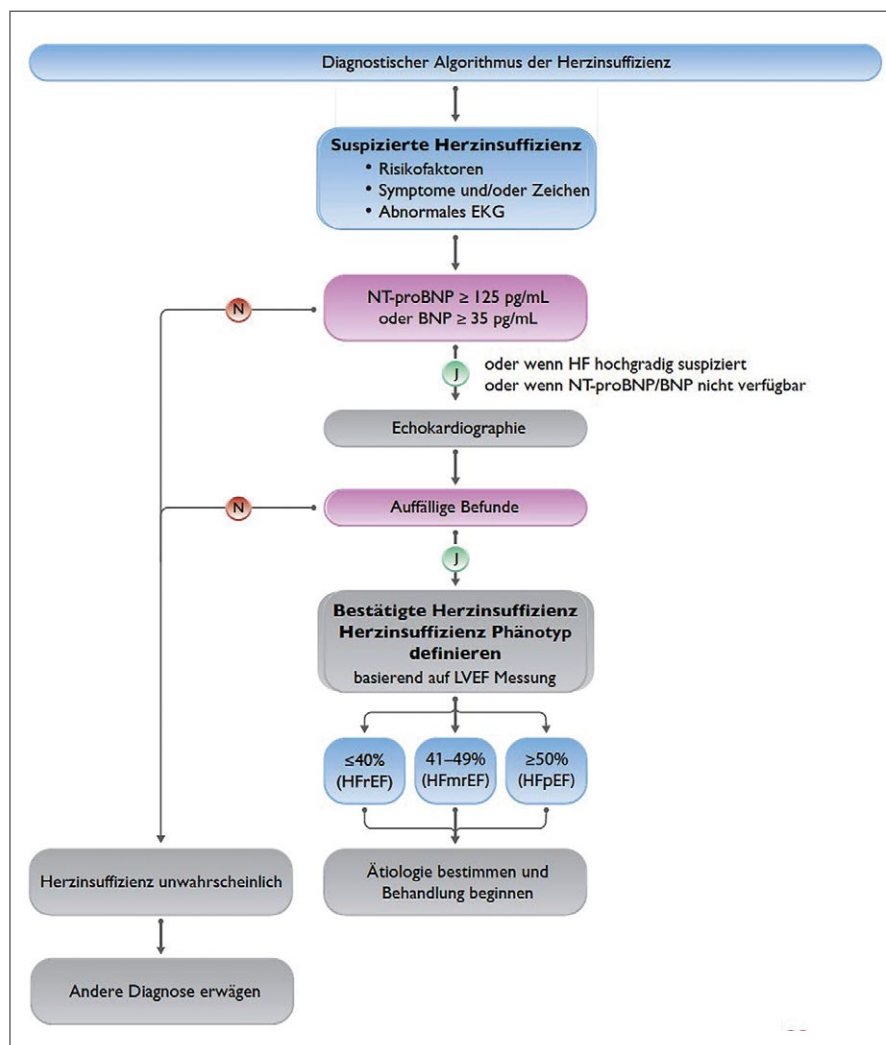


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus der Herzinsuffizienz. Mod. nach [2]. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press. BNP = natriuretisches Peptid B-Typ; EKG = Elektrokardiogramm; HFmrEF = Herzinsuffizienz mit leichtgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP = N-terminales natriuretisches Peptid Pro-B-Typ.

Mögliche echokardiographische Befundauffälligkeiten sind in den jeweiligen Abschnitten zu HFrEF (Abschnitt 5), HFmrEF (Abschnitt 7) und HFpEF (Abschnitt 8) der aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz ausführlicher beschrieben.

Darbepoetin-alpha konnte die Gesamtmortalität oder HF-assoziierte Hospitalisierungen nicht reduzieren. Es erhöhte das Risiko von thromboembolischen Ereignissen in der einzigen groß angelegten randomisierten Studie bei Patienten mit HFrEF und leicht bis mittelschwerer Anämie [3]. Infolgedessen sind Erythropoietin-stimulierende Mittel von den aktuellen ESC-Leitlinien nicht empfohlen, beziehungsweise für die Behandlung von Anämie bei HF nicht indiziert. Das aktuell empfohlene Management von Anämie und Eisenmangel bei Patienten mit HF ist in Tabelle 1 angeführt [2].

Randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass eine Eisenergänzung mit intravenöser Eisencarboxymaltose sicher ist und Symptome, körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität von Patienten mit HFrEF und Eisenmangel verbessert [4–7]. Meta-Analysen von randomisiert-kontrollierten Studien zeigten auch eine Verringerung des Risikos des kombinierten Endpunktes Tod oder kardiovaskulär-assoziiertes Hospitalisierung, kardiovaskulär-assoziiertes Tod oder HF-assoziiertes Hospitalisierung, kardiovaskulär-assoziiertes oder HF-assoziiertes Hospitalisierung [8, 9]. Die positiven Wirkungen einer Eisenergänzungstherapie waren unabhängig vom Vorliegen einer Anämie [10].

In der AFFIRM-AHF-Studie wurden HF-Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 50 %

Tabelle 1: Empfohlenes Management von Anämie und Eisenmangel bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Mod. nach [2]. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^a
Es wird empfohlen, alle Patienten mit HF regelmäßig auf Anämie und Eisenmangel mittels großem Blutbild, Serum-Ferritin Konzentration und TSAT zu screenen.	I	C
Intravenöse Eisenergänzung mit Eisencarboxymaltose sollte bei symptomatischen Patienten mit LVEF < 45 % und Eisenmangel (definiert als entweder eine Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL oder 100–299 ng/mL mit einer TSAT < 20 %) in Betracht gezogen werden, um HF-Symptome zu verringern und Belastungsfähigkeit und Lebensqualität zu steigern.	IIa	A
Intravenöse Eisenergänzung mit Eisencarboxymaltose sollte bei symptomatischen rezent hospitalisierten Patienten mit LVEF < 50 % und Eisenmangel (definiert als entweder eine Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL oder 100–299 ng/mL mit einer TSAT < 20 %) in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer HF-assoziierten Hospitalisierung zu reduzieren.	IIa	B

HF = Herzinsuffizienz; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; QOL = Lebensqualität; TSAT = Transferrinsättigung. ^aEmpfehlungsklasse; ^bEvidenzgrad

und gleichzeitigem Eisenmangel mit Eisencarboxymaltose behandelt [11]. In dieser Studie wurden HF-Patienten im Falle einer HF-assoziierten Hospitalisierung in eine intravenöse Eisencarboxymaltose- oder Placebo-Gruppe randomisiert. Die Verabreichung der Studienmedikation wurde, falls indiziert, in 6- und dann 12-Wochen-Intervallen wiederholt. Die Gabe von Eisencarboxymaltose hatte keinen signifikanten Effekt auf den primären kombinierten Endpunkt HF-assoziierte Hospitalisierung und kardiovaskulär-assoziiierter Tod nach 52 Wochen (Verhältnisrate 0,79; 95 %-KI 0,62–1,01, $p = 0,059$). Sie reduzierte jedoch den zusammengesetzten Endpunkt aus der ersten HF-assoziierten Hospitalisierung oder des kardiovaskulär-assoziierten Todes (HR 0,80; 95 %-KI 0,66–0,98, $p = 0,030$) und die Gesamtzahl der HF-assoziierten Hospitalisierungen (Verhältnisrate 0,74; 95 %-KI 0,58–0,94, $p = 0,013$) [11].

Auch die IRONMAN-Studie [12] zeigte ähnliche positive Effekte bei einem breiten Spektrum von HFrEF-Patienten im Zusammenhang mit einer Eisenergänzungstherapie. In dieser Studie wurden HF-Patienten mit einem Eisenmangel zu einer intravenösen Behandlung mit Eisensomaltosid/Eisen (III)-Derisomaltose randomisiert. Hierbei erwies sich eine signifikante Reduktion der HF-assoziierten Hospitalisierungen und des kardiovaskulär-assoziierten Todes, was den Nutzen einer Eisenergänzung in dieser Population weiter unterstützt [12]. Daher sollte eine Eisensupplementierung mit intrave-

nöser Eisencarboxymaltose zur Verbesserung der Symptome, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und LVEF < 45 % in Betracht gezogen werden [2].

Die Ergebnisse aktuell laufender Studien wie „FAIR-HFpEF“, die wegweisende Evidenz im Hinblick auf die Wirkungen von Eisencarboxymaltose bei HFpEF-Patienten liefern könnten, werden erwartet.

Eine orale Eisentherapie ist nicht wirksam bei Eisenmangel und verbesserte nicht die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HFrEF und Eisenmangel [13]. Sie wird daher nicht für die Behandlung von Eisenmangel bei Patienten mit HF empfohlen [2].

■ Chronische Herzinsuffizienz

Diagnose von chronischer Herzinsuffizienz

Die Diagnose von CHF erfordert das Vorhandensein von Symptomen und/oder Anzeichen einer HF und objektiver Hinweise auf eine Herzfunktionsstörung (Abb. 1). Symptome und Anzeichen allein sind nicht ausreichend, um die Diagnose von HF zu stellen [2].

Die Diagnose einer CHF ist wahrscheinlicher bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, chronischer Nierenerkrankung und kardiotoxischer Chemotherapie sowie bei jenen Patienten mit einer Familiengeschichte von Kardiomyopathie oder plötzlichem Tod. Empfohlene diagnostische Tests bei allen Patienten mit Verdacht auf CHF sind die Bestimmung von natriuretischem Peptid B-Typ (BNP)/N-terminalem natriuretischem Peptid Pro-B-Typ (NT-pro BNP), die Durchführung eines 12-Kanal-EKGs, einer transthorakalen Echokardiographie und eines Thorax-Röntgen sowie routinemäßige Blutuntersuchungen auf Komorbiditäten, einschließlich großem Blutbild, Harnstoff und Elektrolyte, Schilddrüsenfunktionsparameter, Nüchternblutglukose und Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), Lipide und Eisenstatus (TSAT und Ferritin; Tab. 2) [2].

■ Akute Herzinsuffizienz

Diagnose von akuter Herzinsuffizienz

Akute Herzinsuffizienz (AHF) bezieht sich auf ein schnelles oder allmähliches Einsetzen von Symptomen und/oder An-

Tabelle 2: Empfohlene diagnostische Tests bei allen Patienten mit Verdacht auf chronische Herzinsuffizienz. Mod. nach [2]. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^a
BNP/NT-proBNP	I	B
12-Kanal-EKG	I	C
Transthorakale Echokardiographie	I	C
Thorax-Röntgen	I	C
Routinemäßige Blutuntersuchungen auf Komorbiditäten, einschließlich großes Blutbild, Harnstoff und Elektrolyte, Schilddrüsenfunktionsparameter, Nüchternblutglukose und HbA _{1c} , Lipide, Eisenstatus (TSAT und Ferritin)	I	C

BNP = natriuretisches Peptid B-Typ; EKG = Elektrokardiogramm; HbA_{1c} = glykolisiertes Hämoglobin A_{1c}; NT-proBNP = N-terminales natriuretisches Peptid Pro-B-Typ; TSAT = Transferrinsättigung. ^aEmpfehlungsklasse; ^bEvidenzgrad.

Tabelle 3: Empfohlene diagnostische Tests bei allen Patienten mit akuter Herzinsuffizienz. Mod. nach [2]. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

Untersuchung	Zeitpunkt	Mögliche Befunde	Diagnosewert	Indikation
EKG	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt, ^{a,b} vor Entlassung	Arrhythmien, Myokardischämie	Ausschluss eines ACS oder einer Arrhythmie	Empfohlen
Lungenröntgen	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt ^a	(Kardio-pulmonale) Stauung, Pneumonie	Bestätigend	Zu berücksichtigen
Lungenultraschall	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt, ^a vor Entlassung	(Kardio-pulmonale) Stauung	Bestätigend	Zu berücksichtigen
Echokardiographie	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt, ^a vor Entlassung	(Kardio-pulmonale) Stauung, kardiale Dysfunktion, mechanische Ursachen	Hoher Diagnosewert	Empfohlen
Natriuretische Peptide	Aufnahme, vor Entlassung	(Kardio-pulmonale) Stauung	Hoher negativer Vorhersagewert	Empfohlen
Serum-Troponin	Aufnahme	Myokardischämie	Ausschluss eines ACS	Empfohlen
Serum-Kreatinin	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt, ^a vor Entlassung	Niereninsuffizienz	Kein Diagnosewert	Empfohlen zur prognostischen Einschätzung
Serum-Elektrolyte	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt, ^a vor Entlassung	Elektrolytstörung	Kein Diagnosewert	Empfohlen zur prognostischen Einschätzung und Behandlung
Eisenstatus	Vor Entlassung	Eisenmangel	Kein Diagnosewert	Empfohlen zur prognostischen Einschätzung und Behandlung
TSH	Aufnahme	Hypo-Hyperthyreose	Kein Diagnosewert	Empfohlen, wenn Hypothyreose suspiert
D-Dimer	Aufnahme	Pulmonalembolie	Nützlich zum PE-Ausschluss	Empfohlen, wenn Pulmonalembolie suspiert
Procalcitonin	Aufnahme	Pneumonie	Nützlich zur Diagnose einer Pneumonie	Kann bei Verdacht auf Pneumonie durchgeführt werden
Laktat	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt ^a	Laktatazidose	Nützlich zur Beurteilung der Durchblutung	Empfohlen, wenn periphere Minderperfusion suspiert
Pulsoximetrie und arterielle Blutgasanalyse	Aufnahme, während Krankenhausaufenthalt ^a	Respiratorisches Versagen	Nützlich zur Beurteilung der respiratorischen Funktion	Empfohlen, wenn respiratorisches Versagen suspiert

ACS = Akutes Koronarsyndrom; AHF = Akute Herzinsuffizienz; BNP = natriuretisches Peptid Typ B; EKG = Elektrokardiogramm; MR-proANP = mid-regional pro-atriales natriuretisches Peptid; NT-proBNP = N-terminales natriuretisches Peptid Typ B; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

^abasierend auf der klinischen Verfassung; ^bEine kontinuierliche EKG-Überwachung kann basierend auf der klinischen Verfassung in Erwägung gezogen werden.

zeichen von HF. Die Symptome und/oder Anzeichen sind so schwerwiegend, dass der Patient dringend einen medizinischen Kontakt herstellen muss. Patienten mit AHF müssen dringend abgeklärt und untersucht werden. Unverzüglich sollte die Einleitung oder Intensivierung der therapeutischen Behandlung, einschließlich intravenöser Therapien oder Verfahren erfolgen. AHF ist eine der Hauptursachen für Krankenhauseinweisungen bei Patienten > 65 Jahre und mit hohen Sterblichkeits- und Rehospitalisierungsraten assoziiert. Sterblichkeitsraten im Krankenhaus liegen bei 4–10 % [14–16]. Nach Krankhausentlassung kann die 1-Jahres-Sterblichkeit bei 25–30 % liegen. Andere Studien dazu berichten von mehr als 45 % Todesfälle oder Rehospitalisierungsraten nach Krankhausentlassung [15–19].

Die Diagnostik der AHF beginnt bereits zum Zeitpunkt der ersten ärztlichen Untersuchung. Empfohlene diagnostische Tests sind in Tabelle 3 angeführt [2].

Management vor und nach Entlassung

Ein erheblicher Anteil der Patienten mit AHF wird mit minimalem oder keinem Gewichtsverlust entlassen und, was noch wichtiger ist, mit anhaltender kardio-pulmonaler Stauung. Anhaltende kardio-pulmonale Stauung vor Entlassung ist mit einem höheren Wiederaufnahme- und Sterblichkeitsrisiko verbunden [16, 20]. Die Behandlung, einschließlich Einstellung auf diuretische Therapie, sollte daher vor der Entlassung optimiert werden, um Patienten frei von kardio-pulmonaler Stauung zu halten [2].

Bei Patienten mit akut dekompenzierter HF (ADHF) sollte die orale optimale medikamentöse Therapie fortgesetzt werden, mit Ausnahme einer möglichen Dosisreduktion oder des Absetzens bei hämodynamischer Instabilität (symptomatische Hypotonie), stark beeinträchtigter Nierenfunktion oder Hyperkaliämie. Sobald die hämodynamische Stabilisierung mit

intravenöser Therapie erreicht ist, sollte die Behandlung vor der Entlassung optimiert werden [21].

Die Behandlungsoptimierung hat drei Hauptziele: 1.) kardio-pulmonale Stauungen zu entlasten [2], 2.) Komorbiditäten wie Eisenmangel, die sich auf das Outcome nach der Entlassung auswirken, zu behandeln [11]; 3.) Initiieren oder Wiederaufnehmen einer oralen optimale medikamentöse Therapie mit positiven Auswirkungen auf die Langzeitprognose [2].

Studien haben gezeigt, dass eine Optimierung der medikamentösen Therapie mit einem niedrigeren Risiko einer 30-tägigen Wiederaufnahme einhergeht. Allerdings wurden bisher keine prospektiv randomisierten Studien zu diesem Thema durchgeführt [21–23]. Retrospektive Analysen zeigen, dass das Absetzen oder die Dosisreduktion einer Betablocker-Therapie während eines AHF-Krankenhausaufenthalts mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [24].

Es wird eine Follow-up-Visite innerhalb von 1–2 Wochen nach der Entlassung empfohlen [25, 26]. Diese Follow-up-Visite sollte das Monitoring von Anzeichen und Symptomen der HF und die Beurteilung des Volumenstatus umfassen. Weiters sollten Status, Blutdruck, Herzfrequenz und Labormessungen einschließlich Nierenfunktion, Elektrolyte und idealerweise natriuretische Peptide erhoben werden. Eisenstatus und Leberfunktion sollten auch beurteilt werden, wenn dies nicht vor der Entlassung erfolgt ist. Basierend auf klinischer Einschätzung und Laboruntersuchungen sollte eine weitere Optimierung und/oder Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Behandlung für HFrEF erfolgen, wobei die Eisensubstitution einen integralen Bestandteil der Therapie darstellt (Tab. 4) [2, 23].

Retrospektive Studien zeigen, dass ein solcher Ansatz mit einer niedrigeren Wiederaufnahmerate (30 Tage nach Entlassung)

Tabelle 4: Empfohlenes Management vor Entlassung und Planung des frühen Follow-up nach Entlassung bei hospitalisierten Patienten mit akuter Herzinsuffizienz. Mod. nach [2]. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^a
Es wird empfohlen, dass Patienten, die aufgrund von HF in ein Krankenhaus eingeliefert werden, sorgfältig evaluiert werden, um persistierende Anzeichen von kardio-pulmonaler Stauung vor Entlassung auszuschließen und die orale medikamentöse Therapie zu optimieren.	I	C
Es wird empfohlen, dass evidenzbasierte orale medikamentöse Therapien vor Entlassung eingeleitet werden.	I	C
Eine frühe Follow-up-Visite wird 1–2 Wochen nach Entlassung empfohlen, um Anzeichen einer kardio-pulmonalen Stauung zu beurteilen, Medikamententoleranz und Beginn und/oder Auftriturat evidenzbasierter Therapien.	I	C
Eisencarboxymaltose sollte bei Eisenmangel (definiert als Serum-Ferritin < 100 ng/mL oder Serum-Ferritin 100–299 ng/mL mit TSAT < 20 %) in Betracht gezogen werden, um Symptome zu verbessern und Rehospitalisierungen zu reduzieren.	Ila	B

HF = Herzinsuffizienz; TSAT = Transferrinsättigung. ^aEmpfehlungsklasse; ^bEvidenzgrad

einhergeht. Allerdings wurden bislang dazu keine prospektiv randomisierten Studien durchgeführt. Das empfohlene Management vor Entlassung und Planung des frühen Follow-up nach Entlassung bei hospitalisierten Patienten mit akuter HF ist in Tabelle 4 angeführt [2, 23, 26–28].

■ Interessenkonflikt

MG, DB: Autorenhonorar von CSL Vifor

Literatur:

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42: 3227–37.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599–726.
3. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, et al.; RED-HF Committees, RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med 2013; 368: 1210–9.
4. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361: 2436–48.
5. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J 2013; 34: 30–8.
6. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, et al.; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015; 36: 657–68.
7. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, et al.; EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. Circulation 2017; 136: 1374–83.
8. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2016; 18: 786–95.
9. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail 2018; 20: 125–33.
10. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Luscher TF, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1267–76.
11. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, et al.; AFFIRMAHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2020; 396: 1895–1904.
12. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA; IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-end-point trial. Lancet 2022; 400: 2199–209.
13. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA 2017; 317: 1958–66.
14. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, et al.; EuroHeart Survey Investigators, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006; 27: 2725–36.
15. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, et al.; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017; 19: 1242–54.
16. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, et al.; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry. Eur J Heart Fail 2019; 21: 1338–52.
17. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, et al.; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019; 21: 998–1007.
18. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, et al.; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2007; 116: 1482–7.
19. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions

than answers. Prog Cardiovasc Dis 2020; 63: 599–606.

20. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, et al.; EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. Eur Heart J 2013; 34: 835–43.

21. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart

failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail 2015; 17: 544–58.

22. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. Eur J Heart Fail 2018; 20: 345–54.

23. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure

medical therapies during hospitalization. JACC Heart Fail 2019; 7: 1–12.

24. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systematic review and metaanalysis. JACC Heart Fail 2015; 3: 647–53.

25. Metra M, Gheorghiade M, Bonow RO, Dei Cas L. Postdischarge assessment after a heart failure hospitalization: the next step forward. Circulation 2010; 122: 1782–5.

26. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnera-

ble phase after hospitalization for heart failure. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 220–9.

27. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-discharge follow-up characteristics associated with 30-Day readmission after heart failure hospitalization. Med Care 2016; 54: 365–72.

28. Edmonston DL, Jingjing W, Matsouka RA, Yancy C, Heidenreich P, et al. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. Am Heart J 2019; 212: 101–12.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

3. Medizinische Abteilung, Klinik Ottakring, Wien

Lecture Board:

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber, Klagenfurt

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Braunau

Doz. Dr. Bernhard Jäger, Wien

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

» Fortbildungen
» Statistik

DFP-Konto

» Übersicht
» Kontodetails
» Punkte buchen
» Diplome

Eisentherapie bei Herzinsuffizienz nach Leitlinien – Update 2022

AUTOR
M. Gerges,
D. Bonderman

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

1. Wann sollte eine intravenöse Eisenergänzung mit Eisen-carboxymaltose bei Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden?

- Bei symptomatischen Patienten mit LVEF < 45 % und Eisenmangel (definiert als entweder eine Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL oder 100–299 ng/mL mit einer TSAT < 20 %).
- Bei symptomatischen Patienten mit LVEF ≤ 40 % und Eisenmangel (definiert als entweder eine Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL oder 100–299 ng/mL mit einer TSAT < 20 %).
- Bei Symptomatischen Patienten mit LVEF ≤ 40 %.
- Bei symptomatischen Patienten mit LVEF 41–49 % und Eisenmangel (definiert als entweder eine Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL oder 100–299 ng/mL mit einer TSAT < 20 %).
- Bei allen symptomatischen Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Eisenmangel.

2. Für die Behandlung einer Anämie bei Herzinsuffizienz sind geeignet?

- Erythropoese-stimulierenden Mittel (ESA)
- orale Eisenpräparate
- Eisencarboxymaltose
- Eisensaft
- alle der oben genannten Antworten

3. Wie ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein Eisenmangel definiert?

- Entweder eine Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL oder 100–299 ng/mL mit einer Transferrinsättigung (TSAT) < 20 %.
- Serum-Ferritin-Konzentration > 100 ng/mL mit einer Transferrinsättigung (TSAT) < 20 %
- Serum-Ferritin-Konzentration 100–299 ng/mL mit einer Transferrinsättigung (TSAT) > 20 %
- Serum-Ferritin-Konzentration < 100 ng/mL mit einer Transferrinsättigung (TSAT) < 20 %
- alle der oben genannten Antworten

Schnelleinstieg

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

Den Test zur Erlangung von 1 DFP-Punkt finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

GLP-1-RA im kardiometabolischen Kontinuum

J. C. Wolf¹, A. Zirlik², H. Sourij³, D. Bonderman⁴, A. Niessner⁵, J. Auer^{6, 7}, K. Huber^{8, 9, 10}

Kurzfassung: Seit die ersten Glukagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) vor mehr als 15 Jahren vorgestellt wurden, hat sich auf diesem Gebiet einiges hinsichtlich der Wirksamkeit, aber auch der Sicherheit, sowie einiger Unterschiede bei den verfügbaren Substanzen getan. Zusätzlich zu den metabolisch günstigen Effekten dieser Substanzen, wurden weitere Effekte bekannt, die ihren Einsatz über die Therapie des Diabetes mellitus hinaus, insbesondere in der Kardiologie, aber auch in anderen Fachbereichen interessanter werden lassen. Mittlerweile wird für Menschen mit Diabetes mit gleichzeitig bestehender atherosklerotischer Erkrankung oder mit hohem kardiovaskulärem Risiko von nationalen und internationalen Fachgesellschaften weitgehend unabhängig vom HbA_{1c} die Therapie mit einem GLP-1-RA, und/oder SGLT2-Hemmern, empfohlen. Besonders herauszuheben sind hier die

Empfehlungen der „American Diabetes Association“ in ihren Guidelines von 2020, die angeben, dass GLP-1-RA bei hohem kardiovaskulärem Risiko indiziert sind und zwar „regardless of HbA_{1c}“.

Ziel dieses Artikels ist es, einen aktuellen Überblick über den Wirkmechanismus, das Sicherheitsprofil und die derzeitigen klinischen Anwendungsmöglichkeiten von GLP-1-RA zu vermitteln.

Schlüsselwörter: GLP-1-RA, Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid, Exenatid, Lixisenatid, KHK, Diabetes

Abstract: GLP-1-RA in a cardio-metabolic continuum. Since the introduction of the first Glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RA) more than 15 years ago a lot has happened in this field and there have been new developments with regards to efficacy and safety. Besides the established use for

metabolic control, additional effects have been discovered, raising the interest for this drug class also in cardiology and other medical disciplines. Currently, national and international guidelines recommend their use, besides SGLT2 inhibitors, in people with diabetes and established cardiovascular disease. The current American Diabetes Association Guideline 2022 now even recommends their use in patients with high cardiovascular risk “regardless of HbA_{1c}”.

The goal of this article is to present a current update on mechanisms of action, safety profile and current clinical indications of this very interesting and still relatively new family of agonists on the Glucagon like peptide-1 receptor. *J Kardiol* 2023; 30 (1–2): 30–4.

Key words: GLP-1-RA, Liraglutide, Semaglutide, Dulaglutide, Exenatide, Lixisenatide, ASCVD, diabetes

Abkürzungen:

APOE ^{-/-}	Apolipoprotein knock-out
ASCVD	Atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CV	Kardiovaskulär
hsCRP	High-sensitivity C-reactive protein
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	LDL-Cholesterin
PCSK9i	PCSK9-Inhibitor
SGLT2i	Sodium dependent glucose co-transporter 2-Inhibitor

Einleitung

GLP-1 (Glukagon-like Peptid 1) und GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptide) zählen zu Darmhormonen, die nach der Nahrungsaufnahme von Kohlenhydraten ausgeschüttet werden und die Insulinfreisetzung aus der Bauchspeicheldrüse fördern. Die GLP-1-Bildung erfolgt im Darm (Darmhormon) in den L-Zellen des Ileums und wird durch DPP-4 (Dipeptidylpeptidase) abgebaut, sodass es nur eine kurze Halbwertszeit von 1–2 Minuten besitzt [1] (Abb. 1).

Eingelangt und angenommen am 12.01.2023

Aus der ¹1. Medizinische Abteilung, Kardiologie, Klinik Donaustadt, und Privatklinik Döbling; der ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Graz, Medizinische Universität Graz; dem ³Trials Unit für Interdisziplinäre Metabolische Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz; der ⁴5. Med. Abteilung mit Kardiologie und Aufnahmestation, Klinik Favoriten, Wien; der ⁵Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien; der ⁶Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, St. Josef Krankenhaus Braunau; der ⁷Klinik für Kardiologie, Kepler-Universitätsklinikum Linz; der ⁸3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien; der ⁹Abteilung für Kardiologie, Klinik Hietzing, Wien und der ¹⁰Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien

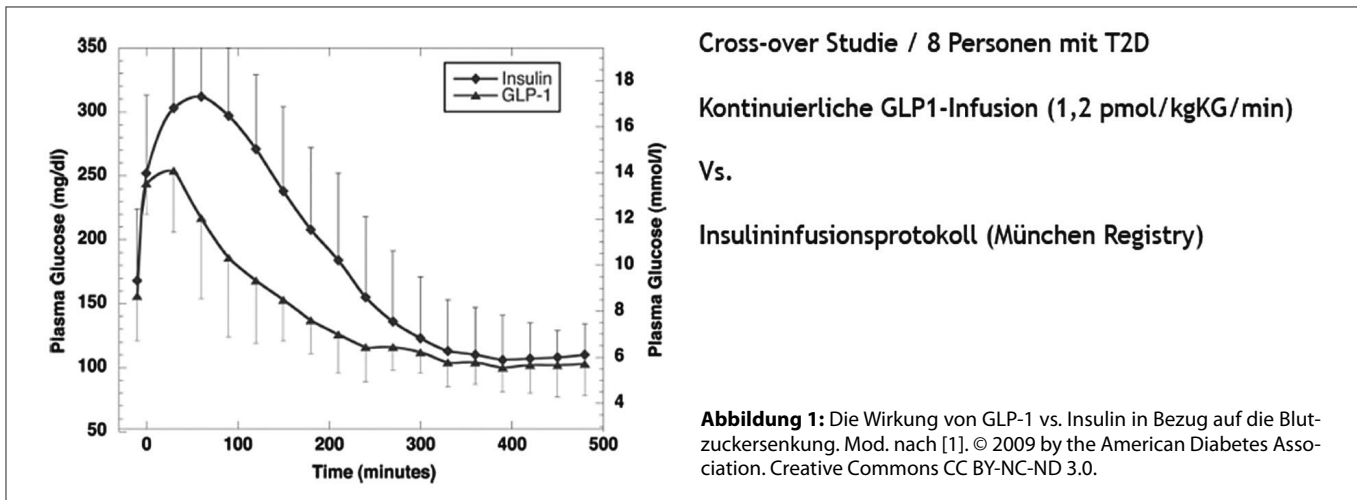
Korrespondenzadresse: OA Dr. Christopher Wolf, 1. Medizinische Abteilung, Kardiologie, Klinik Donaustadt, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: chriswolf@hotmail.com

Die Wirkung von GLP-1 vs. Insulin in Bezug auf die Blutzuckersenkung

GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) werden auch als Inkretinmimetika bezeichnet, die nicht von DPP4 enzymatisch gespalten werden und daher länger wirken. Die Industrie hat inzwischen mehrere GLP-1-RA entwickelt, z. B. Semaglutid (Ozempic®, Wegovy®), Exenatid (Byetta®, Bydureon®), Liraglutid (Victoza®, Saxenda®) und Dulaglutid (Trulicity®).

Dabei weisen die einzelnen GLP-1-RA durchaus Unterschiede auf, z. B. in der gewichtsreduzierenden Potenz. Länger wirkende Substanzen (in der Dosierung für Menschen mit Diabetes) zeigen eine größere Gewichtsreduktion, hier war die Gewichtsreduktion unter Semaglutid in den klinischen Studien am höchsten, wobei auffällig ist, dass sich für die Gewichtsreduktion eine Dosisabhängigkeit zeigte [2]. Aber auch im Hinblick auf die HbA_{1c}-Senkung der verschiedenen GLP-1-RA bestehen Unterschiede. Je nach Substanz und Dosierung sind Senkungen bis zu 2 % im HbA_{1c} möglich [3]. Auch wenn GLP-1-RA selbst ein nur sehr geringes Risiko für Hypoglykämien aufweisen, können natürlich in der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin selten (z. T. auch schwere) Hypoglykämien auftreten.

Aktuell werden GLP-1-RA auch in der Indikation Adipositas untersucht und es zeigen sich Gewichtsreduktionen bis zu 15 % [4], die bei Kombination mit einem Amylin-Agonisten [5] oder einem dualen GIP/GLP-1-RA noch höher ausfallen – Effekte, die den Ergebnissen der bariatrischen Chirurgie nahe kommen [6]. Der Mechanismus der Gewichtsreduktion findet wohl durch eine zentrale Wirkung auf das Sättigungszentrum und Appetitregulation im Gehirn statt, die Magenentleerungsverzögerung spielt bei den langwirksamen GLP-1-RA kaum eine Rolle [4]. Der Wirkmechanismus der Gewichtsreduktion liegt in einer Stimulation von Nervenzellen des Hypothalamus und darüber hinaus einer Reduktion der Kalorienzufuhr bei



Gabe von GLP-1-RA [7]. Ein „Gewöhnungseffekt“ wird eher bei den kurzwirksamen GLP-1-RA beobachtet. Unter höheren Dosierungen von Semaglutid allein (2,4 mg) sind beachtliche Gewichtsreduktionen von bis zu 17 % möglich (STEP-Studien).

■ Nebenwirkungen der GLP-1-RA

Unter GLP-1-RA treten am häufigsten gastrointestinale Nebenwirkungen auf, darunter besonders Übelkeit (ca. 20 % der Patienten, vergleichbar bei den versch. GLP1-RA). Die Übelkeit nimmt im Lauf der Therapie ab. Sie tritt in den ersten 6–12 Wochen am häufigsten auf und dann evtl. wieder bei Dosissteigerung. In den Fachkreisen werden derzeit Ansätze zur Prävention und Therapie der Übelkeit diskutiert [8]. Für die Prävention der Übelkeit ist es wichtig, die Dosis je nach eingesetzter Substanz, wie in Studien untersucht und vorgegeben, zu steigern. Es erscheint auch wesentlich, die Patienten über die mögliche Übelkeit aufzuklären, da dies für die Therapieadhärenz hilfreich ist. Sollte Übelkeit auftreten, ist ein Therapieversuch mit einem gängigen Antiemetikum eine Option, ein spezifisches Antidot zu GLP-1-RA ist nicht verfügbar.

■ Pleiotrope Effekte

Die pleiotropen Effekte der GLP-1-RA sind zahlreich und haben nicht nur positive Effekte auf das Lipidprofil, sie senken auch insbesondere die Triglyceride [9]. Eine neuere Auswertung aus verschiedenen Liraglutid-Studien zeigt auch eine positive Wirkung auf den Blutdruck. Die Blutdrucksenkung wird wahrscheinlich durch die Vasodilatation, die GLP-1-RA bewirken, durch eine erhöhte Ausschüttung von ANP und Natriurese unterstützt [10].

Bezüglich möglicher ungünstiger Effekte der GLP-1-RA, z. B. Erhöhung der Herzfrequenz, ist zu sagen, dass diese keine negativen Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte hatte – das wurde in den Outcome-Studien zu den GLP-1-RA gezeigt [11].

■ CV-Outcome Daten für GLP-1-RA

In der rezenten Meta-Analyse zu den GLP-1-RA von Sattar et al. [11] zeigte sich die Reduktion von MACE, CV-Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, sowie der Gesamtmortalität und der zusammengesetzten nephrologischen Endpunkte (Abb. 2). Dabei

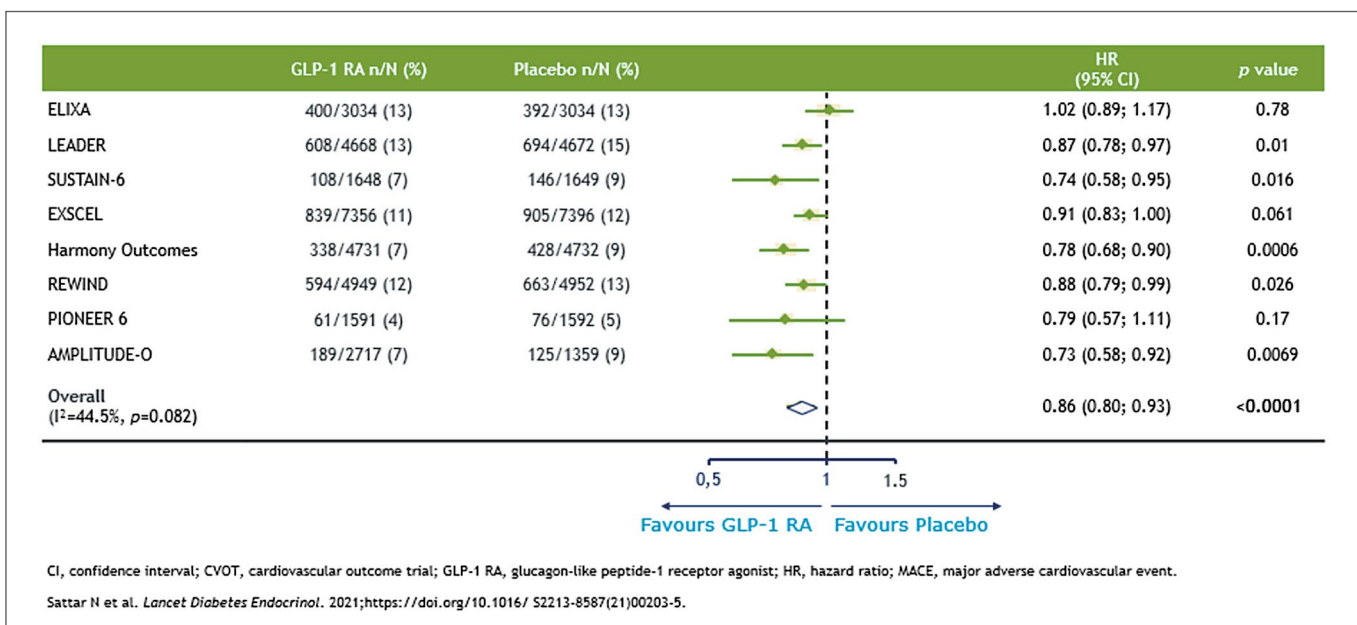


Abbildung 2: Meta-Analyse der GLP-1-RA – Endpunkt 3 Punkte-MACE. Aus [11]. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier.

gilt es zu bedenken, dass die Studien alle auf den Endpunkt MACE gepowert sind und daher die Einzelkomponenten durchaus in verschiedene Richtungen gehen können. In der Meta-Analyse zeigt sich aber ein einheitliches Bild.

■ Konzept der Atherosklerose (AS) – von Risikofaktoren zu CV-Events

Bei der Atherosklerose liegt nach heutigem Verständnis in der Gefäßwand eine generalisierte inflammatorische Erkrankung vor und der Grad dieser vaskulären Inflammation korreliert mit den klinischen Komplikationen [12]. Darüber hinaus gibt es aber auch einen Patienten-Phänotyp mit systemischer Inflammation (z. B. bei viszeraler Adipositas, rheumatoider Arthritis u. ä.), welche wie andere klassische Risikofaktoren (z. B. LDL, Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen) die Gefäßinflammation unterhalten und antreibt. Allerdings ist die Inflammation im Gefäß nicht immer einer systemischen Inflammation gleichzusetzen. Zum Beispiel reduzieren PCSK9i zwar die Plaqueinflammation, nicht jedoch die systemische Inflammation [13].

Mehrere Studien, unter anderem von Ridker et al. [14], unterstützen die Theorie, dass LDL-C eine vaskuläre Inflammation/AS als auslösenden Risikofaktor induziert. Die Inflammation in den Plaques geht zurück bzw. kann reduziert werden, wenn z. B. LDL-C sehr stark reduziert wird. Aggressive Therapien zur Plaque-Stabilisierung, wie etwa die frühzeitige Verordnung von PCSK9i oder Synthesehemmern, ergeben besonders dann Sinn, wenn bereits ein kardiovaskuläres Ereignis stattgefunden hat (d. h. bei Menschen oder Patienten mit sehr hohem Risiko) [14]. Hier gilt der Leitsatz: „The higher the risk, the higher the benefit.“ Die ASTEROID-Studie konnte erstmals den Rückgang der Plaquegröße während eines Zeitraums von 18 Monaten bei einem LDL-C-Wert von < 65 mg/dl demonstrieren. Die Plaqueregression selbst geht insgesamt aber, im Gegensatz zum oben beschriebenen Plaqueremodelling, mit Abnahme der Plaqueinflammation eher langsam voran [15].

Andere derzeit erfolgreich untersuchte Substanzen zur Minimierung des Residualrisikos bei systemischer Inflammation sind z. B. Hemmer von IL-1- β i.e. Canakinumab [16] (als Marker

für systemische Inflammation gilt hier, aber auch sonst meistens, das hsCRP), Colchicin (Meta-Analyse bei CVD-Patienten [17]) und Ziltivekimab als IL-6-Hemmer (IL-6-Antikörper) [18].

In der RESCUE-Studie wurde ein Kollektiv mit CKD und erhöhtem hsCRP gewählt – eine bekannte Hochrisikogruppe – zusätzlich war hier kein Konflikt mit einer evtl. LDL-Therapie, auch unter Statinen, zu erwarten. Die hsCRP-Reduktion war stark mit 77–92 % je nach Dosis und nach 12 Wochen – stärker als unter Canakinumab. Dabei war die Sicherheit in RESCUE sehr gut. Weitere Biomarker, wie z. B. Fibrinogen, Haptoglobin und Lipoprotein(a), wurden auch gesenkt. Hier zeigte sich u. a. nicht nur eine Reduktion von hsCRP, sondern auch anderer Sekundärbiomarker (Lipoprotein(a), Serum-Amyloid, Fibrinogen etc.) [18]. Eine entsprechende Outcome-Studie zu Ziltivekimab rekrutiert derzeit (ZEUS).

■ Einfluss von GLP-1-RA auf die Atherosklerose

GLP-1-RA reduzieren Plaques, vor allem ändert sich die Plaquekomposition in Richtung Stabilität der Plaques [19].

Details zu antiinflammatorischen Effekten am APOE^{-/-}-Mausmodell zeigen eindrucksvoll eine Veränderung des Plaque-Phänotyps. Der GLP-1-RA Liraglutid verhindert die Progression der KHK durch Reduktion der Atherogenese und positive Effekte auf die Plaque-Stabilität und Endothelfunktion [20] (Abb. 3).

■ Antiinflammatorische Effekte der GLP-1-RA

GLP-1-RA reduzieren das hsCRP und auch in der Lunge werden durch GLP-1-RA das Inflammasom und dessen Aktivität reguliert [21]. Wie genau GLP-1-RA das Inflammasom reguliert, ist weitgehend unbekannt, es wird aber anscheinend dessen Aktivierung bei gleichbleibender Produktion seiner Bestandteile gehemmt [22].

Als weiteren Punkt in Bezug auf das Herz, insbesondere die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), zeigte eine Subauswertung der CANTOS-Studie bei Menschen mit HFpEF, dass die generalisierte Inflammation negative Umbauprozesse am Herzen unterhält [23].

Es zeigte sich sogar ein positiver Effekt in der Behandlung der Sepsis und auch ein neuer Therapieansatz bei einer COVID-19-Infektion durch GLP-1-RA ist theoretisch denkbar [24].

■ Einsatz der GLP-1-RA im klinischen Alltag/ Ansätze im Management von metabolisch-kardiovaskulären Patienten

Interdisziplinäres CV-Management als Ziel

Eine Erschwernis bei der Durchführung der GLP-1-RA-Therapie stellen aktuelle Verschreibungsregeln und die Schulung auf das Injektionsgerät dar.

In Pilotprojekten, wie z. B. dem Projekt HerzIntakt™, einem Pilotprojekt der Klinik Schwarzach, welches derzeit auf Akutpatienten beschränkt ist, oder der Grazer Hochrisikoambulanz,

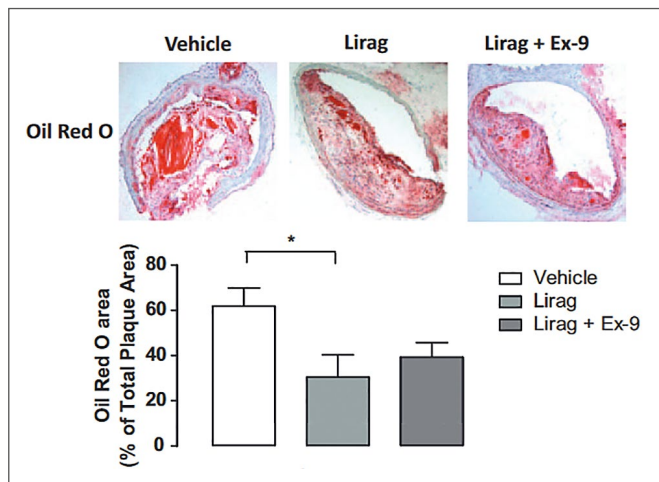


Abbildung 3: Plaque und Atherosklerose – Veränderung durch GLP-1-RA im Mausmodell. Aus [20]. Nachdruck mit Genehmigung von SAGE Publications Ltd.

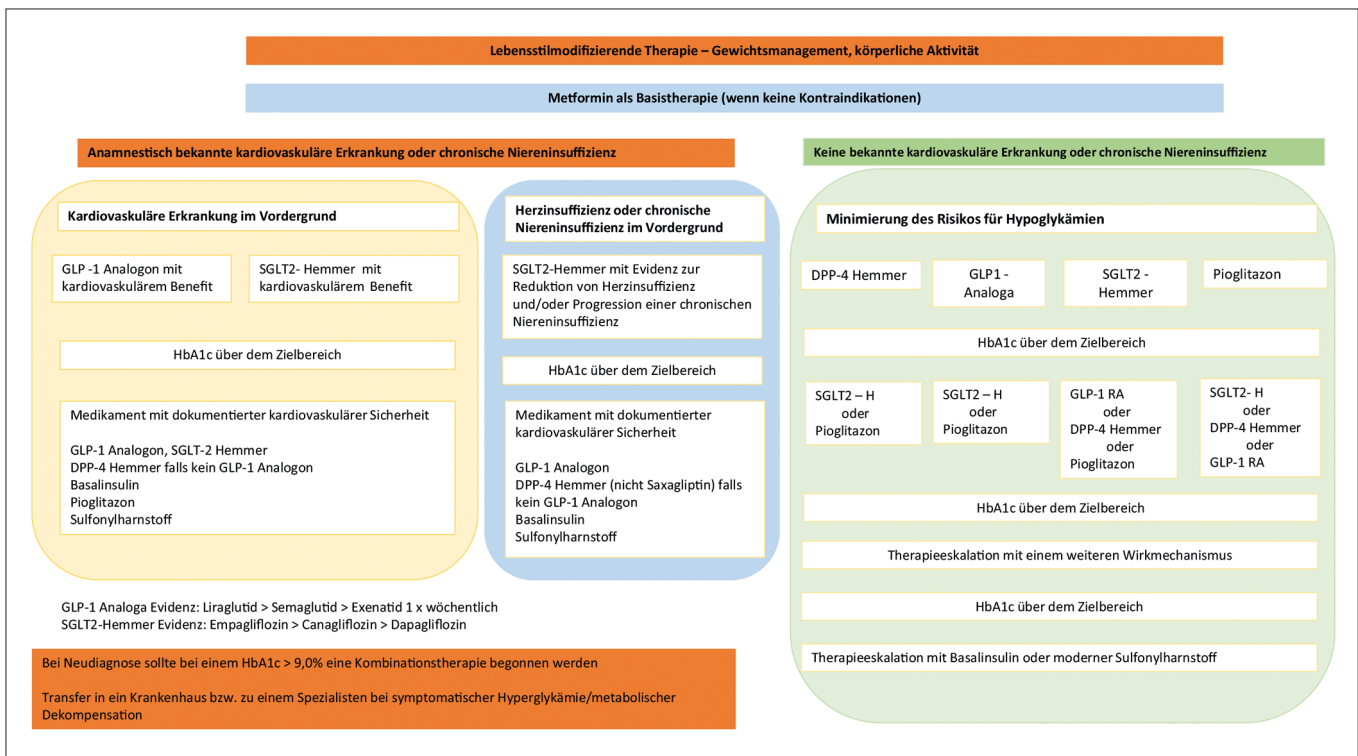


Abbildung 4: Kardiovaskuläre Ereignisse und Komorbiditäten: Das Behandlungskollektiv ändert sich über den Behandlungszeitraum (verschiedene Komorbiditäten nehmen im Alter zu). Aus [25]. Nachdruck mit Genehmigung der Springer-Verlag GmbH.

wird bereits an einer Behandlung der metabolischen und kardiologischen Hochrisikopatienten unter Kooperation von Spezialisten (Kardiologie, Endokrinologie) erfolgreich gearbeitet.

An die Grazer Hochrisikoambulanz können Patienten sowohl aus dem stationären als auch aus dem niedergelassenen Bereich zugewiesen werden, wenn diese multiple und unzureichend therapierte kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Wichtig ist vor allem die gemeinsame Selektionierung des Risikokollektivs, aber auch die Planung der Langzeitbetreuung (Abb. 4).

Der Patiententyp, der von GLP-1-RA am meisten profitiert, ist sicherlich jener von Personen mit Diabetes und Atherosklerose, sowie Adipositas. Sobald dieser Behandlungstyp identifiziert wurde, hat es sich sehr bewährt, den Patienten bereits die Verschreibung und die Erstbewilligung für den GLP-1-RA mitzugeben. Danach erfolgt meist die Weiterverschreibung im niedergelassenen Bereich problemlos. Eine Verschreibung von GLP-1-RA vor SGLT2i bietet den Vorteil, dass der HbA_{1c} oft noch > 8 % ist, die Zugabe von SGLT2i funktioniert dann ohne Probleme bei Bewilligung (umgekehrt könnte der HbA_{1c}-Wert durch SGLT2i bereits < 8 % reduziert sein, sodass für den Einsatz von GLP-1-RA keine Bewilligung mehr erfolgt).

Außerdem sollte man z. B. bei kardiovaskulär erkrankten Patienten auch nach Erreichen eines bestimmten Zielgewichts die Therapie mit GLP-1-RA nicht wieder absetzen, da es langfristig durch GLP-1-RA u. a. auch zu einer Plaquestabilisierung und -regression kommt. Eine unterbrochene, sequenzielle Therapie ist aus kardiovaskulärer Sicht jedenfalls nicht sinnvoll.

Schließlich muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Genehmigungskriterien der GLP-1-RA (HbA_{1c} > 8 % und BMI > 30 kg/m²) weder der klinischen Realität entsprechen noch

den Empfehlungen der internationalen und nationalen Leitlinien. Hier gibt es eindeutig einen Verbesserungsbedarf.

■ Interessenkonflikt

JCW: Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Vifor Pharma, Bayer

AZ: Vortrags- und Beratertätigkeit für Amgen, Sanofi, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, Pfizer, Astra Zeneca

HS: Vortrags- und Beratertätigkeit für Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Kapsch, MSD, Novo Nordisk, Sanofi Aventis

DB: Sprecher- und Beraterhonorare sowie Forschungsunterstützung durch Sanofi, Novartis, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Pfizer, Zoll, Amgen

AN: Vortragshonorare von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk

JA: Vortragshonorare von Amgen, Novartis, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim

KH: Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer, Sanofi Aventis

Literatur:

1. Sourij H, Schmölzer I, Kettler-Schmu E, Eder M, Helga Pressl H, et al. Efficacy of a continuous GLP-1 infusion compared with a structured insulin infusion protocol to reach normoglycemia in nonfasted type 2 diabetic patients: A clinical pilot trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 1669–71.
2. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T, et al. Glukagon-like peptide 1 in disease and health. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 390–403.
3. Rodbard HW, Lingway I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabet-

tes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrin Metab* 2018; 182: 2291–301.

4. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989–1002.

5. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2,4 mg for weight management: a

- randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021; 397: 1736–48.
6. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205–16.
7. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AF. The evolving story of incretins (GLP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 (Suppl. 3): 5–29.
8. Pratley RE, Aroda VR, Catarig AM, Lingvay I, Lüdemann J, et al. Impact of patient characteristics on efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus dulaglutide: SUSTAIN 7 post hoc analyses. *BMJ Open* 2020; 10: e037883.
9. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 610–9.
10. Helmstädter J, Keppeler K, Küster L, Münzel T, Daiber A, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits – The role of the GLP-1 receptor. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 659–76.
11. Sattar N, Lee MM, Soren LK, Branch KR, Del Prato S, 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 Diab Endoc* 2021; 9: 653–62.
12. Wolf D, Zirikli A, Ley K. Beyond vascular inflammation—recent advances in understanding atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 3853–69.
13. Bugger H, Zirikli A. Anti-inflammatory strategies in atherosclerosis. *Hamostaseologie* 2021; 41: 433–42.
14. Ridker PM. From C-Reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1. Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118: 145–56.
15. Chhatiwalia AK, Nicholls SJ, Nissen SE. The ASTEROID trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy. *Future Cardiol* 2006; 2: 651–4.
16. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic. *Circulation* 2020; 141: 787–89.
17. Fiolet AT, Opstal TS, Mostard A, Eikelboom JW, Jolly SS, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2021; 42: 2765–75.
18. Ridker PM, Tuttle K, Perkovic V, Libby P, Hovingh GK, et al. Residual inflammatory risk and residual cholesterol risk among statin treated atherosclerosis patients with and without chronic kidney disease: A secondary analysis of CANTOS. *Lancet* 2021; 397: 2060–9.
19. Burgmaier M, Liberman A, Möllmann J, Kahles F, Reith S, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its split products GLP-1(9-37) and GLP-1(28-37) stabilize atherosclerotic lesions in *apoE^{-/-}* mice. *Atherosclerosis* 2013; 231: 427–35.
20. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an *ApoE^{-/-}* mouse model. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 353–60.
21. Chen A, Chen Z, Xia Y, Lu D, Yang X, et al. Liraglutide attenuates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis via regulating SIRT1/NOX4/ROS pathway in H9c2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 499: 267–72.
22. Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 315–23.
23. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 319–28.
24. Yang F, Zeng F, Luo X, Lei Y, Li J, et al. GLP-1 receptor: A new target for sepsis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 706908.
25. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131 (Suppl 1): S27–S38.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

Lisinocomp® Genericon Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril als Dihydrat und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat, vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, rotes und gelbes Eisenoxid (E172). **Lisinocomp® Genericon mite Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril als Dihydrat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat, vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Lisinocomp® Genericon semi Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril als Dihydrat und 10 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Kalziumhydrogenphosphat-Dihydrat, vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, rotes und gelbes Eisenoxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder Hydrochlorothiazid alleine keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Hydrochlorothiazid, Lisinopril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Angioneurotisches Ödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Hemmers; Hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem; Anurie bzw. schwere Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); Schwere Leberfunktionsstörung; Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie; Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6); Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril/Hydrochlorothiazid mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1); Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie: Die Behandlung mit Lisinopril/Hydrochlorothiazid darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; ACE-Hemmer und Diuretika, Kombinationen ATC-Code: C09BA03. **Lisinocomp® Genericon Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinocomp® Genericon mite Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinocomp® Genericon semi Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

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

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.

2023_01_LisinoprilGenericon®_fKf_K1_01

1 x täglich dran denken - das schaff' ich!



1 x täglich



28 Stück
greenbox



trinomia®
Acetylsalicylsäure • Atorvastatin • Ramipril

die **Drei in Eins** Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Ist eine Beurteilung der ST-Strecke bei einem Schrittmacher-EKG möglich?

M. Lichtenberger, D. Burkart-Küttner

2. Med. Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien

Eine 90-jährige Dame wurde nach einer Synkope aus dem Sitzen mit der Rettung eingeliefert.

In der Zentralen Notaufnahme berichtete die Patientin von einem kurzfristigen, unbeobachteten Bewusstseinsverlust mit rascher Reorientierungsphase. Nachdem sie aus eigener Kraft nicht aufstehen konnte, wurde sie erst nach einigen Stunden von der Nachbarin gefunden, die die Rettung alarmierte.

Im Rahmen der Anamnese ließen sich mehrere synkopale Ereignisse in den letzten 3,5 Jahren eruieren. Symptome, die auf eine vasovagale Genese wie vorausgehende Übelkeit, Schwitzen oder Blässe schließen, wurden verneint. Auch spezifische Trigger, bspw. Husten oder Niesen, die auf eine situative Synkope hinweisen, konnten ausgeschlossen werden. Gemäß der aktuellen ESC-Leitlinien zur Synkopenabklärung zeigte die Patientin ein hohes Risiko für das Vorliegen einer ernstzunehmenden Ursache, da sie einerseits keine Warnsymptome (Prodromi) zeigte, die Synkope im Sitzen auftrat und die Patientin, wie sich aus einem alten Patientenbrief herausstellte, eine hochgradige Aortenstenose hatte [1]. Zudem berichtete die Patientin, vor etwa drei Tagen starke Übel-

keit empfunden zu haben, weshalb sie ohnehin einen Arzt aufsuchen wollte.

Zum Zeitpunkt der Präsentation war die Patientin wieder vollkommen beschwerdefrei, es bestand keine Übelkeit, keine Angina-pectoris-Symptomatik, keine Dyspnoe.

Nun konnte noch folgende Anamnese erhoben werden: Z. n. DDD-Schrittmacher-Implantation bei AV-Block III und zweimalige Reanimation bei Torsades-de-pointes-Tachykardien 2019, arterielle Hypertonie, Lumbago, Polyneuropathie unklarer Ursache. Medikamentös war die Patientin auf Furosemid, Bisoprolol, Fosinopril, Amlodipin, T-ASS und Atorvastatin eingestellt.

Bei der Erstuntersuchung waren die Vitalparameter im Normbereich. Der Blutdruck war 112/72 mmHg, die Herzfrequenz 87/min, Körpertemperatur 37 °Celsius und die Atemfrequenz 12/min. Der Nüchternblutzucker war bei 150 mg/dl. Im Status zeigten sich eine trockene Mundschleimhaut und ein 3/6 Systolikum mit dem Punctum maximum rechts parasternal im zweiten Interkostalraum. Über der Lunge hörte man ve-

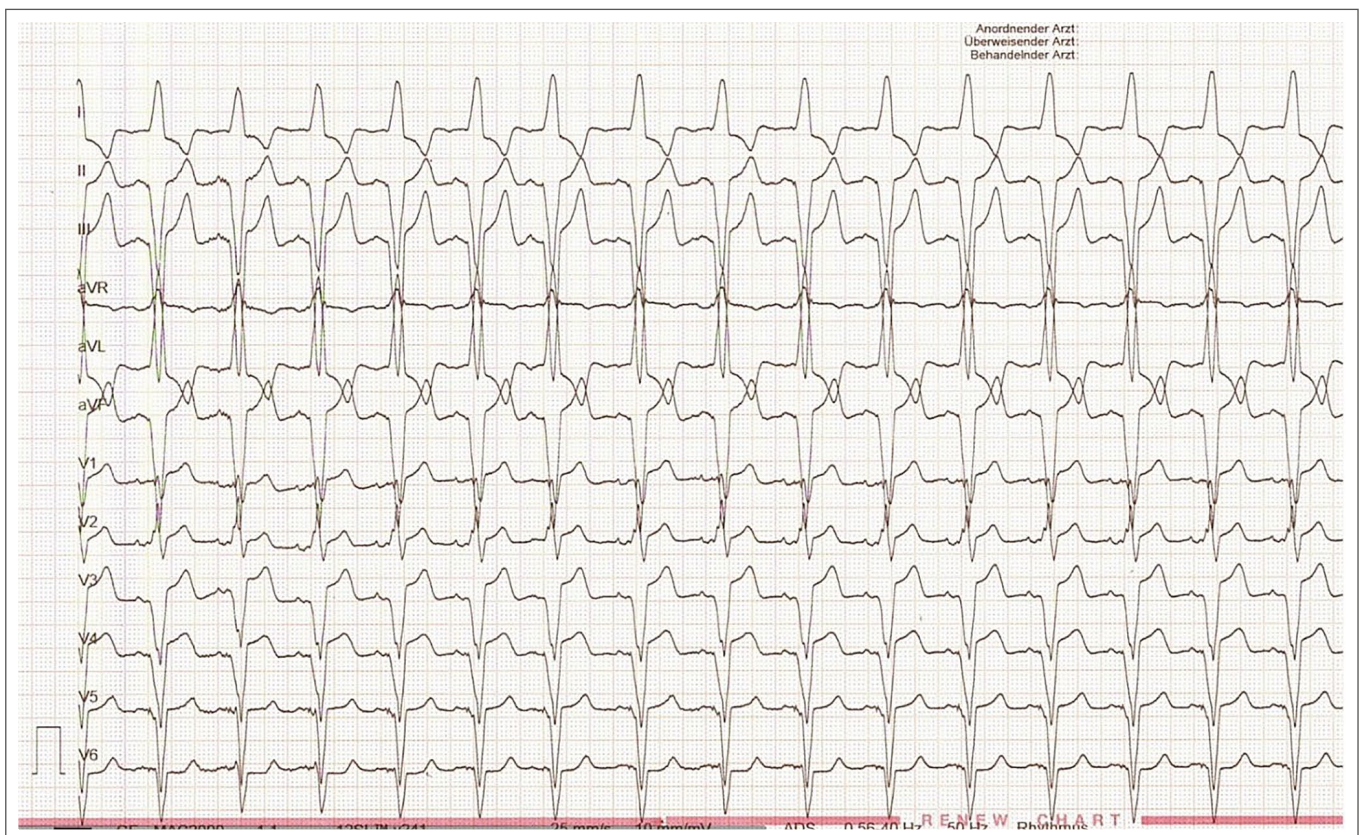


Abbildung 1: Erstes EKG bei Aufnahme in der Zentralen Notaufnahme: Sinusrhythmus mit normaler P-Wellenmorphologie, überdrehter Linkstyp, SM-induzierte Kammerkomplexe mit für eine apikale Sondenposition typischem LSB, konkordante ST-Hebung in V₂ gemessen am J-Punkt > 1 mm. Konkordante ST-Senkungen in V₆ > 1 mm. Bemerkenswert und für uns nicht erklärbar ist, dass der QRS-Komplex in V₂ positiv ist, wohingegen dieser in V₁ und V₃ negativ ist.

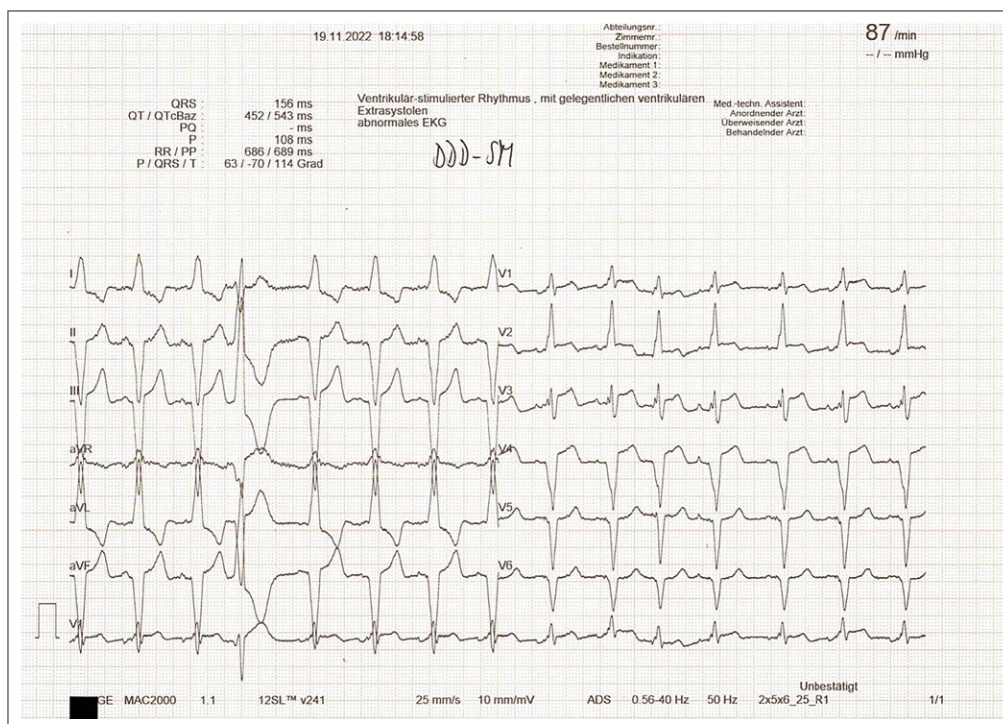


Abbildung 2: Zweites EKG 3h nach Erstpräsentation: Im Vergleich zum Erst-EKG sind dynamische EKG-Veränderungen über der Vorderwand sichtbar, mit positiven QRS-Komplexen in V₁ und V₂ mit konkordanter Hebung der ST-Strecke.

sikuläre Atemgeräusche beidseitig, es bestanden keine Beinödeme und gut zu tastende periphere Pulse. Im Rahmen der Erstuntersuchung wurde auch ein 12-Kanal-EKG geschrieben (Abb. 1).

Das Labor zeigte initial ein hochsensitives Troponin I von 31849 pg/ml. Nach weiteren 3 Stunden kam es zu einem Anstieg auf 34979 pg/ml. Nach der ersten Troponinkontrolle wurde die Kardiologie vonseiten der internistisch geführten Zentralen Notaufnahme konsiliarisch angefordert. Zudem wurde ein zweites 12-Kanal-EKG geschrieben, um etwaige dynamische Veränderungen zu erkennen (Abb. 2). Um die ST-Strecke bei der SM-Trägerin besser beurteilen zu können, und um zu

sehen, ob eine Rhythmusstörung für die Synkope ursächlich war, wurde der SM-Analyzer zugezogen und der SM abgefragt. Im diagnostischen Speicher fand sich keine Rhythmusstörung. Durch Inhibierung des Schrittmachers konnten die ventrikulären Eigenschläge der Patientin sichtbar gemacht und die ST-Strecke adäquat beurteilt werden (Abb. 3). Dabei wurde die Diagnose eines subakuten Vorderwand ST-Hebungs-Infarktes gestellt.

Auch in der anschließend durchgeführten Bedside-Echokardiographie zeigte sich eine Akinesie anterolateral und im gesamten Apexbereich mit einer mittelgradig eingeschränkten LV-Funktion.

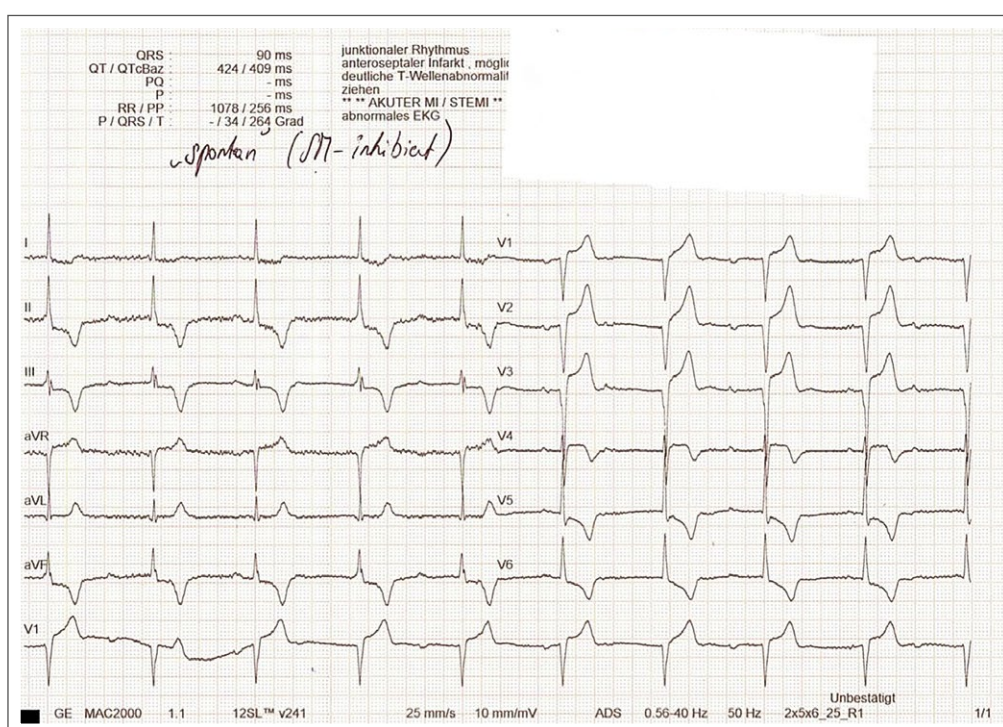


Abbildung 3: Drittes EKG bei Inhibierung des Schrittmachers: Es besteht ein junctionaler Ersatzrhythmus bei AV-Block III, deutliche ST-Hebungen und Q-Zacken in den Ableitungen V₁-V₃ und aVR. Deutliche T-Negativierungen in II, III, aVF, V₃ und V₆. Diese T-Negativierungen sind dem sog. „cardiac memory“ geschuldet. Die Prävalenz dieses „cardiac memory“ ist sehr häufig bei Patienten mit ventrikulärer Stimulation und hat keinen Krankheitswert [2].

■ Aus diesem Fall ergeben sich folgende Fragestellungen

Kann bei ventrikulärem Schrittmacher-EKG die Diagnose eines Okklusionsmyokardinfarktes (= OMI) gestellt werden, ohne den Schrittmacher zu inhibieren? Wenn ja, welche wissenschaftlich anerkannten Kriterien gibt es? Welche diagnostische Wertigkeit haben publizierte Regeln? Ist eine Schrittmacher-inhibierung zur Diagnostik eines OMI den Smith-Sgarbossa-Kriterien überlegen?

Ausarbeitung der Fragen

Es herrscht die weitgehende Lehrmeinung, dass bei bestehendem Linksschenkelblock als auch bei ventrikulärem Schrittmacher-EKG keine ST-Strecken-Beurteilung möglich ist [3, 4]. Jedoch werden auch in den aktuellen ESC-STEMI-Leitlinien von 2017 die sogenannten Sgarbossa-Kriterien genannt, um die Indikation für eine Akut-PCI zu stellen, sofern gleichzeitig Symptome bestehen, die mit einer myokardialen Ischämie einhergehen [4]. Im Jahr 1996 konnten Sgarbossa et al. folgende drei Kriterien an 17 Patienten mit Schrittmacher-EKG herausarbeiten, die eine Ischämie bei Vorliegen eines LSB oder ventrikulären Schrittmacher-EKG anzeigen können [5]:

1. Konkordante ST-Hebung ≥ 1 mm,
2. Konkordante ST-Hebung in V_1 – V_3 ≥ 1 mm,
3. Diskordante ST-Hebung ≥ 5 mm.

Hierbei ist anzumerken, dass die ursprünglichen Kriterien nur eine mäßige Sensitivität bei exzellenter Spezifität aufwiesen [5, 6]. Smith et al. konnten durch die Modifikation der Sgar-

bossa-Kriterien eine deutliche Verbesserung der Sensitivität erzielen [7]. Grundlage dessen war der Ersatz des dritten Sgarbossa-Kriteriums, welches eine ST-Streckenhebung von ≥ 5 mm in einer Ableitung mit einem negativen QRS-Komplex vorsieht. Ersetzt wurde dieses absolute EKG-Kriterium, welches die Gesetzmäßigkeiten der Proportionalität von EKG-Veränderungen missachtet, durch ein relatives Kriterium. Der zweite Grund für die geringe Sensitivität der ursprünglichen Sgarbossa-Kriterien liegt daran, dass diese lediglich auf Enzymdiagnostik beruhte und somit nicht zwischen einem Okklusionsmyokardinfarkt und einem Nicht-Okklusionsmyokardinfarkt (= NOMI) unterscheiden kann [3]. Das dritte Smith-Kriterium wird als positiv gewertet, sofern die ST-Streckenhebung ≥ 25 % der Amplitude der vorherigen S-Zacke ist [7]. In der PERFECT-Studie konnte durch Erweiterung des zweiten Sgarbossa-Kriteriums auf die Ableitung V_4 – V_6 die Sensitivität der Smith-Sgarbossa-Kriterien noch weiter gehoben werden, da ein QS-Pattern bei ventrikulärem Schrittmacher (entgegen dem regulären Linksschenkelblock) häufig über allen Brustwandableitungen ersichtlich ist [3].

Interessanterweise basieren die Studien von Smith et al. und Dodd et al. auf angiographischen Befunden und Enzymdiagnostik. Hierin wurde ein Okklusionsmyokardinfarkt über einen TIMI-0–1-Flow in der Angiographie oder ein TIMI-2–3-Flow mit hohem Peak-Troponin definiert [3, 7]. Das dritte Smith-Sgarbossa-Kriterium ist jenes mit der höchsten Sensitivität (63 %) und Spezifität (97 %) [3]. In der Validationsstudie der Smith-Sgarbossa-Kriterien konnte eine Überlegenheit in der Sensitivität (81 % vs. 56 %, $p < 0,001$) im Vergleich zu den

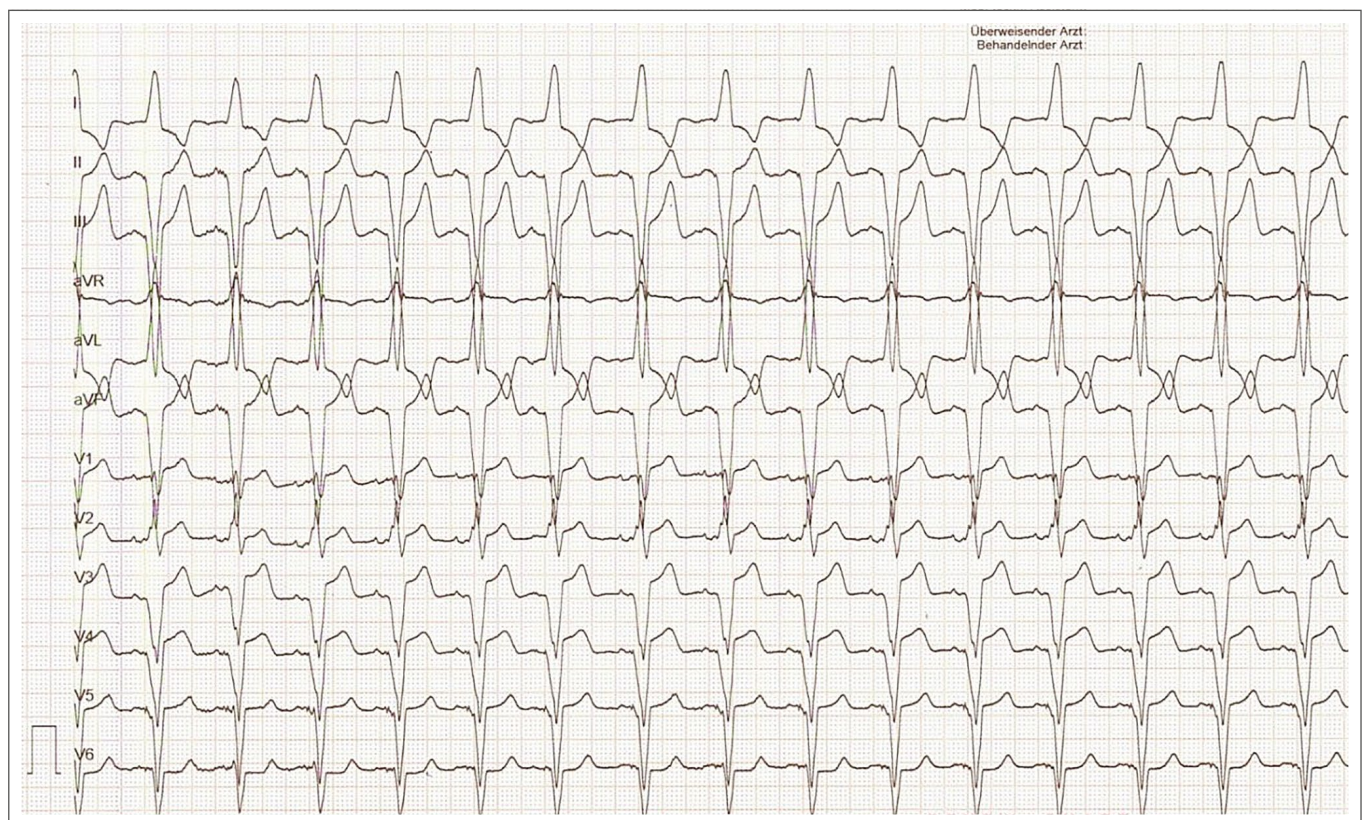


Abbildung 4: Im Erst-EKG zeigt sich ein Sinusrhythmus mit regelmäßigen Schrittmacherpotenzialen ausgehend von einer Schrittmachersonde im apikalen rechten Ventrikel (LSB-artig). Bei Anwendung der Smith-Sgarbossa-Kriterien zeigen sich alle drei Kriterien positiv. In Ableitung V_2 zeigt sich bei positivem QRS-Komplex eine konkordante ST-Streckenhebung > 1 mm. Zudem zeigt sich in Ableitung V_6 bei negativem QRS-Komplex eine konkordante ST-Streckenhebung. In Ableitung V_3 zeigte sich eine S-Zacke von etwa 12 mm. Die darauffolgende ST-Strecke gemessen am J-Punkt weist eine Hebung von etwa 3 mm auf. Somit besteht eine S/ST-Ratio von 25 %. In diesem Patientenfall sind somit alle drei Smith-Sgarbossa-Kriterien positiv.

ursprünglichen Kriterien festgestellt werden. Die Spezifität konnte auch verbessert werden (99 % vs. 94 % $p = 0,004$) [8]. Die Werte aus der zitierten Validationsstudie beruhen jedoch ausschließlich auf Linksschenkelblock-EKGs. Die PERFECT-Studie konnte jedoch zeigen, dass eine hohe Sensitivität (86 %) und hohe Spezifität (96 %) auch bei Schrittmacher-EKGs zu finden ist. Auch in dieser Studie waren die Smith-Sgarbossa-Kriterien den ursprünglichen Kriterien überlegen [3]. Nebenbei ist anzumerken, dass die Sensitivität bei der Anwendung eines einzigen EKGs während der Patientenevaluierung deutlich herabgesetzt sein kann [9]. In einer Studie von Freitas et al. war die Spezifität der Smith-Sgarbossa-Kriterien 100 %, wobei die Sensitivität bei einmaligem EKG nur 35 % war [9]. Dies lässt weiterhin auf die Priorität multipler EKG-Messungen bei Evaluierung solcher Patienten-EKGs schließen. Um die Frage zu beantworten, ob eine Schrittmachereinibition den modifizierten Sgarbossa-Kriterien überlegen ist, liefert die PERFECT-Studie einen Hinweis. In dieser beträgt die Sensitivität der Smith-Sgarbossa-Kriterien in einem ventrikulären Schrittmacher-EKG für die Diagnostik eines Okklusionsmyokardinfarktes eine höhere Sensitivität als die bisherige publizierte Sensitivität der STEMI-Kriterien im EKG mit normalem Leitungssystem [3, 10]. Die Anwendung der Smith-(Modified-) Sgarbossa-Kriterien am Erst-EKG unserer Patientin zeigt Abbildung 4.

■ Schlussfolgerungen

Rückblickend hätte man bereits bei genauer Analyse des 1. EKGs aufgrund positiver Smith-Sgarbossa-Kriterien bei ventrikulärem Schrittmacher-EKG die Indikation zur Koronarangiographie stellen und damit unnötige Zeitverzögerung verhindern können.

Erschwerend in diesem Fall war das Fehlen einer klassischen Myokardischämiesymptomatik, welche zur Evaluierung der ST-Strecke laut ESC-Leitlinien erforderlich ist [4]. Q-Zacken im EKG können sich zwar theoretisch innerhalb 1–2 Stunden nach Symptombeginn entwickeln, entstehen oft jedoch erst nach einer 12–24-Stunden-Periode [11]. Im Schrittmachereinibitierten EKG konnten bereits Q-Zacken verzeichnet werden, womit die Wahrscheinlichkeit eines subakuten Infarktes deutlich erhöht war. Bei vorbekannter schwerer Polyneuropathie und unklarer Übelkeit drei Tage vor Präsentation im Krankenhaus scheint eine länger zurückliegende Myokardischämie wahrscheinlich. Zudem sei insofern auf geschlechtliche Unterschiede in der Präsentation des ACS hingewiesen, dass sich ACS-Patientinnen häufiger mit Übelkeit und Erbrechen präsentieren [12].

Die Wichtigkeit der raschen und praktikablen EKG-Diagnostik bei Vorliegen eines Okklusionsmyokardinfarktes bei ventrikulärem Schrittmacher lässt sich daran erkennen, dass Patienten mit ventrikulärem Schrittmacher und OMI im Vergleich zu Patienten mit normaler ventrikulärer Leitung seltener eine Reperfusionstherapie erhalten und somit eine erhöhte Mortalität aufweisen [13]. Dass in dieser Konstellation oftmals erst verzögerte Behandlungsmaßnahmen gesetzt werden, ist auf die vermeintliche diagnostische Unsicherheit im Schrittmacher-EKG zurückzuführen [14]. Die oftmals gelehnte Meinung, dass ein Schrittmacher-EKG keine diagnosti-

sche Wertigkeit zur Evaluierung des Myokardinfarktes besitzt, kann aus heutiger Sicht als Fehlauffassung betrachtet werden [3]. In einer hochaktuellen Publikation des *American College of Cardiology*, in dem sogenannte STEMI-Äquivalente definiert werden, wird diese Feststellung untermauert, indem die Empfehlung ausgesprochen wird, Patienten mit Schrittmacher-EKG und positiven Sgarbossa- oder Smith-Sgarbossa-Kriterien wie einen STEMI zu behandeln [15].

Differenzialdiagnose

Aufgrund des Echo-Befundes, den ST-Hebungen über der Vorderwand im SM-inhibierten EKG und der Troponinauslenkung bei letztendlich fehlendem angiographischem Beweis eines Koronarverschlusses, muss bei der Patientin auch auf die Möglichkeit auf das Vorliegen einer Stress-induzierten Kardiomyopathie (= Tako-Tsubo-Syndrom) hingewiesen werden. Weitere Hinweise, die in diesem Fall jedoch für ein ACS und gegen ein Tako-Tsubo-Syndrom sprechen, sind neben den positiven Smith-Sgarbossa-Kriterien das Ausmaß der Troponinauslenkung und Veränderungen, die im SM-inhibierten EKG zu erkennen sind. Troponin-I-Messungen im Rahmen eines Tako-Tsubo-Syndroms sind regelhaft < 15.000 pg/ml [16]. In diesem Patienten-Fall wird dieser Wert deutlich überschritten. Jedoch gibt es Fallberichte mit Tako-Tsubo-Syndrom und deutlichen Troponin-I-Auslenkungen [17]. Bei Betrachtung des SM-inhibierten EKGs findet man ein weiteres starkes Indiz für das Vorliegen eines STEMI. Das Vorliegen einer Hebung in aVR weist mit einer Spezifität von 95 % auf das Vorliegen eines STEMI gegenüber eines Tako-Tsubo-Syndroms hin [18]. Schlussendlich bleibt jedoch aufgrund der ausgebliebenen Koronarangiographie der definitive Beweis für das Vorliegen eines ACS aus.

Nachsatz zum Verlauf der Patientin

Nachdem sie aufgrund des hohen Alters, der Anamnese und der subjektiven Beschwerdefreiheit initial vom Akut-Koronarinterventionszentrum abgelehnt worden war, wurde eine elektive Koronarangiographie und eine TAVI-Evaluierung geplant, aber letztendlich seitens der Patientin abgelehnt. Sie ist mittlerweile mit einer Herzinsuffizienztherapie und einer 24-Stunden-Pflege nach Hause entlassen worden.

Literatur:

Referenzen, die insbesondere für das Verständnis der EKG-Diagnostik relevant sind, sind fett hervorgehoben.

1. Brignole M, et al. 2018 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. *Eur Heart J* 2018; 39: 1883–948.
2. Grimm et al. Cardiac Memory nach Schrittmacherimplantation. *Herzschrittmachtherapie + Elektrophysiologie* 2009; 30: 404–8.
3. Dodd KW, et al. Electrocardiographic diagnosis of acute coronary occlusion myocardial infarction in ventricular paced rhythm using the modified sgarbossa criteria. *Ann Em Med* 2021; 78: 517–29.
4. Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
5. Sgarbossa et al; the GUSTO-Investigators. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. *Am J Cardiol* 1996; 77: 423–4.
6. Maloy K, et al. Sgarbossa criteria are highly specific for acute myocardial infarction with pacemakers. *West J Emerg Med* 2010; 11: 354–57.
7. Smith SW, et al. **Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified sgarbossa rule.** *Ann Emerg Med* 2012; 60: 766–76.
8. Meyers H, et al. **Validation of the modified sgarbossa criteria for acute coronary occlusion in the setting of left bundle branch block: A retrospective case-control study.** *Am Heart J* 2015; 170: 1255–64.
9. Freitas P, et al. **ECG evaluation in patients with pacemaker and suspected acute coronary syndrome: which score should we apply?** *J Electrocardiol* 2016; 49: 744–48.

10. Hillinger P, et al. Prospective validation of current quantitative electrocardiographic criteria for ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019; 292: 1–12.

11. Morris F. ABC of clinical electrocardiography: Acute myocardial infarction---Part I. *BMJ* 2002; 324: 831–4.

12. van Oosterhout R, et al. Sex differences in symptom presentation in acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014733.

13. Rathore S, et al. Treatment of patients with myocardial infarction who present with a paced rhythm. *Ann Intern Med* 2001; 134: 644–51.

14. deSouza et al. Improving the ECG Diagnosis of the elusive, acute coronary occlusion in patients with ventricular paced rhythm. *Ann Em Med* 2021; 78: 530–1.

15. Kontos M, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Evaluation and Disposition of Acute Chest Pain in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1925–60.

16. Ramaraj R, et al. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol* 2009; 14: 6–8.

17. Novograd J, et al. „Tako Tsubo and troponin: a conflicting tale – an extreme case of stress-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 814.

18. Frangieh AH, et al. ECG criteria to differentiate between takotsubo (stress) cardiomyopathy and myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003418.

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

und

Dr. Maximilian Lichtenberger

Fachkurzinformation zur Titelflappe und zum Inserat auf Seite 11

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 Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich. **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 2022. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Der Podcast für Kardiolog*innen

MEIN KNIFFLIGSTER FALL

Fokus Seltene Kardiomyopathien

Außergewöhnliche und spannende kardiologische Fälle aus dem klinischen Alltag erzählt und diskutiert von Expert*innen.



www.pfi.sr/J9C

Jetzt anhören & gleich folgen



Seltene restriktive Kardiomyopathien

J. Auer

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin, KH St. Josef Braunau

■ Einleitung

Die restriktive Kardiomyopathie (RCM) zeichnet sich durch eine diastolische Dysfunktion eines nicht dilatierten Ventrikels aus. Die unterschiedlichen Formen der restriktiven Kardiomyopathien variieren je nach Pathogenese, klinischem Erscheinungsbild, diagnostischer Bewertung, Behandlung und Prognose. Drei der Hauptursachen für RCM sind kardiale Amyloidose, kardiale Sarkoidose und kardiale Hämochromatose. In diesem Artikel wird ein Überblick über RCMs gegeben.

■ Ätiologie

Es gibt mehrere Ursachen für eine restriktive Kardiomyopathie, darunter infiltrative Erkrankungen, Speicherkrankheiten und unterschiedliche Formen von systemischen Erkrankungen.

Infiltrative Erkrankungen sind durch eine Anreicherung einer bestimmten Substanz im Myokard charakterisiert. Zu diesen Krankheiten gehören die Amyloidose (AL, ATTRm, ATTRwt, ApoA-I), die Sarkoidose, die hereditäre Hämochromatose sowie die primäre Hyperoxalurie [1]. Die Amyloidose ist

die häufigste Form der RCM vom infiltrativen Typ.

Speicherkrankheiten sind seltene angeborene Stoffwechselstörungen und umfassen die Anderson-Fabry-Krankheit, die Gaucher-Krankheit, die Glykogenspeicherkrankheiten (z. B.: Mb. Danon – Mangel des Lysosomen-assoziierten Membranproteins 2 [LAMP2]), die Mukopolysaccharidose Typ II (Hurler-Kardiomyopathie), Niemann-Pick und Friedrich-Ataxie.

Auch verschiedene systemische Erkrankungen können zu einer restriktiven Kardiomyopathie führen. Einige dieser Pathologien umfassen Diabetes mellitus, Sklerodermie, myofibrilläre Myopathien, Pseudoxanthoma elasticum, Werner-Syndrom, Sarkomere Proteinstörungen, Karzinoid-Kardiomyopathie, idiopathische Fibrose, hypereosinophile Fibrose, Fibrose bei chronischer eosinophiler Leukämie, endokardiale Fibroelastose und metastasierte Malignome.

Andere Ursachen einer restriktiven Kardiomyopathie umfassen idiopathische Formen einschließlich Strahlentherapie und verschiedener Anthracyclin-, Busulfan-, Ergotamin-, Methysergid-,

Quecksilber-hältige Substanzen und serotoninhaltige Mittel [2, 3] (Abb. 1).

■ Epidemiologie

Die drei wichtigsten Kategorien der Kardiomyopathien umfassen dilatative, hypertrophe und restriktive Formen.

Die RCMs zählen zu den selteneren Formen der Kardiomyopathien. Sie machen nur etwa 5 % aller Fälle von Kardiomyopathien aus. Die häufigsten Ursachen von RCM sind erworbene Formen. Die Prävalenz der RCM variiert je nach Region, ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht [4].

Die Amyloidose ist etwa in den USA die häufigste Ursache von RCM. Sie betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. Lange Zeit galt die AL-Amyloidose als die häufigste Ursache für RCM. Aufgrund neuerer Erkenntnisse in der Diagnostik – aber auch in der Therapie – hat die Prävalenz der TTR-Amyloidose in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Die Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose wird am häufigsten in der älteren Bevölkerung gefunden. Bei den hereditären Transthyretin-Amyloidosen weist die

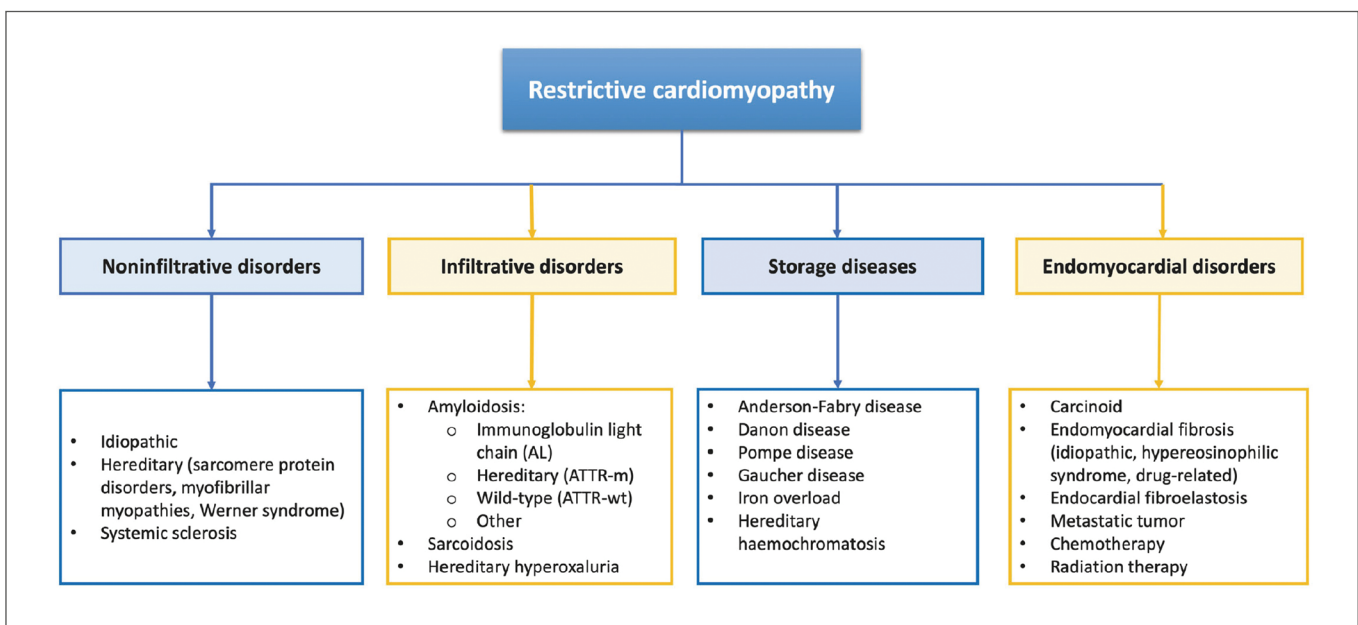


Abbildung 1: Ätiologie der restriktiven Kardiomyopathie. Aus [1] mit Genehmigung von John Wiley and Sons.

V1221-Mutante eine höhere Rate an symptomatischer Herzinsuffizienz auf [3, 5].

Die RCM im Rahmen der Sarkoidose ist bei Frauen häufiger als bei Männern. Die höchste Prävalenz ist in der schwarzen Bevölkerung nachzuweisen. Die höchste Inzidenz weltweit findet sich in Japan [1, 6].

Die Hämochromatose betrifft häufiger Männer als Frauen. Die Prävalenz beträgt 1 pro 200 Personen. Männer haben häufiger eine Zirrhose in Verbindung mit Hämochromatose. Die vorherrschende Genmutation HFE C282Y wird autosomal-rezessiv vererbt [1, 7, 8].

Die Löffler-Endokarditis ist die kardiale Beteiligung beim Hypereosinophilie-Syndrom und im Spätstadium der Endomyokardfibrose sehr ähnlich. Die Endomyokardfibrose ist eine Krankheit der ländlichen Armut, die durch eine Fibrose des apikalen Endokards des rechten Ventrikels, des linken Ventrikels oder beider gekennzeichnet ist und häufiger in tropischen Klimazonen und vor allem in Afrika südlich der Sahara vorkommt. Es wird angenommen, dass bis zu 20 % der Fälle von Herzinsuffizienz in dieser Region als Folge einer endomyokardialen Fibrose auftreten [9, 10].

■ Pathophysiologie

Bei den hereditären RCMs stellen sarkomerische Mutationen den am häufigsten identifizierten genetischen Defekt dar und machen ein Drittel der Patienten (v. a. im Kindesalter) mit idiopathischer RCM aus [11]. Zu den betroffenen Genen zählen: Myosin-bindendes Protein (MYBPC3), β -Myosin schwere Kette (MYH7), Myosin-Leichtketten-Gene, Titin (TTN), Troponin I (TNNI3), Troponin T (TNNT2) und α -Herz-Aktin (ACTC) [11].

Viele restriktive Kardiomyopathien beruhen auf der Infiltration abnormaler Substanzen zwischen Myozyten, der Speicherung abnormaler Stoffwechselprodukte innerhalb der Myozyten oder eines fibrotischen Prozesses. Ursächlich für den infiltrativen Prozess können sein: Amyloid bei Leichtkettenerkrankung oder mißgefaltetem Transthyretin; Eisen bei Hämochromatose; Morbus Fabry, Glykogenspeicherkrankheit (II, III).

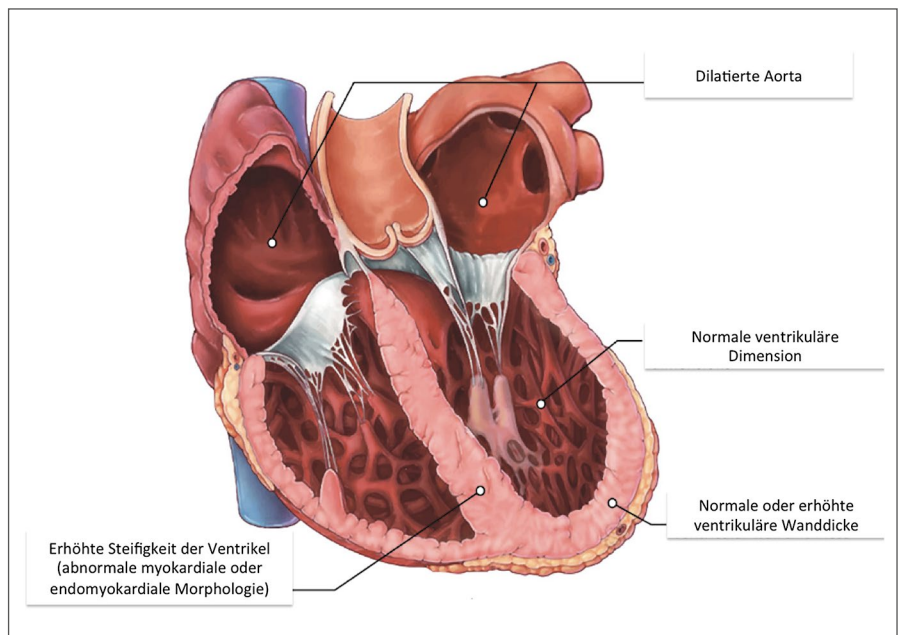


Abbildung 2: Charakteristische Veränderungen bei Herzinsuffizienz im Rahmen einer restriktiven Kardiomyopathie. Mod. nach [1]. © J. Auer.

Fibrotische Prozesse finden sich nach Radiatio, im Rahmen einer Sklerodermie oder Endomyokardfibrose und beim Hypereosinophile-Syndrom (Löffler-Endokarditis) sowie beim Karzinoïd-Syndrom und nach Serotonin- oder Ergotamin-Exposition.

Die RCM resultiert aus einer erhöhten Myokardsteifigkeit, die zu einer beeinträchtigten ventrikulären Füllung führt. Die Größe der Ventrikel und die systolische Funktion sind normalerweise bis zu späteren Krankheitsstadien normal oder nahezu normal. RCM kann einen oder beide Ventrikel betreffen und klinische Zeichen oder Symptome einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz verursachen. Arrhythmien und Leitungsstörungen sind häufig anzutreffen.

■ Anamnese und klinische Befunde

Patienten mit RCM stellen sich häufig in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, oft mit Zeichen einer kardialen Dekompensation (Jugularvenenstauung, Aszites, Ödem der unteren Extremitäten und Lungenödem) und einer limitierten Belastungstoleranz, vor. Das Neuauftreten von Vorhofflimmern kann gerade bei restriktiver Physiologie zu einer plötzlichen klinischen Verschlechterung beitragen.

Gelegentlich wird die RCM auch als Zufallsbefund diagnostiziert.

Bei Patienten mit normaler oder nahezu normaler systolischer Funktion und Zeichen einer diastolischen Dysfunktion mit einem restriktiven Füllungsmuster im Echokardiogramm sollte auch an eine RCM gedacht werden.

Bei Verdacht auf RCM ist es wichtig, nach extrakardialen Manifestationen wie einem Karpaltunnel-Syndrom (Amyloidose) oder bilateralen Hilusverbreiterungen (Sarkoidose) zu suchen [12]. Eine Hämochromatose kann sich mit der klassischen Bronzehaut, Zeichen einer Leberzirrhose, Arthralgien und Endokrinopathien wie Diabetes mellitus manifestieren.

■ Diagnostik

Die Echokardiographie ist die wichtigste diagnostische Maßnahme zur Identifizierung von Patienten mit RCM und kann eine RCM von Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Präsentation wie etwa einer konstriktiven Perikarditis abgrenzen.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) spielt eine zunehmend wichtiger werdende Rolle in der Myokardbeurteilung und kann in vielen Fällen zur Präzisierung der Diagnose beitragen. Eine Endomyokardbiopsie (EMB) kann in selektierten Fällen die Diagnostik ergänzen. Die nuklearmedizinische Bildgebung spielt etwa in der Diagnostik der kardialen α TTR-Amyloi-

dose eine zentrale Rolle [13]. Die kardiale FDG-PET wird aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung zunehmend für die Diagnose und das Management der kardialen Sarkoidose eingesetzt.

Mutationsanalysen können hereditäre ATTR-Amyloidosen von Wildtyp-Amyloidosen abgrenzen, aber auch helfen, eine Hämochromatose (HFE C282Y und H63D) zu diagnostizieren.

■ Differenzialdiagnose

Einige der häufigsten Differentialdiagnosen sind die konstriktive Perikarditis, die hypertensive Herzerkrankung, die hypertrophe Kardiomyopathie und die akute oder chronische Perikarditis.

Die konstriktive Perikarditis ist die am häufigsten mit der RCM verwechselte Erkrankung. Ein 3. Herzton und ein erhöhtes BNP sind bei RCM weitaus häufiger als bei konstriktiver Perikarditis (die sich durch ein meist normales BNP bei fehlender myokardialer Grunderkrankung auszeichnet). Perikardverkalkungen im Röntgen und Perikardverdickung in der Schnittbilddiagnostik weisen auf eine konstriktive Perikarditis hin. Darüber hinaus besteht ein klarer Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen im Vorhandensein einer „ventrikulären Interdependenz“. Eine ventrikuläre „Abhängigkeit“, die nur bei konstriktiver Perikarditis beobachtet wird, ist durch eine erhöhte Füllung nur eines der Ventrikel mit einer reziproken Verringerung der Füllung des anderen Ventrikels gekennzeichnet [14].

■ Therapie und Management

Die Prognose von Herzinsuffizienz bei RCM ist schlecht, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache der RCM [15]. Die Behandlung von RCM umfasst – sofern möglich – die Therapie der zugrunde liegenden Ursache und der Symptome der Herzinsuffizienz.

Der Krankheitsprozess bei den meisten Formen der RCM ist nicht oder nur eingeschränkt reversibel.

Eine Herzinsuffizienztherapie mit Verwendung von Diuretika ist der Hauptbe-

standteil der Behandlung. Es muss allerdings darauf geachtet werden, dass eine übermäßige Diurese vermieden wird, da Patienten mit RCM auf einen erhöhten Füllungsdruck angewiesen sind, um das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten.

Betablocker werden vor allem zur Senkung der Ventrikelfrequenz bei tachykardem Vorhofflimmern verwendet. Immunsuppressive Mittel wie Kortikosteroide und steroidsparende immun-supprimierende Medikamente werden zur Behandlung der kardialen Sarkoidose eingesetzt. Bei ATTR-Amyloidose kann Tafamidis eingesetzt werden. Es handelt sich dabei um ein Benzoxazol-Derivat, das mit hoher Affinität und Selektivität an Transthyretin bindet, das Tetramer stabilisiert und die Monomerbildung, Fehlfaltung und Amyloidogenese verlangsamt. Bei der AL-Amyloidose ist die etablierte Behandlungsstrategie eine Chemotherapie, häufig kombiniert mit einer autologen Stammzelltransplantation.

Bei Hämochromatose ist die Therapie der Wahl der therapeutische Aderlass. Die Chelat-Therapie ist eine wirksame Alternative, wenn eine Phlebotomie nicht möglich ist, wie z. B. bei Patienten mit chronischer Anämie oder Malignität. Eine Behandlung mit Eisenchelaten kann die Prognose und das Überleben bei Patienten mit Eisenüberladung verbessern.

Beim Hypereosinophilie-Syndrom mit kardialer Beteiligung kann die Behandlung mit Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit Hydroxyurea, Interferon- α oder Imatinib im akuten Stadium der Erkrankung zu einer Verbesserung der LVEF und der Symptome führen.

Zur Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz kann bei selektierten Patienten die Herztransplantation oder der Einsatz linksventrikulärer Unterstützungssysteme zur Anwendung kommen.

■ Schlussfolgerung

Obwohl die RCM unter den Kardiomyopathien am wenigsten verbreitet ist, stellt sich die Mehrheit der Patienten mit HFpEF vor. Eine HFrEF findet sich

meist erst in einem späteren Stadium und kommt häufiger bei Amyloidose oder Hämochromatose vor. Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie ist das Auftreten einer progredienten Herzinsuffizienzsymptomatik bei RCM ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome.

■ Interessenkonflikt

Herr Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer hat für die Verfassung des Artikels ein Honorar von der Firma Pfizer erhalten.

Literatur:

1. Seferovic PM, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 553–76.
2. Armanious MA, et al. Cardiovascular effects of radiation therapy. *Curr Probl Cancer* 2018; 42: 433–42.
3. Muchtar E, et al. Restrictive cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017; 121: 819–37.
4. Rapezzi C, et al. Restrictive cardiomyopathies. *Cardiologia* 1993; 38 (12 Suppl. 1): 283–8.
5. Kyriakou P, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 221.
6. Nunes H, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 428–41.
7. Loréal O, et al. Iron as a therapeutic target in HFE-related hemochromatosis: Usual and novel aspects. *Pharmaceuticals* 2018; 11: 131.
8. Gujjaosing DR, et al. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1001–12.
9. Sliwa K, et al. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation* 2005; 112: 3577–83.
10. Grimaldi A, et al. Tropical endomyocardial fibrosis: Natural history, challenges, and perspectives. *Circulation* 2016; 133: 2503–15.
11. Kaski JP, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008; 94: 1478–84.
12. Maurer MS, Ruberg FL. Early diagnosis of cardiac amyloidosis by carpal tunnel surgery: Is it all in the wrist? *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2051–3.
13. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 1128–39.
14. Garcia MJ. Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2061–76.
15. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 214–20.

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
5280 Braunau
E-Mail: johann.auer@khbr.at

Cangrelor: Unmittelbare Plättchenhemmung vermindert ischämische Ereignisse nach PCI

S. Fisch

Therapie-naive Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollen vor der Intervention im Katheterlabor einen i. v. P2Y₁₂-Inhibitor erhalten. Die Substanz hat zudem einen hohen Stellenwert in der Therapie schwer kranker Patienten mit STEMI und NSTEMI, die vor PCI reanimiert werden müssen, Morphin erhalten und/oder beatmet werden. Diese Erkenntnisse wurden im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung „Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen“¹ erläutert und diskutiert.

„Cangrelor sollte, so sagen es die Leitlinien, bei therapie-naiven Patienten mit akutem Koronarsyndrom gegeben werden“, so **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, 3. Med. Abt./Klinik Ottakring/Wien, anlässlich eines Symposiums zum Thema „Cangrelor-Indikationen – Update 2022“¹. Cangrelor ist ein P2Y₁₂-Inhibitor, der in Kombination mit ASS intravenös verabreicht wird und eine unmittelbare Plättchenhemmung zur Folge hat. „Dies führt zu einem signifikanten Rückgang ischämischer Ereignisse im Vergleich zu Clopidogrel, wie auch die Ergebnisse der CHAMPION-PHOENIX-Studie [1] gezeigt haben“, erläuterte Prof. Huber.

CHAMPION-PHOENIX ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, in die 11.145 Patienten, die einer PCI bedurften, eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder einen Bolus plus eine Infusion mit Cangrelor oder eine Loadingdosis von entweder 600 mg oder 300 mg Clopidogrel. Der primäre Endpunkt bestand aus einer Kombination von Tod, Myokardinfarkt, ischämiebedingter Revaskularisierung oder Stentthrombose 48 Stunden nach der Randomisierung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt betrug in der Cangrelor-Gruppe 4,7 % (Clopidogrel-Gruppe 5,9 %). „Cangrelor reduziert die Rate ischämischer Ereignisse, einschließlich Stentthrombosen während der PCI signifikant“, fasste Prof. Huber die Daten zusammen.

Das Spektrum des Wirkeintritts der oral verabreichten Substanzen reicht von

Tabelle 1: Orale P2Y₁₂-Inhibitoren brauchen teilweise einen längeren Zeitraum bis zum Wirkeintritt. (Quelle: Präsentation Univ.-Prof. Dr. Uwe Zeymer, Kardiologische Fortbildungsseminare, 3. Dezember 2022, Wilhelminenberg Wien)

Probleme der oralen P2Y₁₂-Inhibitoren:

- ✓ Verzögerte Bioverfügbarkeit
- ✓ Morphin-Gabe
- ✓ Intubation und Beatmung
- ✓ Übelkeit und Erbrechen
- ✓ Kardiogener Schock
- ✓ Tiefe Sedierung
- ✓ Therapeutische Hypothermie

30 Minuten bis zu 6 Stunden. Allerdings, so Prof. Huber: „Bei kranken oder sehr kranken Patienten dauert der Wirkeintritt der oral zu verabreichenden P2Y₁₂-Inhibitoren oft deutlich länger.“ (Tab. 1). In einer Studie von Alexopoulos et al. [2] kam es bei 50 % der Patienten erst deutlich nach 30 Minuten zum Wirkeintritt, dies galt auch für 50 % der Patienten in einer Studie von Koul et al. [3].

Zur Frage des Zeitpunktes und der Vorabgabe eines wirksamen P2Y₁₂-Inhibitors stellte Prof. Huber die Ergebnisse der EARLY-Studie [4] vor, in die 741 Patienten mit erhöhtem Risiko und NSTEMI eingeschlossen wurden. Sie wurden innerhalb von 2 bis 72 Stunden einer PCI unterzogen. Dabei zeigte sich, dass eine rasche Intervention einer abwartenden Strategie signifikant überlegen ist. Die Vorbehandlung mit Cangrelor sieht Prof. Huber hier vor allem für P2Y₁₂-Inhibitor-naive Patienten als essenziell an. Eine weitere Indikation, die auch in den neuen Guidelines [5] für nicht-kardiale Operationen festgehalten wurde, sieht Prof. Huber für Patienten unter

einer dualen Antiplättchentherapie. Die meisten operativen Eingriffe lassen sich unter ASS-Therapie durchführen. Allerdings müssen P2Y₁₂-Inhibitoren wie Ticagrelor und Clopidogrel drei bis fünf Tage und Prasugrel fünf bis sieben Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden. „Mit einem i. v. P2Y₁₂-Inhibitor – so die ESC-Guidelines – besteht die Möglichkeit einer Bridging-Therapie bis kurz vor der OP“, betonte Prof. Huber. „Wird ein i. v. P2Y₁₂-Inhibitor vor einem nicht-kardialen Eingriff abgesetzt, so ist die Plättchenhemmung nach 2 Stunden aufgehoben.“

Ein Schlaglicht warf Prof. Huber auf das READAPT-Project 2022 und stellte dabei fest: „In Österreich wird Cangrelor in 50 % der Fälle überhaupt nicht gegeben, obwohl die Patienten nicht vorbehandelt sind. Sie erhalten nur orale P2Y₁₂-Inhibitoren. Hier hat Österreich einen Aufholbedarf.“

Daten zur österreichischen Situation wird auch das ARECA-Register (Austrian REgistry for Cangrelor) liefern, in das bislang 1703 Patienten mit 47 % STEMI, 40 % NSTEMI (inkl. UA), 13 % SA aus 7 Zentren eingeschlossen werden konnten.

Zur Kombination von oralen und i.v. P2Y₁₂-Inhibitoren stellte Prof. Huber die Ergebnisse der SWAP-5-Studie [6] vor: Kombiniert man, so die Ergebnisse der Studie, Ticagrelor mit Cangrelor, so setzt Ticagrelor nicht alle Rezeptoren, sodass Cangrelor die übrigen Rezeptoren ansteuern kann und es zu einer optimalen Plättchenhemmung in der therapeutisch wichtigen frühen Phase kommt.

Abschließend stellte Prof. Huber die Daten zur Verwendung von Cangrelor beim akuten MI vor. „Im CAMEO-Registry [7] wurde beobachtet, wann und in welchen Abständen Cangrelor bei Patienten mit akutem MI eingesetzt wurde.“ Auch hier zeigten sich wieder gravierende Unterschiede. Die Verwendung in den Zentren lag dabei zwischen 6 % und 100 %.

¹Quelle: Kardiologische Fortbildungsseminare, 3. Dezember 2022, Wilhelminenberg, Wien. Wissenschaftliche Leitung: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wien

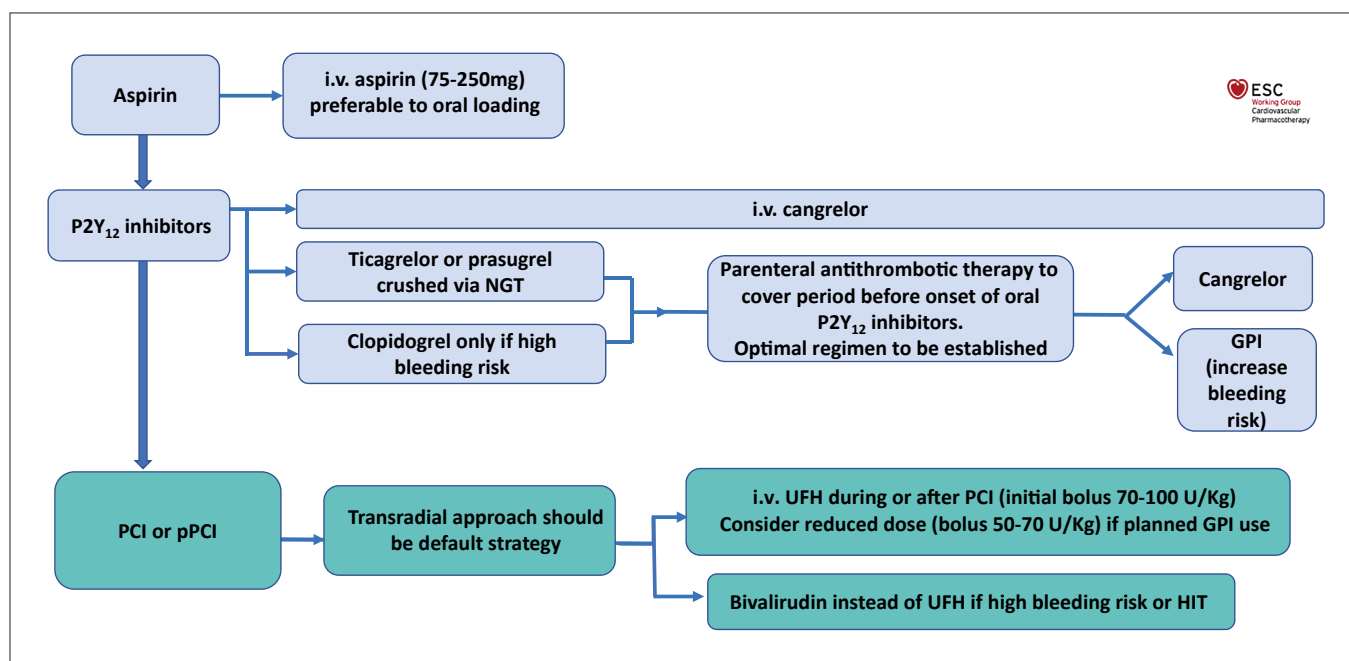


Abbildung 1: ESC-Position-Paper. Aus [10]. Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

■ Signifikant weniger Stent-Thrombosen unter Cangrelor i. v.

Die Anwendung von Cangrelor i. v. bei besonders vulnerablen Patienten erläuterte **Univ.-Prof. Dr. Uwe Zeymer**, Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen, Deutschland. „Patienten, die mit Morphin behandelt werden, haben ein deutlich schlechteres Ansprechen auf orale P2Y₁₂-Inhibitoren“, so Prof. Zeymer. „Dies betrifft viele unserer Patienten, ebenso wie jene, die unter Hypothermie reanimiert werden.“ Dies führe zu einer erheblichen Zahl von Stent-Thrombosen. Eine 2022 publizierte Studie von Rauber et al. [8] zeigen, dass fast 20 % der 151 Patienten nach Reanimation, die einer PCI unterzogen wurden, eine Stent-Thrombose erlitten.

„Cangrelor ist der einzige P2Y₁₂-Inhibitor, der i. v. zur Verfügung steht, was einen sehr schnellen Wirkeintritt garantiert“, so Prof. Zeymer. Leitliniengerecht eingesetzt führt der i. v. P2Y₁₂-Inhibitor zu einer signifikanten Reduktion von Stent-Thrombosen.

Auch unter GPIIb/IIIa-Antagonisten bringt Cangrelor eine Verbesserung der

Rate an Stent-Thrombosen bei Hochrisikopatienten, wie die Ergebnisse von CHAMPION-PHOENIX [9] zeigen. Zudem kommt es unter Cangrelor seltener zu Blutungskomplikationen.

In einem nicht-randomisierten Vergleich mit Cangrelor im kardiogenen Schock am Ludwigshafener Herzzentrum wurden 300 Patienten mit akutem MI eingeschlossen und mit Cangrelor behandelt. Die Patienten mussten entweder reanimiert werden, befanden sich im kardiogenen Schock oder unter Beatmung. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer Stent-Thrombose innerhalb der ersten 48 Stunden. „Nach 48 Stunden hatten lediglich 1 % der Patienten eine Stent-Thrombose erlitten“, hielt Prof. Zeymer fest. Diese Daten untermauern damit auch die Empfehlung des ESC-Positionspapiers zur Gabe von i. v. Cangrelor bei kardiogenem Schock und bei Patienten mit OHCA (Out-of-Hospital Cardiac Arrest) [10] (Abb. 1).

Literatur:

1. Bhat DL, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368: 1303–13.
2. Alexopoulos D, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 797–804.

3. Koul S, et al. A pharmacodynamic comparison of 5 antiplatelet protocols in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 189.
4. Lemesle G, et al. Optimal timing of intervention in NSTEMI-ACS without pre-treatment: The EARLY Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 907–17.
5. Halvorsen S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022; 43: 3826–24.
6. Franchi F, et al. Cangrelor in patients with coronary artery disease pre-treated with Ticagrelor: The Switching Antiplatelet (SWAP)-5 Study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2023; 16: 36–46.
7. Rhymer J, et al. Cangrelor use patterns and transition to oral P2Y₁₂ inhibitors among patients with myocardial infarction: Initial results from the CAMEO Registry. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e024513.
8. Rauber M, et al. Timing and predictors of definite stent thrombosis in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing percutaneous artery intervention and therapeutic hypothermia (ST-OHCA-Study). *EuroIntervention* 2022; 18: 740–8.
9. Vaduganathan M, et al. Cangrelor versus clopidogrel on a background of unfractionated heparin (from CHAMPION PHOENIX). *Am J Cardiol* 2017; 120: 1043–8.
10. Gorog D, et al. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock or out-of-hospital cardiac arrest: a joint position paper from the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis, in association with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: 125–40.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at



 **Kengrexal**[®]
cangrelor

Thrombozytenaggregationshemmung schnell, nahezu vollständig und reversibel¹

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



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