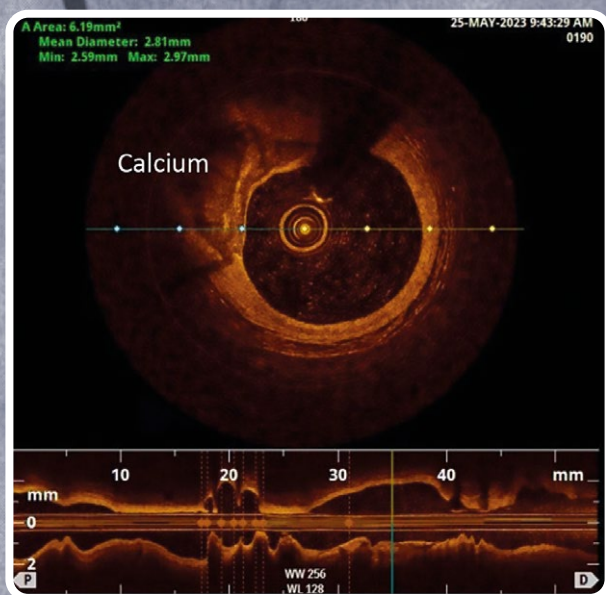


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen



Endokarditis – Blickdiagnose und Herausforderung: Das Chamäleon der Kardiologie

M. Altersberger, C. Sitter, Y. Cho, M. Genger

Beendet Conduction System Pacing die Ära des CRT?

M. Derndorfer

RUBRIKEN

OCT-Corner

Kongressbericht

Pharma-News



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



ÖKG

Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG

www.kup.at/kardiologie



CandAm®

Die herausragende Nummer 1*



Kombination aus Candesartan & Amlodipin

Grüne Box | 30 Stück | OP II

GENERICON

Fachkurzinformation siehe Seite 38

* CandAm® ist die meistverordnete Sartan-Kombination am österreichischen Markt, laut Insight Health, NPI AT, MAT 2023.11, Absatz (EH). Symbolpackung. 2024_01_CandAm®_I_JfK_01

5 Brief des Herausgebers

K. Huber

Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC

7 Focused Update of the 2021 Heart Failure Guidelines

G. Pözl

10 Endokarditis – Blickdiagnose und Herausforderung Das Chamäleon der Kardiologie

M. Altersberger, C. Sitter, Y. Cho, M. Genger

18 Beendet Conduction System Pacing die Ära des CRT?

M. Derndorfer

Rubriken

OCT-Corner

27 Saline versus dye in OCT imaging – A complex RCA that needed both

D. Prunea, S. S. Kanoun Schnur, C. Stark, A. Zirlik, G. G. Toth, S. Harb

Kongressbericht

32 „Double Trouble“ – Herzamyloidose und Klappenerkrankung

C. Uhlig

36 Cangrelor (Kengrexal®): Wichtige Option bei kritischen KHK-Patienten

S. Fisch

37 Pharma-News

26 Impressum

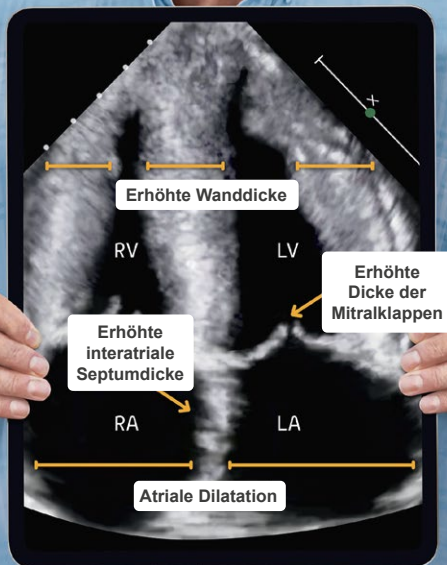
Titelbild: Calcific arterial wall, without stenotic effect. Aus D. Prunea, S. S. Kanoun Schnur et al., OCT-Corner: Saline versus dye in OCT imaging – A complex RCA that needed both, Fig. 4, S. 28.

Hintergrundbild: Durchleuchtung während Ablation des „Slow pathway“. Aus D. Burkart-Küttner, A. Winter, EKG-Beispiel: Plötzlicher Herztod und AV-nodale Reentry-Tachykardie (AVNRT) – Zufall oder Zusammenhang? J Kardiologie 2022; 29 (1–2): 44–7, Abb. 7, S. 47.

KÖNNTE ES ATTR-CM SEIN?

Darauf sollten Sie achten:^{1,2}

- Linksventrikuläre Wanddicke ≥ 12 mm ohne hypertensive Herzerkrankung
- Vergrößerte Vorhöfe, verdicktes interatriales Septum
- Reduzierter longitudinaler Strain mit „Apical Sparing“
- Perikarderguss
- Wandverdickung des rechten Ventrikels
- Myokardtextur im Echo („Granular Sparkling“)



HANDELN SIE SCHNELL.

Weitere Abklärung notwendig:^{1,2}

- ➔  Test auf AL-Amyloidose – Veranlassen Sie eine Serum-/Urin-Immunofixation und bestimmen Sie Freie-Leichtketten im Serum Assay
- ➔  Überweisung zu einer Knochenszintigraphie
- ➔  Überweisung direkt zu einer auf ATTR-CM spezialisierten Klinik



Auf Amyloidose
spezialisierte
Zentren in Österreich:

http://www.sozialversicherung.at/erstattungskodex_ATTR-CM

ATTR-CM, Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

Referenzen:

1. Yilmaz A et al. Clin Res Cardiol. 2021;110(4):479–506; 2. Maurer MS et al. Circ Heart Fail. 2019;12(9):e006075

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

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)

ÖÄ 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)

OA Univ.-Prof. Dr. Helmut Pürerfellner, Ordensklinikum Linz Elisabethinen (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.-Prof. Dr. Bernhard Metzler, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Volker Mühlberger, Innsbruck

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

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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Schachner, MSc, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

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

Assoz.-Prof. PD Dr. Jolanta Siller-Matula, Medizinische Universität Wien

Assoz.-Prof. PD Dr. Walter Speidl, Medizinische Universität Wien

PD Dr. Markus Stühlinger, Medizinische Universität Innsbruck

OA Dr. Thomas Sturmberger, Ordensklinikum Linz Elisabethinen

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. Podczec-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

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

diese Ausgabe des JOURNALES beinhaltet verschiedene wichtige Themen in der Kardiologie: **G. Pölzl (Innsbruck)** bespricht in seinem exzellenten Editorial „Focused Update of the 2021 Heart Failure Guidelines“ die aktualisierten Herzinsuffizienz-Leitlinien, **M. Altersberger und Kollegen (Steyr)** legen eine ausgezeichnete Übersicht über die Endokarditis aus klinischer Sicht vor und **M. Derndorfer (Linz)** diskutiert in seinem sehr besonders spannenden Artikel den Stellenwert des Conduction System Pacing bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz.

Damit ist für viel Neues in dieser ersten Ausgabe des JOURNALES 2024 gesorgt.

Die beliebte Rubrik „OCT-Corner“ und Kongressberichte aus Wien und Graz ergänzen die Ausgabe durch die Behandlung wichtiger Themen (Amyloidose und Klappenerkrankung; klinischer Einsatz von Cangrelor).

Wie immer sind wir allen Autoren für ihre Mühen und Leistungen bei der Verfassung der interessanten und klinisch bedeutsamen Manuskripte zu Dank verpflichtet.

Freuen wir uns gemeinsam auf die kommenden Ausgaben des JOURNALES 2024.

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

Die Redaktion bedankt sich bei den Reviewern 2023

J. Auer, Braunau
R. Binder, Wels
H. Blessberger, Linz
D. Bondermann, Wien
I. M. Lang, Wien
J. Niebauer, Salzburg
G. Pölzl, Innsbruck
F. Tinhofer, Wien
W. Weihs, Graz

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

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

Die neuen Guidelines der ESC

Focused Update of the 2021 Heart Failure Guidelines

G. Pözl

Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck

Am ESC-Kongress 2023 wurde ein „Focused Update“ zu den „2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ vorgestellt und zeitgleich publiziert [1]. Hintergrund für dieses Update war eine Reihe von Studien, die entweder aus zeitlichen Gründen 2021 nicht mehr berücksichtigt werden konnten oder erst danach publiziert wurden. Die Veränderungen sind maßgeblich und sollen daher Berücksichtigung finden, bevor die nächsten Leitlinien 2025 publiziert werden.

Die Empfehlungen im „Focused Update“ betreffen:

1. die chronische Herzinsuffizienz (CHF) – HFmrEF (Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion) und HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion),
2. die akute Herzinsuffizienz (AHI),
3. die Behandlung von Begleiterkrankungen,
4. die Prävention der Herzinsuffizienz bei vorhandenen Risikofaktoren.

■ Ad 1: Chronische Herzinsuffizienz

Basierend auf den Studien EMPEROR-Preserved [2] und DELIVER [3] wurden die SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin mit einer Klasse-IA-Empfehlung aufgewertet; dies gilt sowohl für die Behandlung der HFmrEF als auch der HFpEF. In EMPEROR-Preserved zeigte sich bei Patienten mit CHF im NYHA-Stadium II–IV und LVEF > 40 % nach einer medianen Beobachtungszeit von 26 Monaten eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes (CV-Tod und Krankenhausaufnahmen wegen AHI) mit Empagliflozin 10 mg/d im Vergleich zu Placebo. Ein vergleichbares Ergebnis konnte auch für Dapagliflozin 10 mg/d in DELIVER nachgewiesen werden. In beiden Studien war das Erreichen des primären Endpunktes durch die Reduktion der AHI-Ereignisse ermöglicht. Eine nachfolgende Meta-Analyse der beiden Studien ergab eine 20%ige Reduktion des kombinierten Endpunktes. Die Senkung der CV-Mortalität war in dieser Meta-Analyse zwar deutlich, aber nicht signifikant.

In Zusammenschau mit den Leitlinien 2021 ergibt sich somit eine Klasse-IA-Empfehlung für die Verabreichung von SGLT2-Hemmern für alle Patienten mit CHF, unabhängig von der LV-Funktion.

Bei CHF und HFmrEF können ACE-I/ARNI/ARB nun mit einer Klasse-IIb-Empfehlung verabreicht werden. Bei CHF und HFpEF finden – neben den erwähnten SGLT2-Hemmern – lediglich Diuretika sowie die Behandlung der zugrundeliegenden Ätiologie und vorhandener kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Begleiterkrankungen eine Klasse-I-Empfehlung.

■ Ad 2: Akute HI

Bei Patienten, die aufgrund von AHI in stationärer Behandlung sind, wird basierend auf STRONG-HF [4] eine offensive Einleitung der medikamentösen Therapie noch vor Entlassung und die zügige Dosissteigerung in den ersten sechs Wochen nach Entlassung empfohlen (Klasse IB). Diese Empfehlung gilt für die „Quadrupel-Therapie“, bestehend aus RAASi, BB, MRA und SGLT2-Hemmern, obgleich letztere in der Studie nur in einem geringen Ausmaß zum Einsatz kamen. Die rasche Etablierung einer individuell optimierten medikamentösen Therapie führte zu einem geringeren Diuretikabedarf nach drei Monaten und einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod jeglicher Ursache und Wiederaufnahmen wegen Herzinsuffizienz nach sechs Monaten.

Im Zusammenhang mit AHI wurden drei weitere Studien besprochen, die getesteten Strategien aber mit keiner expliziten Empfehlung versehen: In ADVOR [5] wurde die zusätzliche Verabreichung von Acetazolamid 500 mg i.v. über drei Tage zusätzlich zur Standardtherapie mit Schleifendiuretika im Vergleich zu Placebo untersucht. Dabei zeigte sich mit Acetazolamid eine Verkürzung der Aufenthaltsdauer um einen Tag, hinsichtlich der übrigen präspezifizierten Endpunkte sowie Sicherheitsendpunkte ergab sich jedoch kein Unterschied. CLOROTIC [6] untersuchte den Effekt von Hydrochlorothiazid (HCT) 25–100 mg/d p.o. (je nach GFR) zusätzlich zur i. v. Furosemidgabe im Vergleich zu Placebo. Nach 72 Stunden war die Gewichtsabnahme mit HCT signifikant größer als mit Placebo, im Patienten-berichteten Dyspnoe-Score fand sich jedoch kein Unterschied.

EMPULSE [7] testete den Einsatz von Empagliflozin gegen Placebo bei Patienten mit AHI nach initialer Stabilisierung (im Durchschnitt 3 Tage nach Aufnahme). Der hierarchische kombinierte Endpunkt, bestehend aus Tod, Anzahl und Zeit bis zu neuerlichen AHI-Ereignissen und Verbesserung der Lebensqualität trat mit Empagliflozin signifikant weniger oft auf als mit Placebo. Der Unterschied war unabhängig von LVEF und Diabetes mellitus.

■ Ad 3: Begleiterkrankungen

Basierend auf IRONMAN [8] und drei rezenten Meta-Analysen [9–11] wird nun eine Klasse-Ia-Empfehlung für die intravenöse Eisensubstitution bei Patienten mit HFrEF und HFmrEF und nachgewiesenem Eisenmangel zur Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität gegeben. Sowohl bei HFrEF als auch bei HFmrEF und Eisenmangel sollen Eisencarboxymaltose oder Eisenderisomaltose zur Verringerung von Herzinsuffizienz-Aufnahmen verabreicht werden (Klasse IIa).

■ Ad 4: Prävention

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und chronischer Nierenerkrankung (CKD) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Basierend auf DAPA-CKD [12] und EMPA-Kidney [13] wurde der Einsatz der SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin bei diesen Patienten mit einer Klasse-IA-Empfehlung zur Verhinderung des Auftretens einer HI versehen.

Dasselbe gilt für den nicht-steroidalen Aldosteronantagonisten Finerenon: Auch hier zeigen zwei Studien (FIGARO-DKD [14] und FIDELIO-DKD [15]) eine signifikante Reduktion in der Entwicklung von Herzinsuffizienz, weshalb auch für Finerenon bei diesen Patienten eine Klasse-IA-Empfehlung gilt.

Literatur:

- Mc Donagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023; 44: 3627–39.
- Anker SD, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61.
- Solomon SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089–98.
- Mebazaa A, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400: 1938–52.
- Mullens W, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* 2022; 387: 1185–95.
- Trullas JC, et al. Combination diuretic therapy in acute heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44: 2047.
- Voors AA, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28: 568–74.
- Kalra PR, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022; 400: 2199–209.
- Pocock SJ, et al. Primary and secondary outcome reporting in randomized trials: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 827–39.
- Salah HM et al. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 1473–80.
- Graham FJ, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 528–37.
- Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117–27.
- Pitt B, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252–63.
- Bakris GL, et al. Effect of Finerenone of chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219–29.
- Arbore E, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503–626.

Schließlich wurde am ESC 2023 mit der Vorstellung der ESC-2023-Leitlinien zum Management von Kardiomyopathien [16] auch die Wichtigkeit der ätiologischen Abklärung der zugrunde liegenden Herzerkrankung bei Patienten mit Herzinsuffizienz hervorgehoben.

Zusammenfassend ergänzen die aktualisierten Leitlinien die Empfehlungen der 2021-Guidelines in mehrfacher Hinsicht und stellen damit eine klare Hilfestellung für den praktisch tätigen Kardiologen im klinischen Alltag dar. Leitlinien sind kein Gesetz, aber begründete Empfehlungen. Die Umsetzung der Leitlinien und damit die breite Anwendung der Evidenz aus relevanten klinischen Studien auf betroffene Patienten obliegt jedoch jedem Einzelnen von uns.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pözl, FESC, FHFA
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Kardiologie und Angiologie
Interdisziplinäres Herzinsuffizienz-Zentrum Tirol – IHZ
Zentrum für seltene Herzmuskelerkrankungen
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: gerhard.poelzl@tirol-kliniken.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

Endokarditis – Blickdiagnose und Herausforderung

Das Chamäleon der Kardiologie

M. Altersberger, C. Sitter, Y. Cho, M. Genger

Kurzfassung: Die Endokarditis stellt seit über 350 Jahren eine schwierige Diagnose dar. Die Diagnose wurde und wird mit Hilfe von Kriterien (Dukes-Kriterien) gestellt. Im Zentrum der Diagnose steht, wie es nicht anders zu erwarten ist, die Echokardiographie. Sowohl initial transthorakal als auch im Verlauf und zur definitiven Diagnose gefordert, transösophageal, stellt sie uns im täglichen klinischen Alltag vor Herausforderungen. In den rezenten Leitlinien von 2023 wird die Wichtigkeit der Echokardiographie erneut bestätigt und ein Multi-Imaging-Ansatz wird, im Besonderen für Komplikationen und prothetische Klappen, bestärkt.

Als integraler Bestandteil ist die Mikrobiologie als diagnostisches Kriterium, ebenso wie die Bildgebung, nicht wegzudenken. Typische Keime für Nativklappen inkludieren *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecalis* und viele andere.

Bei prothetischem Material sind weitere Keime als typisch zu werten: Koagulase-negative Staphylokokken, *Corynebacterium striatum* und *C. jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* u.v.m.

Aufgrund der Komplexität wird zur optimalen Behandlung ein Endokarditis-Team in einem Zentrums-spital als Ansprechpartner empfohlen.

Die Prophylaxe und Therapie (bei dieser enormen Anzahl an potentiellen Erregern) wird ebenso rezent aktualisiert publiziert.

Schlüsselwörter: Endokarditis, Echokardiographie, Infektion, Herzklappe, Klappenersatz

Abstract: Endocarditis – visual diagnosis and challenge. The chameleon of cardiology. Endocarditis truly is the chameleon in cardiology. 350 years ago, it was already described as a disease entity. The Dukes criteria are established for the diagnosis and are still relevant today. A central role in diagnosing endocarditis, of course, is echocardiography. Initially, from a transthoracic approach and establishing the final diagnosis, using a transesophageal approach in daily clinical routine is still challenging. The recent guidelines from 2023 state again the importance of echocardiography, and a multi-imaging approach is

recommended, especially in difficult situations, complications, and prosthetic valves.

Besides echocardiography, microbiological findings in blood cultures are an integral part of establishing the diagnosis of endocarditis. Typical microorganisms responsible for endocarditis in native heart valves are *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecalis*, and many more. In prosthetic valves, more bacteria can be culprit for inflammation, including coagulase-negative Staphylococci, *Corynebacterium striatum* & *C. jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, and many more.

Due to the complexity, an endocarditis team should be formed in hospital with the availability of immediate cardiac surgery.

Antibiotic prophylaxis and treatment (with this vast amount of pathogens) was also recently published. *J Kardiologie* 2024; 31 (1–2): 10–6.

Key words: endocarditis, echocardiography, infection, heart valve, valve replacement

Abkürzungen:

AI	Aorteninsuffizienz
AK	Aortenklappe
CT	Computertomographie
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
LV	Linker Ventrikel
MI	Mitralinsuffizienz
MK	Mitralklappe
NBTE	Nonbacterial thrombotic endocarditis
POCUS	Point of care ultrasound
PK	Pulmonalklappe
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TK	Trikuspidalklappe
TTE	Transthorakale Echokardiographie

■ Einleitung

Obwohl die Endokarditis bereits vor über 350 Jahren das erste Mal beschrieben wurde, stellt sie auch heute noch oft eine Herausforderung, sowohl klinisch als auch in der Bildgebung, dar [1]. „*The different modes of onset, and the extraordinary diversity of symptoms which may arise, render it very difficult to present a satisfactory clinical picture*“, so hat Sir William Osler die Endokarditis 1885 beschrieben [1].

Die infektiöse Endokarditis ist mit einer Inzidenz von 3–10/100.000 Patienten selten [2]. Trotz ihrer Seltenheit ist sie eine entzündliche Erkrankung mit einer hohen Letalität [2, 3]. Männer sind im Vergleich zu Frauen doppelt so häufig betroffen. Der Erkrankungsgipfel liegt im sechsten Lebensjahrzehnt [2]. Insgesamt kann eine Endokarditis an jeder Herzkammerstruktur auftreten, bevorzugt werden allerdings die Herzklappen befallen [2, 3]. Am häufigsten betroffen sind die Mitralklappe (MK) und die Aortenklappe (AK) [2]. In seltenen Fällen ist die Trikuspidalklappe (TK) betroffen [2].

In Video 1a werden eine „Point of care“- (POCUS-) Ultraschalluntersuchung und eine transösophageale Echokardiographie (TEE) der Mitralklappe mit MK-Endokarditis dargestellt. Die transösophageale Echokardiographie hat gegenüber der transthorakalen Echokardiographie bei der Detektion einer Endokarditis mehrere Vorteile und eine höhere Sensitivität. Diese liegt bei der transthorakalen Echokardiographie (TTE) für native Klappen bei 70 % und für prothetische Klappen bei 50 %, während sie bei der TEE bei 96 % bzw. 92 % liegt [3].

Eingelangt am 05.07.2023; angenommen nach Revision am 19.09.2023; Pre-Publishing Online: 30.11.2023

Aus dem Pyhrn-Eisenwurzen Klinikum Steyr

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

Die Spezifität bewegt sich bei beiden Untersuchungsmethoden um 90 % [3]. Speziell beim Mitralklappenprolaps (Video 1a), bei verkalkten Klappen, im Falle von myxomatös veränderten Klappen, einer rezenter Embolisierung, auf Fremdkörpern wie Sonden, bei kleinen Vegetationen unter drei Millimetern oder bei einem „Bakterienrasen“ ohne offensichtliche Vegetation ist eine Diagnose wesentlich schwieriger [3]. Klinische Zeichen wie Janeway-Läsionen, Splinter-Hämorrhagien oder Osler-Knötchen sind sehr selten und treten nur bei < 2 % der Patienten auf [2].

Im Falle der TK ist ein i. v.-Drogenabusus eine mögliche Ursache für Endokarditiden [2]. Die Pulmonalklappe (PK) und die eustachische Klappe können ebenso eine Endokarditis aufweisen; dies ist jedoch als eine Rarität anzusehen [2, 4, 5].

■ Diagnose einer Endokarditis

Im Jahr 1994 gab es in Bezug auf die Endokarditis eine erste Standardisierung der Diagnostik: die Dukes-Kriterien [6]. Im Jahr 2000 wurden diese angepasst und modifiziert. In den modifizierten Dukes-Kriterien werden „Major-“ und „Minor“-Kriterien beschrieben, die das Vorliegen einer Endokarditis entweder sichern, als wahrscheinlich einstufen oder darauf hinweisen, dass die Diagnose der Endokarditis verworfen werden sollte [3].

Video 1b zeigt eine Mitralklappenendokarditis, welche bereits in der TTE diagnostiziert worden ist. In der 2D-Strainanalyse zeigt sich ein noch normaler globaler longitudinaler Strain, aber bereits eine Reduktion des basalen und mittventrikulären Strains mit normalen Werten in den apikalen Anteilen. Dies ist als frühe myokardiale Schädigung bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz (MI) zu werten [7–9].

In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur infektiösen Endokarditis von 2015 wird eine Modifikation der modifizierten Dukes-Kriterien empfohlen [3]. Vor allem in Bezug auf den pathologischen Nachweis eines bakteriellen Klappenbefalls wurde rezent ein Vorschlag zur Adaptierung publiziert und auch in den aktuellen Leitlinien von 2023 der ESC eingepflegt [7, 10]. Typische Keime inkludieren *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Enterococcus faecalis*, alle Streptokokken-Spezies (ausgenommen *S. pneumoniae* und *S. pyogenes*), *Granulicatella* und *Abiotrophia*-Spezies, *Gemella*-Spezies, die zur HACEK-Gruppe zählenden Mikroorganismen (*Haemophilus*-Spezies, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*). Bei prothetischem Material sind weitere Keime als typisch zu werten: Koagulase-negative Staphylokokken, *Corynebacterium striatum* und *C. jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cutibacterium acnes*, nicht-tuberkulöse Mykobakterien (insbesondere *M. chimaera*) und *Candida*-Spezies [7].

Die Diagnose einer definitiven Endokarditis wird entweder durch einen pathologischen Nachweis gestellt, wenn ein kardiales Device (oder ein Aortengraft), der Herzmuskel selbst, ein arterieller Thrombus oder Herzklappenmaterial mit einem Keimnachweis gewonnen wurden [3, 7, 10], oder wenn klinische Kriterien vorliegen. Dabei müssen entweder zwei Major-,



Video 1a: POCUS und TEE der Mitralklappe mit MK-Endokarditis. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=A1gnwEM6eEc>

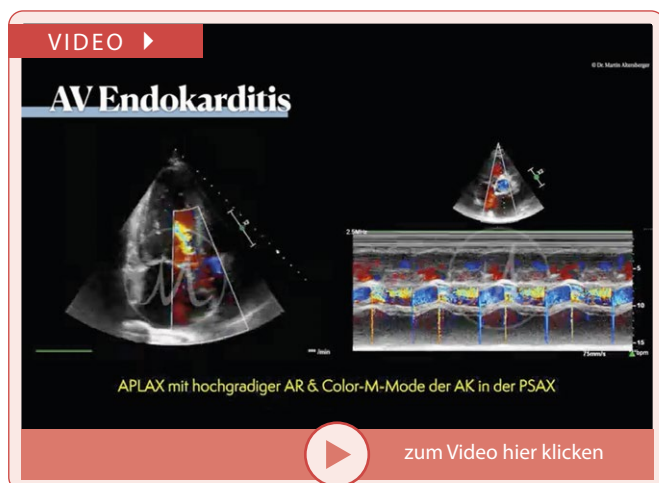


Video 1b: Mitralklappenendokarditis in der TTE mit Strainuntersuchung des LV mit einem reduzierten basalen Strain und einem noch normalen aber prognostisch bereits ungünstigem globalem longitudinale Strain mit -19 %. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=paYtKZMHGAs>

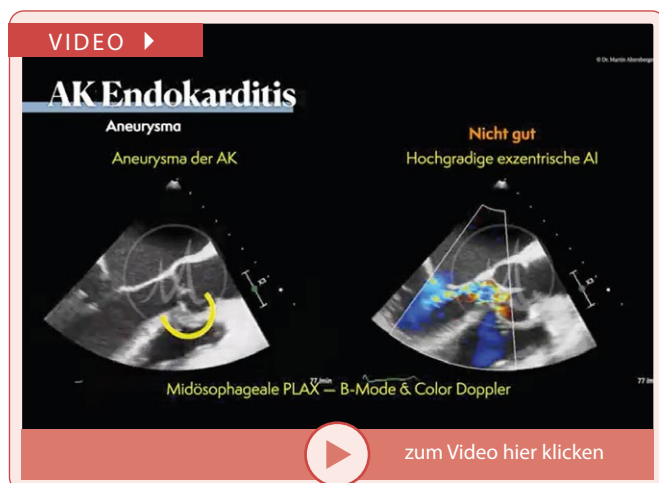
ein Major und drei Minor- oder fünf Minor-Kriterien vorliegen [7, 10].

Eine mögliche Endokarditis liegt vor, wenn entweder ein Major- und ein Minor-Kriterium erfüllt sind oder wenn drei Minor-Kriterien vorliegen [7].

Eine Alternativdiagnose sollte in Betracht gezogen werden, wenn diese wahrscheinlich den Zustand des Patienten erklärt, keine der genannten Kriterien vorliegen, es keinen Keimnachweis gibt oder eine Besserung nach einer nur kurz dauernden Antibiose eintritt [3]. In den aktualisierten Empfehlungen wird noch genauer definiert, dass eine mikrobiologische oder nicht-mikrobiologische Ursache als Alternative vorliegen muss. Die Ursache einer positiven Blutkultur mit einem nicht-typischen Keim muss gefunden werden, eine schnelle Genese muss eintreten und in der kardialen Bildgebung dürfen keine Hinweise auf eine Endokarditis gefunden werden. Die kurz andauernde Antibiose wurde dabei mit einer Antibiose-Dauer von weniger als vier Tagen definiert [7]. Somit ist eine Abnahme von Blutkulturen (im Optimalfall sollten 2–3 verschiedene Sets an verschiedenen Punktionsstellen abgenommen werden) essenziell [7].



Video 1c: Aortenklappenendokarditis mit einer LV-Dilatation mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz bei i. v.-Drogenabusus. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=rINAHsNaiBq>



Video 1d: AK-Ruptur und Aortenklappenaneurysma als schwere Komplikation eines kritisch kranken Patienten. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=ghcP1GCmagg>



Video 1e: Große Vegetationen beider Mitralklappen Segel inklusive 3D-TEE. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=YHfG1exupxw>

Tabelle 1: Die mikrobiologischen Major-Kriterien der Duke-ISCVID-Kriterien für eine infektiöse Endokarditis. Erstellt nach [7, 10].

Mikrobiologie: Major-Kriterien

Positive Blutkulturen	Mikroorganismen, die typischerweise eine infektiöse Endokarditis (IE) bedingen können, isoliert aus zwei oder mehr separaten Blutkultur-Sets oder Mikroorganismen, die gelegentlich oder selten eine IE bedingen können, isoliert aus drei oder mehr Blutkulturen
Positive Labortests	Positive PCR oder andere auf Nukleinsäure basierende Technik für <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella</i> Sp. oder <i>Tropheryma whippelii</i> aus einer Blutprobe oder <i>Coxiella burnetii</i> Antiphase-I-IgG-Antikörpertiter > 1 : 800, oder isoliert aus einer einzigen Blutkultur oder Indirektes Immunofluoreszenzassay (IFA) für die Detektion von IgM- und IgG-Antikörper von <i>Bartonella henselae</i> oder <i>Bartonella quintana</i> mit IgG Titer ≥ 1 : 800

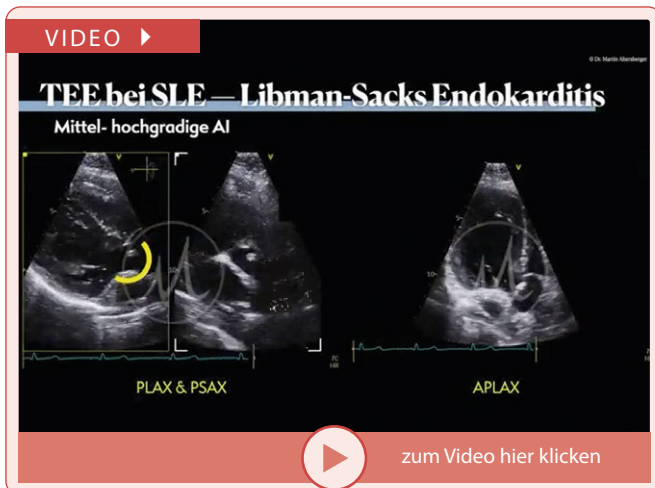
In Tabelle 1 werden die mikrobiologischen Major-Kriterien, adaptiert nach Fowler 2023 [7], aufgelistet.

Im Falle der Bildgebung ist das erste Tool zur Identifikation einer Endokarditis klarerweise die Echokardiographie (TTE als first-line mit großzügiger Indikationsstellung zur TEE) [3, 7]. Auch die Computertomographie (CT) des Herzens stellt mittlerweile ein mögliches initiales Diagnostikverfahren dar. Die Auskultation ist zu vernachlässigen [7, 10]. Für den Nachweis einer Endokarditis im Falle einer Spondylodiscitis oder bei prothetischen Herzklappen kann die TEE-Untersuchung noch vor einer TTE-Untersuchung durchgeführt werden. Eine klare Limitation dieser Vorgangsweise stellt die nicht adäquate Beurteilung der Ventrikel im TEE dar [3, 7, 10–12]. Diese wird sowohl in Video 1b mit einem bereits pathologischen Strainmuster als auch in Video 1c mit einer Aortenklappenendokarditis mit einer LV-Dilatation mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz (AI) dargestellt.

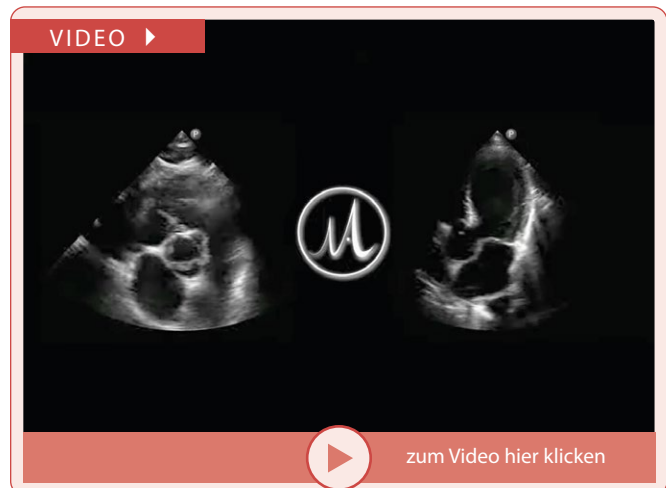
In der Echokardiographie (und in der zunehmend eingesetzten kardialen CT) umfassen die Major-Kriterien den Nachweis einer Vegetation, einer Klappenperforation, eines Klappenaneurysmas, eines Pseudoaneurysmas, eines Abszesses oder einer intrakardialen Fistel [3, 7, 10]. In Video 1d sind eine AK-Ruptur und ein Aortenklappenaneurysma als schwere Komplikation eines kritisch kranken Patienten dargestellt. In Video 1e sind sehr große Vegetationen beider Mitralklappen Segel inklusive 3D-TEE ersichtlich (Tab. 2).

Im Falle einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit, aber keines direkten morphologischen Nachweises einer infektiösen Endokarditis, wird eine Wiederholung der TEE-Untersuchung nach 5–7 Tagen (im Falle von *S. aureus* in der Blutkultur früher) empfohlen [3, 7]. Im Falle von echokardiographisch unklaren Situationen kann eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt werden. Als eine noch persistente Limitation gilt eine mögliche Anreicherung, die einer Entzündung gleichen kann, bis zu 3 Monate nach frischer Implantation einer prothetischen Klappe [3, 7].

Ein neues Major-Kriterium für das Vorliegen einer Endokarditis ist die intraoperative Evaluation. Die intraoperativen



Video 2: Libman-Sacks-Endokarditis bei einer Patientin mit einem systemischen Lupus erythematoses mit einer mittel- bis höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=TjrYCWHSngo>



Video 3: Klappenprolaps und Ruptur ohne Endokarditis der Aortenklappe im POCUS. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=qAuf0n39BXQ>



Video 4: TEE eines Aortenklappenprolaps der linkskoronaren Tasche der AK. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=xukZqVFZvNQ>



Video 5: Lambl-Exkreszenzen in verschiedenen Ausprägungen als filamentöse hochmobile Strukturen und ein valvuläres Fibroelastom der AK, welches nicht flottiert. Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=uXV-k8FGk1I>

Nachweise inkludieren Vegetationen, Abszesse, eine Klappen-dehiszenz oder Lockerung der Klappe im Falle einer Klappenprothese oder die Klappendestruktion [7].

Die Minor-Kriterien wurden ebenso angepasst und beinhalten zum Beispiel die PET-CT-Untersuchung, welche bereits in den ersten 3 Monaten nach Einbau einer Herzklappe oder eines anderen Devices durchgeführt werden kann [7]. Die Minor-Kriterien umfassen die Prädisposition für eine Endokarditis, Fieber > 38 °Celsius, embolische Streuung (septische Pulmonalembolie oder Abszesse, Spondylodiscitis, mykotische Aneurysmen, intrakranielle Läsionen, Janeway-Läsionen, konjunktivale Hämorrhagien), immunologische Phänomene (Glomerulonephritis, Osler-Knoten oder Roth-Spots, Rheumafaktor), mikrobiologische Evidenz (positive Blutkultur bei Fehlen des Majorkriteriums, serologische Evidenz einer Entzündung passend zu einer Endokarditis) [10].

Differentialdiagnosen einer infektiösen Endokarditis

Nicht immer muss eine flottierende Struktur auf einer Klappe einer infektiösen Endokarditis entsprechen. Es gibt zahlreiche

Tabelle 2: Die bildgebenden Duke-ISCVID-Kriterien für eine infektiöse Endokarditis. Mod. nach [7].

Bildgebung: Major-Kriterien

Echokardiographie und kardiale Computertomographie	Vegetationen, Klappen- oder Segelperforation, Klappen- oder Segelaneurysmen, Abszesse, Pseudoaneurysmen oder intrakardiale Fisteln in der Echokardiographie und/oder in der Herz-CT oder Signifikante neue Klappeninsuffizienz in der Echokardiographie verglichen mit einer Voruntersuchung (Verschlechterung einer bereits existierenden Klappeninsuffizienz ist nicht ausreichend) oder Neue partielle Dehiszenz einer prothetischen Klappe verglichen mit einer Voruntersuchung.
18F-FDG-PET-CT	Abnormale metabolische Aktivität einer nativen oder prothetischen Klappe, eines A. ascendens-Aortengrafts mit konkordanter Evidenz einer Klappenschädigung, eines Schrittmachers oder ICDs oder eines anderen prothetischen Materials.

Differentialdiagnosen, die in Zusammenschau zwischen Klinik und Bildgebung bedacht werden müssen. Rheumatische Erkrankungen können ebenso wie eine bakterielle Besiedelung verantwortlich für eine nicht-infektiöse Endokarditis sein [3, 13]. Der Terminus dafür ist die „non bacterial thrombotic endocarditis“ (NBTE). Im Falle einer autoimmunologischen Erkrankung finden sich charakteristische Auflagerungen nahe am distalen Anteil der Klappenränder: die Libman-Sacks-Endokarditis (Video 2: Libman-Sacks-Endokarditis bei einer Patientin mit einem systemischen Lupus erythematoses) [13]. Weiters können Lambl-Exkreszenzen, valvuläre Fibroelastome, Thromben oder auch Klappenrupturen (Video 3: POCUS der AK mit AK-Ruptur, Video 4: TEE der Aortenklappenruptur mit hochgradiger AI) eine Endokarditis imitieren [3]. In Video 5 finden sich Beispiele von Differentialdiagnosen der infektiösen Endokarditis mit der Darstellung von Lambl-Exkreszenzen in verschiedenen Ausprägungen und valvulären Fibroelastomen als nicht flottierende Strukturen [14, 15].

■ Behandlung

Die antibiotische Behandlung einer infektiösen Endokarditis ist komplex. Für *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist die Therapie der ersten Wahl Cefazolin in einer Dosierung von $3 \times 2\text{--}4\text{ g}$. Als Alternative stehen Flucloxacillin mit $3 \times 4\text{ g}$ oder Daptomycin mit $1 \times 10\text{--}12\text{ mg/kg}$ Körpergewicht zur Verfügung. Bei schwierig zu therapierenden Endokarditiden wird eine Kombination von Daptomycin plus Cefazolin empfohlen. Die Therapiedauer beträgt 4–6 Wochen [16].

Für *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Kogulase-negative Staphylokokken (inklusive MRSE) wird Daptomycin mit $1 \times 10\text{--}12\text{ mg/kg}$ Körpergewicht plus Rifampicin $2 \times 300\text{--}450\text{ mg}$ oder als Alternative Fosfomycin $3 \times 4\text{--}8\text{ g}$ empfohlen [16]. Alternativen stellen Teicoplanin, Linezolid, Dalbavancin

oder auch Ceftarolin, Ceftobiprol bzw. Tedizolid dar. Die Therapie sollte 6–8 Wochen dauern [16].

Bei Streptokokken wird Penicillin G mit $3 \times 10\text{--}15\text{ Mio. I.E.}$, als Alternative Ceftriaxon $1 \times 4\text{ g}$ oder Ampicillin $3\text{--}4 \times 4\text{ g}$ für eine Dauer von 4–6 Wochen (bei einem Device 6 Wochen) empfohlen [16].

Enterococcus faecalis und *Enterococcus faecium* werden für 6–8 Wochen mit Ampicillin $3\text{--}4 \times 4\text{ g}$ oder Daptomycin $1 \times 10\text{--}12\text{ mg/kg}$ Körpergewicht plus Ceftriaxon $2 \times 2\text{ g}$ therapiert. Alternativ stehen Linezolid oder Dalbavancin zur Verfügung. Hier ist auch eine Kombination mit Aminoglykosiden möglich [16].

Als ambulante parenterale Antibiotikatherapie stehen Dalbavancin (Loading mit $1 \times 1,5\text{ g}$, Erhaltungsdosis mit $1 \times 1\text{ g}$ jeden 15. Tag) oder als Alternative Teicoplanin zur Verfügung [16].

Rezent wird auch Oritavancin für die Therapie der infektiösen Endokarditis angewendet [17].

In den aktuellen Leitlinien findet sich ebenso eine Übersicht über die antibiotische Therapie [10].

Eine **antibiotische Prophylaxe** wird generell bei Hochrisikopatienten bei Hochrisiko-Dentaleingriffen empfohlen. Diese inkludieren Zahnextraktionen, orale operative Therapie (inkludierend Biopsien) – Eingriffe, die eine Manipulation der periapikalen und gingivalen Zahnregionen bedingen [10]. Bei anderen Eingriffen (z. B. gastrointestinalen, respiratorischen, im Urogenitaltrakt, Haut oder muskuloskelettalen) empfehlen die aktuellen Leitlinien eine II-B-Indikation [10]. Amoxicillin oral (2 g/Tag für Erwachsene, 50 mg/kg pro Tag für Kinder),

Tabelle 3: Indikationen und Timing zur Klappenoperation bei infektiöser Endokarditis. Mod. nach [10].

	Indikationen für Chirurgie	Timing	Klasse	Evidenzlevel
Herzinsuffizienz	Aorten/Mitralklappen-Endokarditis (native oder prothetische Klappe) mit hochgradiger Insuffizienz, Obstruktion oder Fistel mit Lungenödem oder kardio-genem Schock	Notfall (OP < 24h)	I	B
	Aorten/Mitralklappen-Endokarditis (native oder prothetische Klappe) mit hochgradiger Insuffizienz oder Obstruktion mit Symptomen der Herzinsuffizienz oder echokardiographischen Hinweisen einer hämodynamischen Relevanz	dringend (OP innerhalb von 3–5 Tagen)	I	B
Unkontrollierte Infektion	Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, Pseudoaneurysmen, Fisteln, größer werdende Vegetationen)	dringend	I	B
	Infektion verursacht durch Pilze oder multiresistente Erreger	dringend/elektiv (OP in 1–2 Wochen nach Antibiose im selben Spitalsaufenthalt)	I	C
	Persistierend positive Blutkulturen trotz adäquater Antibiose und Kontrolle septischer Foci	dringend	IIa	B
	Endokarditis einer prothetischen Klappe verursacht durch Staphylokokken oder Non-HACEK Gram-negative Bakterien	dringend/elektiv	IIa	C
Prävention von Embolisierung	Aorten/Mitralklappen-Endokarditis (native oder prothetische Klappe) mit einer persistierenden Vegetation $\geq 10\text{ mm}$ nach einer oder mehrerer embolischer Episoden trotz adäquater Antibiose	dringend	I	B
	Endokarditis mit einer Vegetation $\geq 10\text{ mm}$ und einer anderen Operationsindikation	dringend	I	C
	Aorten/Mitralklappen-Endokarditis (native oder prothetische Klappe) mit einer Vegetation $\geq 10\text{ mm}$ ohne schwere Klappenerkrankung oder Embolisierung mit niedrigem chirurgischem Risiko	dringend	IIb	B

Ampicillin 2 g i. m. oder i. v. für Erwachsene (Kinder 50 mg/kg/d), Cefazolin oder Ceftriaxon 1 g i. m. oder i. v. für Erwachsene (Kinder 50 mg/kg/d) bei Fehlen einer Penicillinallergie. Bei Allergie gegen Penicilline können Cephalexin 2 g oral (Kinder 50 mg/kg/d), Azithromycin oder Clarithromycin 500 mg oral (Kinder 15 mg/kg/d), Doxycyclin 100 mg oral (Kinder < 45 kg 2,2 mg/kg/d, > 45 kg 100 mg oral) oder Cefazolin bzw. Ceftriaxon 1 g i. m. oder i. v. (Kinder 50 mg/kg/d) verabreicht werden [10].

Die chirurgische Therapie richtet sich nach der hämodynamischen Stabilität oder Instabilität des Patienten und auch nach der Größe der Läsion. Aus diesem Grund sind ein korrektes Vermessen und eine korrekte Dokumentation in der kardialen Bildgebung unumgänglich [10]. Eine Zusammenfassung, adaptiert aus der aktuellen Leitlinie von 2023, ist in Tabelle 3 dargestellt. Nicht mehr zu finden sind Operationsindikationen bei sehr großen Vegetationen > 30 mm und > 15 mm inklusive einer anderen Operationsindikation, jedoch wird angemerkt, dass bei einer Vegetation > 30 mm das Risiko einer Embolisierung einer neurologischen Komplikation zunimmt [3, 10].

■ Was gibt es Neues? ESC-Leitlinien 2023

Weitere Neuigkeiten, welche noch nicht im Text beschrieben wurden und in den aktuellen Leitlinien der Endokarditis von 2023 als Klasse-I-Kategorie empfohlen werden, sind unter anderem:

- Eine antibiotische Prophylaxe bei Patienten mit einem Assist-Device (LVAD) ist indiziert (I C).
- Generelle Maßnahmen zur Vermeidung einer Endokarditis müssen bei Risikopatienten eingehalten werden (I C), eine Aufklärung – besonders über Zahnhygiene zur Prävention – sollte durchgeführt werden (I C).
- Antiseptische Maßnahmen beim Einbau von Devices (I B) oder beim Setzen von Kathetern (I C) müssen eingehalten werden.
- Eine TEE sollte vor einem Wechsel von i. V. Antibiose auf orale Antibiose erfolgen (I B).

- Ein MRT oder PET-CT sollte bei Verdacht auf Spondylodiscitis oder vertebrale Osteomyelitis durchgeführt werden (IC).
- Eine TEE ist empfohlen für den Rule-Out einer Endokarditis bei Spondylodiscitis und/oder septischer Arthritis mit positiven Blutkulturen typisch für eine IE (I C).
- Bei hämodynamischer Stabilität und AK-Vegetationen, die operativ saniert werden, ist eine Koronar-CT-Untersuchung bei erhöhter Wahrscheinlichkeit einer KHK empfohlen (I B).
- Eine invasive Herzkatheteruntersuchung ist bei Patienten empfohlen, die eine Operation bzgl. Endokarditis benötigen und keine AK-Vegetation haben (I C).
- Eine Entzugsbehandlung bei i. v. Drogenabusus nach IE sollte durchgeführt werden (I C).
- Eine operative Sanierung sollte bei früher Prothesen-assoziiierter IE mit einem neuen Klappenersatz und komplettem Debridement durchgeführt werden (I C).
- Bei Patienten mit einer Device-assoziierten IE ist eine Entfernung des Devices unter empirischer Therapie unverzüglich durchzuführen (I B).

Als potenzieller Schaden und als Kategorie-III-Empfehlung werden folgende Punkte neu erwähnt:

- Komplexe Behandlung einer Endokarditis (schwer zu behandelnde Mikroorganismen), Leberzirrhose (Child-Pugh B und C), mehrere zerebrale Embolien, unbehandelter großer extrakardialer Abszess, Klappenkomplikationen (prä- und postoperativ, i. v. Drogenabusus) außerhalb des Krankenhauses (III C)
- Thrombolyse eines embolischen Insults auf Basis einer Endokarditis (III C).
- Eine Device-Entfernung nur auf Basis einer positiven Blutkultur ohne andere Evidenz bzgl. IE ist nicht empfohlen (III C).

Überarbeitete Empfehlungen inkludieren unter anderem Folgende:

- Eine antibiotische Prophylaxe ist bei folgenden Patienten empfohlen: stattgehabte IE (I B), bei prothetischen Klappen und jeglichem Material zur Reparatur von Klappen (I C), bei Transkatheter-AK und PK (I C); eine Soll-Empfehlung zur



MACHEN SIE SCHUTZ ZU IHRER SUPERPOWER Jardiance® – 3-fach wirksam

für Ihre Patient:innen mit:¹

Typ-2-Diabetes

Chronischer Herzinsuffizienz

Chronischer Niereninsuffizienz



Prophylaxe gibt es für die Klappenreparatur der MK und der TK (II A). Für zyanotische, kongenitale, nicht versorgte Vitien ist eine lebenslange Prophylaxe empfohlen (I C), bei Restshunt nach Repair (chirurgisch oder perkutan) ebenso lebenslang (IC) oder ohne Shunt für 6 Monate (I C)

- Bei komplizierten IE soll ein Endokarditis-Team in einem Zentrumsspital mit Herzchirurgie die Behandlung rasch übernehmen (I B) und bei einer unkomplizierten Endokarditis ist ein Endokarditis-Team mit einzubeziehen (I B).
- Eine TEE soll auch bei positivem Nachweis einer IE mittels TTE durchgeführt werden (außer bei rechtsseitiger IE mit guter Bildqualität und eindeutigem Nachweis einer IE im TTE) (I C).
- Eine CT- oder MRT-Untersuchung des Kopfes sollte beim Verdacht auf ein Infekt-assoziiertes Aneurysma durchgeführt werden (I B).
- Eine antibiotische Prophylaxe bei Device-Implantation wirksam auf *S. aureus* ist empfohlen (I A).
- TTE und TEE sind für die Diagnose einer Device-assoziierten IE empfohlen (I B).
- Eine Device-Reimplantation nach Device-IE ist so spät wie möglich, möglichst weit weg von der primären Implantationsstelle, ohne Infektionsklinik und mit negativen Blutkulturen (72 h ohne Vegetation, 2 Wochen mit Vegetationsnachweis) durchzuführen (I C).
- Bei rechtsseitiger IE ist eine Operation bei reduzierter RVE, bei hochgradiger TI bei Nicht-Ansprechen auf Diuretika oder persistenten Vegetationen mit Pulmonalembolien mit respiratorischer Unterstützung indiziert (I B). Bei großen Vegetationen > 20 mm und wiederholten septischen Pulmonalembolien oder bei Involvement des Rechts- und Linksherz ist ebenso eine operative Sanierung der rechtsseitigen IE indiziert (I C).
- Bei einem großen Blutungsereignis ist die gerinnungsaktive Medikation (Plättchenaggregationshemmer und Antikoagulation) zu unterbrechen (auch bei intrakranieller Blutung) (I C).

■ Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis stellt immer noch, auch 30 Jahre nach Definition der Dukes-Kriterien, sowohl in der Diagnose als auch in der Therapie eine Herausforderung dar [3, 6]. In rezenten Empfehlungen wurden die Kriterien überarbeitet und „up-to-date“ gebracht und sollten in der klinischen Routine eingebracht und beachtet werden [7, 10]. Speziell die kardiale Bildgebung mit der TTE und TEE sollte wie auch die kardiale CT-Untersuchung verwendet werden, um morphologische Major-Kriterien wie Vegetationen, Ringlockerungen oder Ringdehiszenzen bei prothetischen Klappen, Aneurysmen und Pseudoaneurysmen zu identifizieren [7, 10]. Im Falle neurologischer Auswirkungen ist die MRT-Untersuchung des Kopfes der CT-Untersuchung vorzuziehen [3]. Die Einteilung in eine sichere, mögliche und unwahrscheinliche infektiöse Endokarditis wird in den rezenten Leitlinien beibehalten [7, 10]. Die chirurgische Therapie orientiert sich an der Hämodynamik der Patienten und mitunter auch an der Größe der Läsion [10].

Auch Endokarditiden an untypischen Lokalisationen, wie an der eustachischen Klappe oder der Pulmonalklappe, können vorkommen und sind nicht zu unterschätzende, wenn auch

seltene Pathologien [4, 5]. Vergessen werden sollte auf keinen Fall, dass, wenn die klinische Wahrscheinlichkeit einer Endokarditis gegeben ist, auch bei einer initial negativen Bildgebung diese nach wenigen Tagen wiederholt werden sollte [7, 10].

■ Relevanz für die Praxis

- TTE und TEE sind immer noch unbestritten die First-line-Diagnostik bei der bakteriellen Endokarditis und ihren Differentialdiagnosen.
- Alternativ zum Herzultraschall kann die kardiale CT-Untersuchung (und das PET-CT) Hinweise auf eine Endokarditis und ihre Komplikationen liefern.
- In der Bildgebung sind flottierende Strukturen, Klappeninsuffizienzen (v. a. neu aufgetretene), Abszesse, Aneurysmen und Pseudoaneurysmen zu identifizieren.
- Das mikrobiologische Spektrum ändert sich – neue spezifische Therapien wurden rezent publiziert.
- Die PET-CT bekommt mehr Stellenwert bei echokardiographisch unklaren, aber möglichen Endokarditiden (prothetische Herzklappen).
- Bei initial negativer Bildgebung ist eine Wiederholung der Untersuchung (TEE) nach 5–7 Tagen, bei *S. aureus* auch früher, indiziert.
- Die Empfehlungen für die Prophylaxe sind klar definiert und auch Mitral- und Trikuspidalklappen-Clipping werden als Fremdkörper im Herzen angesehen.

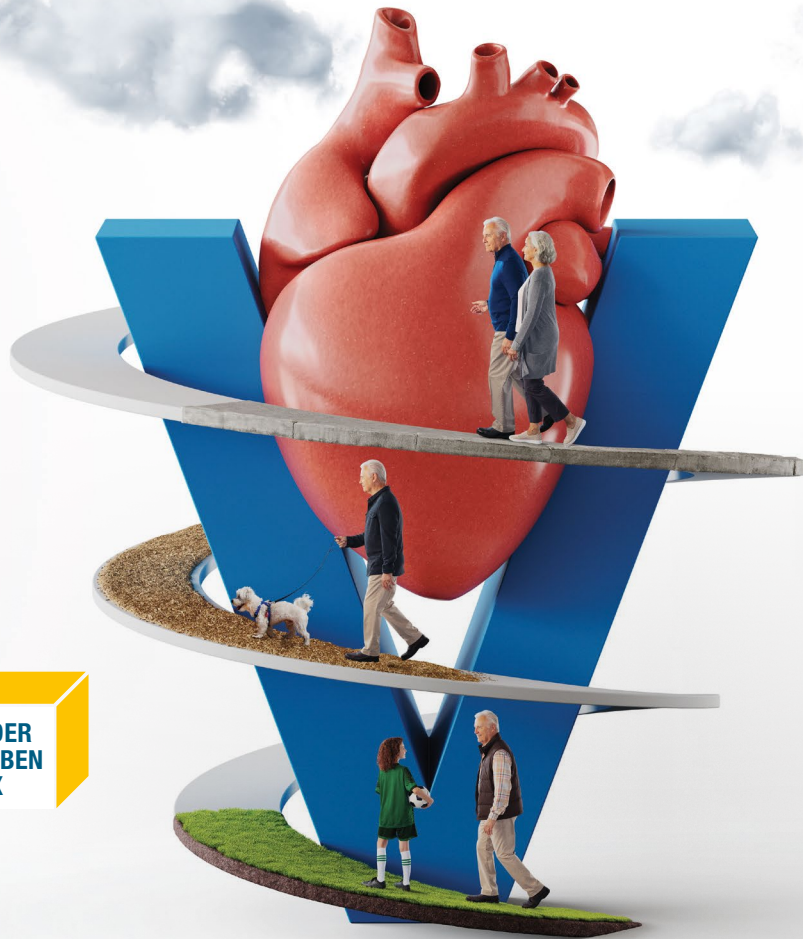
■ Interessenkonflikt

Keiner

Literatur:

- Levy DM, Mrup MA. Centenary of William Osler's 1885 Gulstonian Lectures and their place in the history of bacterial endocarditis. *J R Soc Med* 1985; 78: 1039–46.
- Muñoz P, Kestler M, De Alarcón A, et al. Current epidemiology and outcome of infective endocarditis: A multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1816.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015; 48: 3075–123.
- Hammad B, Saleh Y, Almaghraby A, Abdel-Hay MA. Eustachian valve infective endocarditis. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e228653.
- Sharma S, Malavia G. Pulmonary valve infective endocarditis: A case series. *Ann Pediatr Cardiol* 2021 14: 496–500.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Service DE. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med [Internet]* 1994; 96: 200–9.
- Fowler VG, Durack DT, Seltin-Suty C, et al. The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis* 2023; 77: 518–26.
- Cvijic M, Voigt JU. Application of strain echocardiography in valvular heart diseases. *Anatol J Cardiol* 2020; 23: 244–53.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 561–632.
- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023; 44: 3948–4042.
- 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.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1–64.
- Yoo BW, Lee SW, Song JJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus [Internet]* 2020; 29: 1115–20.
- Kamran H, Patel N, Singh G, et al. Lambli's excrescences: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep* 2016; 2: 486–8.
- Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract* 2016; 3: R65–R77.
- Thalhammer F. Bakterielle Endokarditis-Therapie. expert opinion 2018; https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/expert_opinion_bakterielle_endokarditis_therapie.pdf.
- Lupia T, De Benedetto I, Bosio R, et al. Role of oritavancin in the treatment of infective endocarditis, catheter- or device-related infections, bloodstream infections, and bone and prosthetic joint infections in humans: Narrative Review and Possible Developments. *Life (Basel)* 2023; 13: 959.

TRANSTHYRETIN-AMYLOIDOSE
MIT KARDIOMYOPATHIE:
EINE UNTERDIAGNOSTIZIERTE URSACHE
VON HERZINSUFFIZIENZ^{1,2}



IN DER
GELBEN
BOX

1x täglich oral
VYNDAGEL® 61 mg
die einzige ATTR-CM Therapie
mit 5-Jahres-Daten^{3,4}

Signifikante Reduktion der†:

Gesamt-
mortalität

CV-bedingten
Hospitalisierungen



Während der gesamten ATTR-ACT LTE Studie über 5 Jahre wurden bei Patient*innen, die kontinuierlich mit Vyndaqel 80/61 mg* behandelt wurden, keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt, und die unerwünschten Ereignisse blieben auf Placebo-Niveau.³

Häufig (> 1/100 bis < 1/10) beobachtete Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Hautausschlag und Pruritus.⁴

ATTR-ACT: Eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, in der gepoolte Vyndaqel-Dosierungen von 20 mg und 80 mg bei 441 Patient*innen mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM evaluiert wurden. Patient*innen mit ATTR-CM wurden randomisiert (2:1:2) und 30 Monate lang einmal täglich (qd) mit Vyndaqel 80 mg (Tafamidis-Meglumin), Vyndaqel 20 mg (Tafamidis-Meglumin) oder Placebo behandelt. Nach Abschluss der ATTR-ACT-Studie konnten die Patient*innen bis zu 60 Monate lang an der laufenden LTE-Studie teilnehmen. Patient*innen, die in der ATTR-ACT-Studie Vyndaqel erhielten, erhielten kontinuierlich die gleiche Dosis. Patient*innen der Placebogruppe wurden re-randomisiert (2:1) und erhielten entweder Vyndaqel 80 mg oder 20 mg. Ab Juli 2018 wurde das LTE-Protokoll geändert, und alle Patient*innen auf Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) umgestellt.

* Eine einzelne Kapsel Vyndaqel 61 mg (Tafamidis) ist bioäquivalent zu Vyndaqel 80 mg (vier 20-mg-Kapseln Tafamidis-Meglumin) und ist nicht austauschbar auf einer Pro-mg-Basis.

† Primäranalyse nach der Finkelstein-Schoenfeld-Methode, einer hierarchischen Kombination beider Komponenten, beginnend mit der Gesamtmortalität.

Die Komponenten der primären Analyse, Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen, wurden einzeln ausgewertet. Die Gesamtmortalität wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells analysiert, wobei die Behandlung und die Stratifikationsfaktoren als Kovariaten behandelt wurden. Die Analyse der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen basierte auf einem Poisson-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Transthyretin (TTR)-Status (hereditär und Wildtyp), New York Heart Association (NYHA)-Basisklasse (NYHA-Klassen I und II kombiniert gegenüber NYHA-Klasse III), Interaktion zwischen Behandlung und TTR-Genotyp und Interaktion zwischen Behandlung und NYHA-Basisklasse.³

Herztransplantation, kombinierte Herz- und Lebertransplantation und die Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems wurden in dieser Analyse als Tod gewertet.³

Analyse nicht um Multiplizität bereinigt.³

ATTR-CM, Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; **CV,** kardiovaskulär

Referenzen: 1. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail.* 2019;7(8):709-716. 2. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):161-172. 3. Elliott P. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022 Jan;15(1):e008193. 4. Aktuelle Vyndaqel 61 mg Fachinformation. 5. Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT, et al. The bioequivalence of tafamidis 61-mg free acid capsules and tafamidis meglumine 4 x 20-mg capsules in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(7):849-854.

Fachkurzinformation siehe Seite 39

Beendet Conduction System Pacing die Ära des CRT?

M. Derndorfer

Kurzfassung: Die klassische biventrikuläre CRT-Therapie (BiV-CRT) ist integraler Bestandteil der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, wenn nach Ausschöpfung einer optimierten neurohumoralen Medikation weiterhin eine symptomatische Einschränkung der Linksventrikelfunktion, zusammen mit einer signifikanten Verbreiterung des Kammerkomplexes als Ausdruck einer elektrischen, interventrikulären Dyssynchronie vorliegt. Sie ist durch eine umfassende Anzahl randomisierter Studien gut untermauert und folglich auch in aktuellen Guidelines klar etabliert. Der biventrikuläre CRT stellt in dieser Funktion den derzeitigen Goldstandard dar und hat nunmehr 25 Jahre lang die Ära der kardialen Resynchronisationstherapie geprägt.

Conduction System Pacing (CSP), also die direkte Stimulation des spezifischen kardialen Reizleitungssystems, ist eine aufstrebende neue Modalität zur Herzschrittmachertherapie, mit welcher die intrinsische Aktivierung des Herzens (weitgehend) erhalten werden kann. Der Begriff subsummiert diverse Varianten der physiologischen Stimulation, allen voran die Stimulation des His-Bündels (His Bundle Pacing, HBP) und die Stimulation des Linksschenkel (Left Bundle Branch Area Pacing, LBBAP). Beide Entitäten konnten bislang in kleineren, randomisierten und vereinzelt sehr umfangreichen nicht-randomisierten Studien überzeugende Daten zur Vermeidung einer Schrittmacher-induzierten Herzinsuffizienz sowie als möglicher Ersatz für einen biventrikulären CRT liefern (sowohl primär als auch nach frustriertem CRT). Dies führte in rezenten amerikanischen Guidelines zur Prägung des Begriffes „Cardiac Physiological Pacing“ (CPP), der nunmehr die Stimulationsformen BiV-CRT sowie CSP inkl. links-septaler Stimulation (Left Ventricular Septal Pacing, LVSP), einer technischen Variante des LBBAP umfasst. Auch Kombina-

tionen des klassischen BiV-CRT mit CSP sind möglich und spiegeln sich klinisch in Form des HOT-CRT (His-optimized CRT) bzw. LOT-CRT (LBBP-optimized CRT) wider, die beispielsweise bei Patienten mit diffuser interventrikulärer Erregungsleitungsverzögerung sinnvoll sein können.

Sollten sich die bisherigen CSP-Erfolge auch in großen, randomisierten Studien, deren Ergebnisse in den kommenden Jahren erwartet werden, bestätigen lassen, dann dürfte auf die „Ära des BiV-CRT“ wohl eine „Ära des CPP“ oder „Ära des CSP“ folgen, und somit einerseits das umfangreiche Kapitel der Herzschrittmachertherapien um eine weiter wertvolle Therapieform ergänzt, andererseits die kardiale Resynchronisationstherapie auf ein neues Level gehoben werden.

Schlüsselwörter: Kardiale Resynchronisationstherapie, Stimulation des Reizleitungssystems, Herzphysiologische Stimulation, His-Bündel-Stimulation, Stimulation des linken Schenkelbereichs

Abstract: Does conduction system pacing end the era of the CRT? Classical biventricular pacing (BiV-CRT) is an integral part of advanced heart failure management in patients with optimized neurohumoral medication, who still suffer from symptomatic impairment of left ventricular ejection fraction combined with a significant increase in QRS-duration as a correlate of relevant electrical interventricular dyssynchrony. It is well supported by a comprehensive number of randomized studies and therefore clearly established in the latest guidelines. BiV-CRT represents the current gold standard in heart-failure related device-therapy and has shaped an “era of cardiac resynchronization therapy” for 25 years right now.

Conduction System Pacing (CSP) is an emerging new modality for cardiac device-therapy that provides pacing with (almost) preserved intrinsic cardiac activation by direct stimulation of the specific cardiac conduction system. The term itself subsumes distinct variants of physiological stimulation, dominantly stimulation of the His bundle (His Bundle Pacing, HBP) and stimulation of the left bundle branch (Left Bundle Branch Area Pacing, LBBAP). To date, both entities have been able to provide convincing data in smaller randomized and big non-randomized studies to prevent pacemaker-induced cardiomyopathy as well as providing effective cardiac resynchronization therapy in patients with classical CRT-indication (primary approach or after failed CRT). Therefore, American guidelines recently proposed the term “Cardiac Physiological Pacing” (CPP), which summarizes classical BiV-CRT together with CSP including Left Ventricular Septal Pacing (LVSP), a technical variant of LBBAP. So called HOT-CRT (His-optimized CRT) and LOT-CRT (LBBP-optimized CRT) are interesting therapeutic options, combining classical BiV-CRT with CSP, sometimes useful in patients with diffuse interventricular conduction delay.

If CSP succeeds to confirm the promising non-randomized data in big, randomized studies within the next years, then the “era of BiV-CRT” will probably be followed by an “era of CPP” or even “era of CSP”. The chapter on cardiac pacing will then be enriched by a sophisticated new treatment-option and cardiac resynchronization therapy will be raised to a new level. **J Kardiologie 2024; 31 (1–2): 18–26.**

Key words: CRT, Conduction System Pacing, Cardiac Physiological Pacing, His Bundle Pacing, Left Bundle Branch (Area) Pacing

■ Einleitung

Von einer „Ära“ im positiven oder negativen Sinne spricht man, wenn ein bedeutendes Ereignis oder eine Entdeckung/Erfindung das bisherige Leben bzw. die Lebensumstände vieler oder gar aller Menschen nachhaltig verändert. Viele im medizinischen Bereich Tätige würden wohl zustimmen, dass dieser starke Begriff für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), welche die Therapiemöglichkeiten im Bereich der Herzschrittmacherstimulation revolutioniert hat, definitiv zutrifft.

CRT beschreibt eine spezielle Form der Herzschrittmacher-Stimulation, die in den 1990er-Jahren aufzukeimen begann

und heutzutage vielfältig zum Einsatz kommt. Sie ist integraler Bestandteil der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) nach Ausschöpfung und in Addition zu einer optimierten neurohumoralen Medikation, wenn weiterhin eine symptomatische Einschränkung der Linksventrikelfunktion (LVEF), zusammen mit einer signifikanten Verbreiterung des Kammerkomplexes (QRS), im Sinne eines Schenkelblockes als Ausdruck einer elektrischen interventrikulären Dyssynchronie vorliegt. Zudem findet die CRT-Therapie ihren Einsatz im Bereich des belastungsabhängigen Linksschenkelblockes (LSB), bei schrittmacherinduzierten Kardiomyopathien (PICM) und dem sogenannten „Pace & Ablate“-Konzept, bestehend aus einer Herzschrittmacher-Implantation (bislang meist CRT) zusammen mit einer AV-Knoten-Totalablation, nur um einige Beispiele zu nennen.

Um Missverständnissen vorzubeugen und in Anlehnung an die neuen HRS-Guidelines zum Thema „Cardiac Physiological Pacing“ [1], welche die Begriffe des klassischen CRT sowie des

Eingelangt am 02.07.2023, angenommen nach Revision am 21.09.2023; Pre-Publishing Online: 23.11.2023

Aus dem Ordensklinikum Elisabethinen Linz

Korrespondenzadresse: OA Dr. Michael Derndorfer, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Interne 2 - Kardiologie, Angiologie & Interne Intensivmedizin, A-4020 Linz, Fadingergasse 1; E-Mail: Kontakt: michael.derndorfer@ordensklinikum.at

Abkürzungen:		HOT-CRT	His-optimized CRT	nsHBP	nicht-selektive His-Bündel-Stimulation
BiV-CRT	klassische biventrikuläre kardiale Resynchronisationstherapie	IVCD	Interventricular Conduction Delay (interventrikuläre Leitungsverzögerung)	nsLBBP	nicht-selektive Linksschenkel-Stimulation
CCM	Cardiac Contractility Modulation (Modulation der Herzkontraktilität)	IVS	interventrikuläres Septum	OF	Foramen ovale
CPP	Cardiac Physiological Pacing (Herzphysiologische Stimulation)	LAF	links-anteriorer Faszikel	RBBP	Right Bundle Branch Pacing (Rechtsschenkel-Stimulation)
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie	LBBAP	Left Bundle Branch (Area) Pacing (Stimulation des linken Schenkelbereichs)	RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
CSO	Koronarsinus-Ostium	LBBP	Left Bundle Branch Pacing (Linksschenkel-Stimulation)	RVP	(herkömmliches) rechtsventrikuläres Pacing
CSP	Conduction System Pacing (Stimulation des Reizleitungssystems)	LFP	Left Fascicular Pacing (linke Faszikelstimulation)	sHBP	selektive His-Bündel-Stimulation
DSP	Deep Septal Pacing (tiefe Septumstimulation)	LOT-CRT	LBBP-optimized CRT	sLBBP	selektive Linksschenkel-Stimulation
HBP	His Bundle Pacing (His-Bündel-Stimulation)	LPF	links-posteriorer Faszikel	STV	septales Segel der Trikuspidalklappe
		LSF	links-septaler Faszikel		
		LVSP	Left Ventricular Septal Pacing (linksventrikuläre Septumstimulation)		

Conduction System Pacing (CSP) umfasst, wird für die bisherige Bezeichnung „CRT“ nun der Begriff „**BiV-CRT**“ verwendet, um darauf hinzuweisen, dass es sich hierbei um eine kardiale Resynchronisation durch Verwendung eines biventrikulären Systems mit RV- und Koronarsinus-Elektroden und nicht Conduction System Pacing handelt, welches ebenfalls kardial zu resynchronisieren vermag.

Conduction System Pacing, also die direkte Stimulation des kardialen Reizleitungssystems (und nicht des Myokards selbst), ist ein vergleichsweise noch recht junges Verfahren zur Herzschrittmachertherapie. Der Begriff selbst umfasst die Thematik des „His Bundle Pacing“ (HBP, Abb. 1), das wiederum in eine selektive und eine nicht selektive Form (sHBP, nsHBP) unterteilt werden kann, sowie des noch jüngeren und wesentlich umfangreicheren Kapitels des „Left Bundle Branch Pacing“ (LBBP, Abb. 2), welches einerseits auch eine selektive und eine nicht selektive Form kennt (sLBBP, nsLBBP), andererseits noch differenziert werden muss von „Left Ventricular Septal Pacing“, (LVSP – Capture sehr schnell leitender Purkinje-Fasern entlang des linken Septums), das Capture von Faszikeln des Linksschenkels (links-anteriorer, -posteriorer und -septaler Faszikel,

„Left Fascicular Pacing“, LFP)) und Hybrid-Varianten wie „Left Bundle Branch Area Pacing“, LBBAP (je nach Output nsLBBP oder LVSP) sowie zusätzlichem anodalem Capture (z. B. anodales nsLBBP). Auch die Rechtsschenkel-Stimulation („Right Bundle Branch Pacing“, RBBP) findet klinische Erwähnung, ist aber derzeit nicht im Haupt-Fokus des CSP.

Permanentes HBP wurde im Jahr 2000 [2] erstmalig als neuartige Pacing-Methode publiziert und fand ab etwa 2010 zunehmend klinische Anwendung. Ab 2016 wurden schließlich die ersten „How-To“-Artikel [3] veröffentlicht, um einerseits HBP einer breiteren Masse an Implantierenden bekanntzumachen und andererseits standardisierte Kriterien für die Prozeduren zu definieren.

LBBP wurde erstmalig im Jahr 2017 als neue Form der Herzschrittmachertherapie vorgestellt [4] und fand als Weiterentwicklung des HBP aufgrund überlegener und sehr stabiler Sondenparameter rasch Verbreitung unter versierten Kardiologen. Aufbauend auf dem Wissen um HBP wurden auch hier zunehmend innovative und reproduzierbare Parameter definiert, um ein standardisiertes Prozedere etablieren zu können.

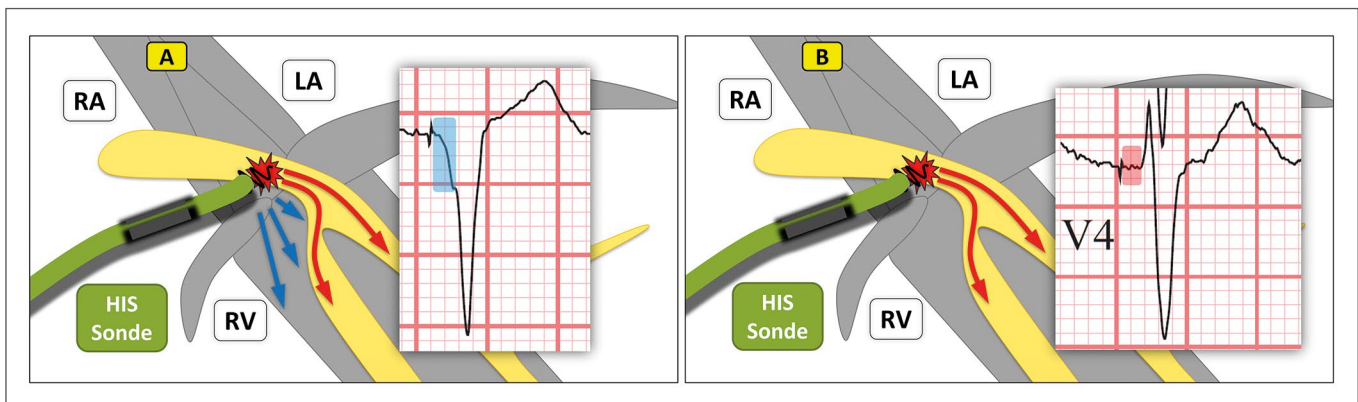


Abbildung 1: His-Bündel-Stimulation („His Bundle Pacing“, HBP) (© M. Derndorfer). **(A):** Nicht-selektives HBP mit sowohl Stimulation des spezifischen Reizleitungssystems als auch des angrenzenden septalen Myokards, sodass hier ein grundsätzlich sehr schlanker QRS-Komplex entsteht, der initial aber durch zusätzliches Myokard-Capture etwas verbreitert wirkt (Vergleich Präexzitation/„Delta Welle“ beim WPW-Syndrom). **(B):** Selektives HBP, wo die Sonde perfekt am His verankert ist und bei entsprechendem Output auch nur dieses stimuliert. Die Erregung erfolgt somit zuerst über das Reizleitungssystem (intrinsisch 35–55 ms; stimuliert bis ca. 80 ms), bis es dann zur Myokard-Erregung kommt, erkennbar an einer kurzen isoelektrischen Linie zwischen Stimulus und QRS.

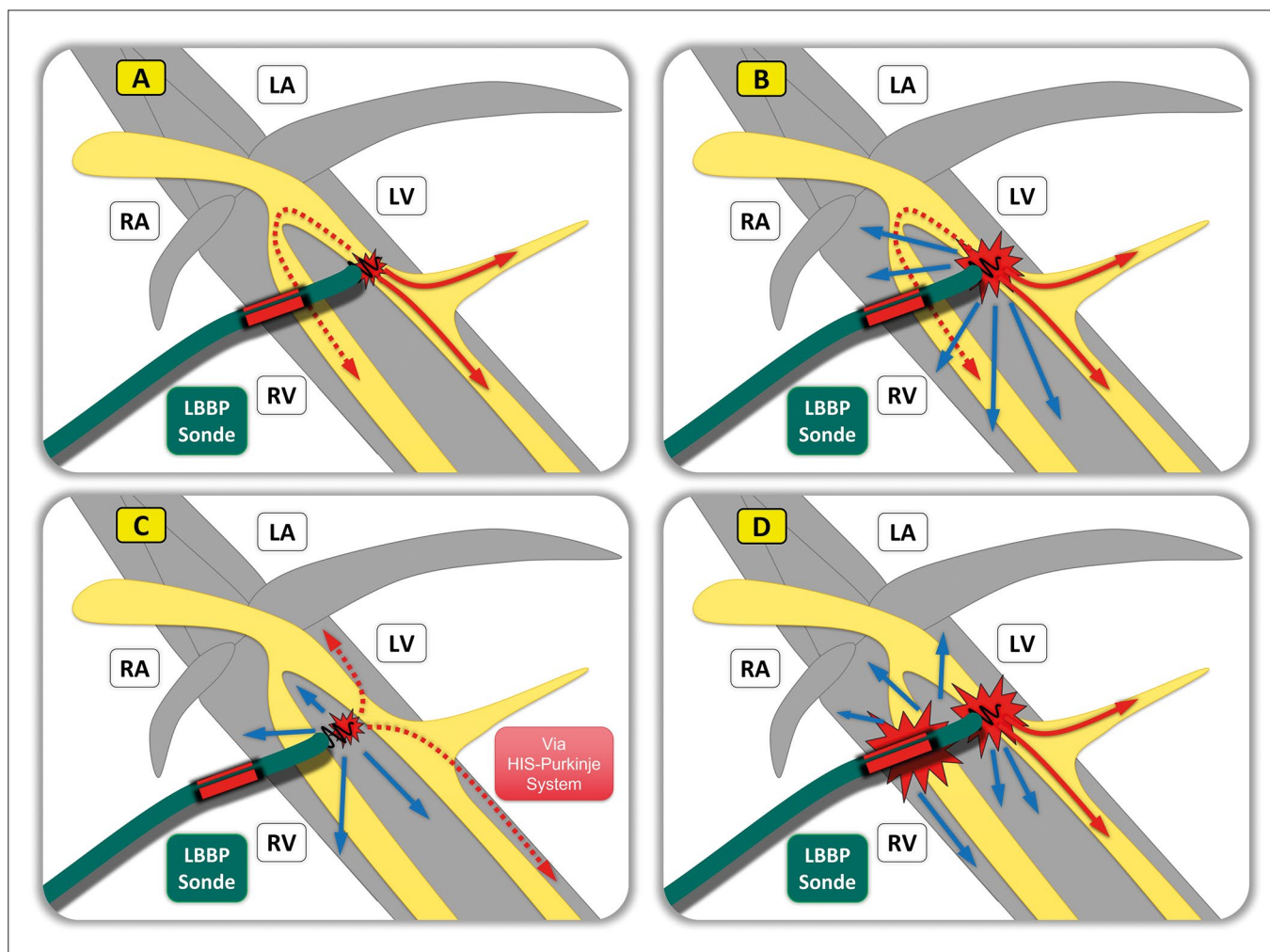


Abbildung 2: Linksschenkel-Stimulation („Left Bundle Branch [Area] Pacing, LBBAP). Mögliche Varianten des „Left Bundle Branch Pacing“ (LBBP), die üblicherweise anhand elektrophysiologischer und auch EKG-Kriterien unterschieden werden können. Wird mit geringerem Output nur LVSP erzielt, mit höherem jedoch auch nsLBBP, so spricht man von „Left Bundle Branch Area Pacing“ (LBBAP). (© M. Derndorfer)

(A): Selektives LBBP, wo die Sonde perfekt am Linksschenkel (oder einem seiner Faszikel) verankert ist und bei entsprechendem (meist sehr niedrigem) Output auch nur diesen stimuliert. Die Erregung erfolgt somit zuerst über das Reizleitungssystem (intrinsisch < 35 ms), bis es dann zur Myokard-Erregung kommt. Die isoelektrische Linie im EKG ist hier, falls überhaupt erkennbar, wesentlich diskreter als beim HBP.

(B): Nicht-selektives LBBP, wo die Sonde einerseits den Linksschenkel erregt, andererseits auch das umliegende septale Myokard.

(C): Linksventrikuläre septale Stimulation, „Left Ventricular Septal Pacing“ (LVSP), wo die Sonde tief im interventrikulären Septum verankert ist, jedoch das Reizleitungssystem nicht direkt stimuliert. Hier findet die Stimulation Anschluss an das links-subendokardial gelegene His-Purkinje-Netzwerk und bewirkt auch im rechten Ventrikel eine vergleichsweise rasche Aktivierung.

(D): Anodale nicht-selektive Linksschenkelstimulation, „Anodal Nonselective Left Bundle Branch Pacing“ (anodal nsLBBP), wo die Erregung einerseits sehr schnell über den Linksschenkel läuft, andererseits bei bipolarer Konfiguration auch die Anode (= Ring) durch Hyperpolarisation zündet und somit der LV als auch RV sehr früh aktiviert werden – möglicherweise die physiologischste Form des LBBAP mit bester interventrikulärer Synchronie.

Dies führte schließlich im Jahr 2019 zur Erstveröffentlichung eines „Beginner’s Guide to LBBP“ [5].

■ Vergleich der Implantationsverfahren

Für Herzschrittmacherimplantationen jedweder Art stehen heute Operationssäle und Herzkatheterlabors sowie Hybrid-OPs in variablen Ausführungen zur Verfügung. Die Prozeduren erfolgen je nach Zentrum in sehr unterschiedlichen Settings, beginnend bei reiner Lokal- oder Plexus-Anästhesie über Sedierung und tiefe Sedierung hin bis zu Vollnarkose. Nach Präparierung einer subkutanen Schrittmacher- oder teils submuskulären ICD-Tasche links oder rechts infraklavikulär erfolgt die Schaffung eines venösen Zugangsweges über die Vena cephalica, V. axillaris oder V. subclavia. In Seldinger-Technik werden nun entsprechende Schleusen eingebracht, anschließend zumeist eine RV-Elektrode, die beim BiV-CRT als integraler Bestandteil der Therapie immer, beim HBP als

Backup-Sonde häufig und bei LBBP nur selten über die OP hinaus verbleibt.

Ab diesem Punkt laufen die Implantationen eines BiV-CRT und einer CSP-Sonde grundlegend verschieden ab: **BiV-CRT** verlangt das fluoroskopische Auffinden des Koronarsinus mittels wahlweise einem Elektrophysiologie- (EP-) Katheter oder einer speziell geformten Schleuse mit Führungsdraht. Danach erfolgt die Darstellung der möglichen Seitenäste mittels Röntgenkontrastmittel ($\pm$ Ballon), um eine geeignete posterolaterale Vene zur Sondenimplantation zu finden. Anschließend wird mit oder ohne Subselektionskatheter über einen PTCA-Draht eine heutzutage standardmäßig verwendete quadripolare Elektrode in dieses Zielgefäß eingebracht und auf ihre Eignung hin vermessen (Reizschwelle, Impedanz, Sensing, Stimulation des Nervus phrenicus? Laufzeit zur RV-Elektrode?). Bei akzeptablen Messwerten erfolgt das Ziehen der Schleusen („Slittern“), die Kontrolle auf eine weiterhin stabile Sonden-Lage und die Fixierung der Elektrode.

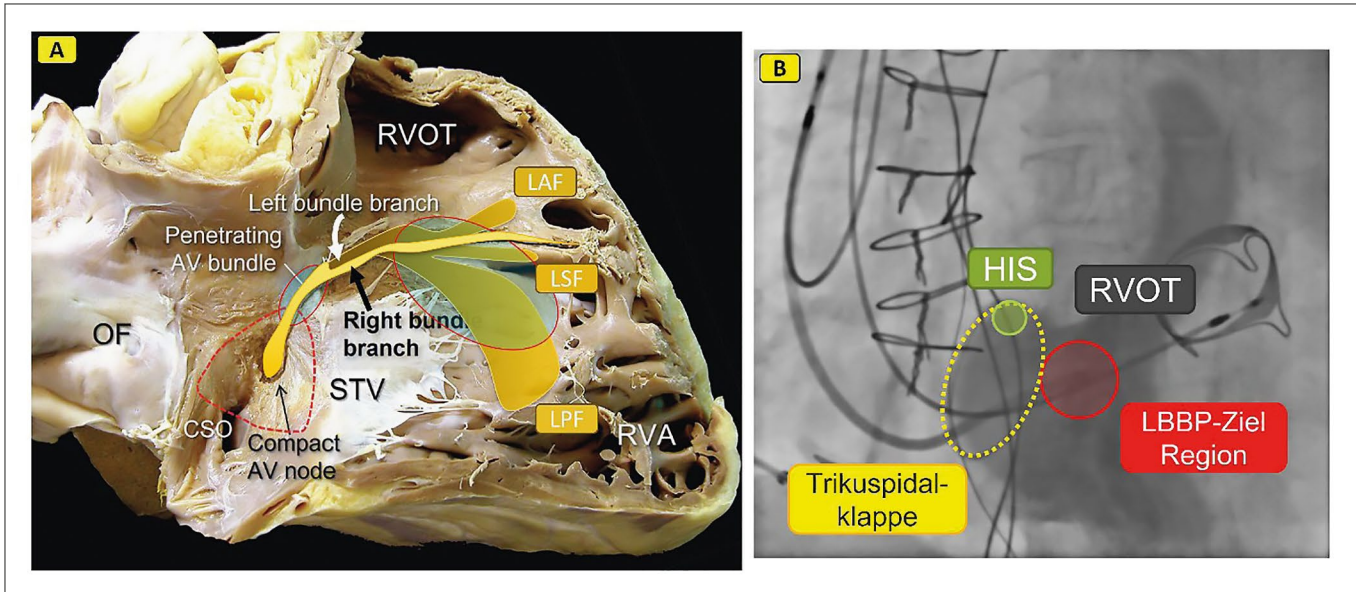


Abbildung 3: Anatomische und fluoroskopische Orientierung zur Sondenimplantation beim CSP.

(A): Am anatomischen Präparat werden die Lageverhältnisse zwischen dem Reizleitungssystem des Herzens (hellgelb: Rechtsschenkel, dunkelgelb/transparent: Projektion des gegenüber am IVS liegenden Linksschenkels) und relevanten Strukturen (Rechter Vorhof/Ventrikel, RVOT, septales Segel der Trikuspidalklappe) gezeigt, weiters die ungefähren Zielregionen für HBP (kleines grün schattiertes Oval) und LBBAP (großes grün schattiertes Oval).

LAF: Left Anterior Fascicle, LSF: Left Septal Fascicle, LPF: Left Posterior Fascicle.

(Foto adaptiert mit Erlaubnis von Prof. José A Cabrera aus Cabrera J-A, et al. The atrioventricular conduction axis and its implications for permanent pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021; 10: 181–9. Open Access, Creative Commons Lizenz CC-BY-NC 4.0)

(B): Analog zu Abb. 3A wird hier eine fluoroskopische Orientierungshilfe nach Kontrastmittelgabe zur groben Ansteuerung des His-Bündels oder der LBBAP-Zielregion dargestellt.

Übliche erschwerende Faktoren oder Komplikationen bei der BiV-CRT-Implantation können sein: ein prolongiertes Suchen des CS-Ostiums, Schwierigkeiten beim Einbringen der Außenschleuse (z. B. wegen einer prominenten Eustachischen oder z. B. netzförmigen Thebesischen Klappe), eine unzureichende Stabilität der Schleusen durch z. B. ein sehr ausladendes, trichterförmiges CS-Ostium, unzureichende Seitenäste zur Sondenimplantation („kahler Baum“, kaliberschwache Seitenvenen), eine Dissektion des CS (intramural oder in den Perikardraum hinaus), zu hohe Reizschwellen oder auch Phrenikusstimulation am gewünschten Zielort, fehlende Sondenstabilität in der Zielvene oder gar eine vollständige Sondendislokation beim finalen Ziehen der Schleusen. Als durchschnittliche OP-Dauer für ein BiV-CRT-System wurden in den Landmark-Studien 1,5–3 Stunden angegeben, die meisten Kliniken geben heutzutage OP-Zeiten zwischen 70 und 120 Minuten an.

Für **CSP** ist eine mobile oder fix installierte EP-Anlage mit Möglichkeit zur Ableitung und Interpretation eines 12-Ableitungs-EKGs sowie zur Darstellung und Vermessung intrakardialer Signale erforderlich. Ebenso werden speziell vorgeformte Schleusen benötigt, die das Auffinden der Zielregion und schließlich das Einschrauben der Sonde unterstützen. Nahezu alle großen Schrittmacher-Firmen haben hierfür mittlerweile geeignetes Equipment entwickelt und in klinischer Verwendung. Unterschieden werden die bevorzugt verwendeten [6] Schleusen mit fixer Kurve von steuerbaren Schleusen mit variabler Kurve. Insbesondere für LBBP ist eine 2. Kurve nach „hinten“ unerlässlich, um die Sonde adäquat an das interventrikuläre Septum (IVS) heranzuführen und dann mit ausreichend Back-up einschrauben zu können. Die Prozedur selbst wird meist unter initial fluoroskopischem Guiding (zur groben anatomischen Orientierung, Abb. 3) und dann elektrophysiologischem Finetuning durchgeführt. Hierfür wird die Schritt-

machersonde unter Verwendung oben genannter Schleusen in das rechte Atrium (RA) oder den rechten Ventrikel (RV) eingebracht, um dann in klassischer Position nach His-Signalen Ausschau zu halten. In geeigneter Position wird beim HBP die Schrittmacher-Sonde nun eingeschraubt und vermessen; anschließend folgt das „Slitern“ der Schleuse und die Sondenfixierung. Beim LBBP wird das proximale interventrikuläre Septum (IVS) des RV aufgesucht. Eine Kontrastmittelgabe über die Schleuse mit Darstellung relevanter Strukturen kann hier vorteilhaft sein (Trikuspidalklappe, RVOT) und die grobe Orientierung zur Implantation erleichtern (Abb. 3). Das Finetuning und schließlich schrittweise, tiefe Einschrauben durch das IVS in die LBBAP-Zielregion erfolgt nun unter Observanz von EKG- und Sonden-Parametern (Impedanz!). Die Bestätigung der korrekten Sondenposition und des adäquaten Linksschenkel-Pacings kann etwas Erfahrung verlangen und ist in einem aktuellen, europäischen Konsensus-Papier [7] detailliert geschildert. LBBP weist üblicherweise exzellente akute und chronische Reizschwellenwerte, ähnlich einer herkömmlichen RV-Sonde auf (z. B. 0,8V@0,4 ms).

Mögliche erschwerende Faktoren oder Komplikationen beim HBP können ein erschwertes Auffinden einer geeigneten His-Position (tief liegendes bzw. gut ummanteltes His, zu wenig Support durch Schleusen), Schwierigkeiten in der Schleusenstabilität (geschraubte Position entspricht nicht der zuvor markierten optimalen Position), sowie ein niedriges Sensing und eine hohe Reizschwelle mit noch weiterem Anstieg im postoperativen Follow-up sein. Makro- und Mikrodislokationen (Sondenposition visuell unverändert, aber Verlust des HBP) sind möglich. Reizschwellen < 1,5 V @ 0,5 ms sollten angestrebt werden, fallweise akzeptiert werden aber Werte bis 2,0–2,5 V @ 0,5 ms, was dann einen hohen Batterieverbrauch bedeutet. Beim LBBP ist darauf zu achten, ausreichend Abstand zum Tri-

kuspidalklappen-Apparat zu halten, um die Beweglichkeit des septalen Segels nicht einzuschränken. An möglichen, die Prozedur erschwerenden Faktoren sind das sog. „Entanglement“, der „Drill Effect“ sowie der „Screwdriver Effect“ beschrieben (Details siehe eben genanntes EHRA-Konsensus-Paper [7]). Im Falle einer Perforation durch das IVS in den linken Ventrikel muss die Sonde zurückgezogen und an anderer Stelle neu positioniert werden. Anekdotische Einzelfälle einer Sondenfraktur oder eines Septumhämatoms (mit spontaner Rückbildung) sind beschrieben.

■ Evidenz zu BiV-CRT

Für die mittlerweile etwa 25 Jahre bestehende BiV-CRT-Therapie liegt eine breite Studien-Evidenz vor. Berichte über einen günstigen hämodynamischen Response mit erfreulichem klinischem Follow-up bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock (LSB) wurden 1994 veröffentlicht [8]. Ein wichtiger Schritt in der weiteren Entwicklung der BiV-CRT-Therapie war die Erstbeschreibung [9] eines rein transvenösen (anstatt epikardialen) Approachs durch Positionierung der Sonde über den Koronarvenen-Sinus (CS).

Es folgten nun allseits bekannte, kleinere und größere, randomisierte Studien wie MUSTIC [10], PATH-HF [11], MIRACLE [12], COMPANION [13], CARE-HF [14], RAFT [15], REVERSE [16] sowie MADIT-CRT [17], nur um einige zu nennen, die in Summe ein konsistentes Bild für die kardiale Resynchronisation ergaben: BiV-CRT kann in der richtigen Indikation zu einer Verbesserung der Lebensqualität, Belastbarkeit im Alltag, Besserung der LVEF führen und ein sogenanntes „LV reversed remodeling“ bewirken. Weiters konnten einige dieser Studien auch eine Reduktion von HI-bedingter Hospitalisation durch BiV-CRT, wenige auch einen Mortalitätsbenefit (beim Linksschenkelblock) beweisen.

Bei Patienten mit normaler LVEF wurde **BiV-CRT vs. RVP** in 2 Studien (50 Patienten und 149 Patienten [18]) untersucht und war im Langzeit-FU mit einem Erhalt der Linksventrikelfunktion und fehlendem „adverse remodeling“ assoziiert. In der PREVENT-HF-Studie [19] wurden 108 Patienten mit erhaltener LVEF und antizipiert hohem Pacing-Anteil > 80 % hinsichtlich BiV-CRT oder apikalem RV-Pacing randomisiert. Die BiV-CRT-Therapie war hier neutral und konnte keinen Vorteil zeigen.

Explizit muss nochmals auf die richtige Indikation und die Notwendigkeit eines ausreichen breiten Ausgangs-QRS für den Erfolg und die Sicherheit des BiV-CRT bei eingeschränkter LVEF hingewiesen werden, da CRT einen bestehend schlanken QRS verbreitert und eine künstliche Dyssynchronie [20] erzeugt: Im Jahr 2013 wurden 2 Studien publiziert (LESSER-EARTH [21], ECHO-CRT [22]; symptomatische HI, LVEF ≤ 35 %, QRS ≤ 120 bzw. 130 ms!), wo nicht der verbreiterte QRS-Komplex im EKG (als Zeichen einer elektrischen kardialen Dyssynchronie), sondern das Echo zur Beurteilung einer mechanischen Dyssynchronie verwendet wurde. Beide Studien mussten wegen klinischer Verschlechterung und Gefahr für die Patienten frühzeitig abgebrochen werden (signifikante Verschlechterung beim 6-Minuten-Gehtest, nicht signifikanter Trend einer vermehrten HI-assoziierten Hospitalisierung; 81 % höhere Sterblichkeit in der „CRT on“-Gruppe [p = 0,02, HR 1,81]).

In Summe wird die Evidenz für die BiV-CRT-Therapie von einer großen Anzahl solider und großer randomisierter Studien untermauert, sodass die HI-Guidelines [23, 24] kardiologischer Gesellschaften ihre Empfehlungen auf eine große Menge fundierter Daten stützen können. Die beste Evidenz besteht für Patienten mit symptomatischer HI, einer LVEF < 35 %, einem LSB > 150 ms mit bereits optimierter HI-Medikation (Klasse I, LOE: A). Für den „Nicht-LSB“, also Patienten mit Rechtsschenkelblock, aber auch LSB-ähnlichem Block, der aber keine strengen LSB-Kriterien erfüllt (diffuse Erregungsausbreitungs-Störung) gibt es bis dato auch in großen Meta-Analysen keinen Hinweis einer Reduktion von Tod und/oder HI-Hospitalisierung durch ein BiV-CRT-System, sodass die Empfehlungsgrade hier in den aktuell gültigen Herzschrittmacher-Guidelines [25, 26] zurückgestuft wurden (Klasse IIa und IIb).

■ Evidenz zu CSP

Rechtsventrikuläres Pacing (RVP) kann, ähnlich einem intrinsischen LSB, über die elektrische und folglich mechanische Dysynchronie zur Entwicklung einer Schrittmacher-induzierten Kardiomyopathie (PICM) führen. Eine umfangreiche Meta-Analyse [27] entsprechender Studien hierzu mit etwa 58.000 Patienten konnte eine gepoolte Prävalenz von 12 % (95%-CI: 11–14 %) aufzeigen. Die wichtigsten Risikofaktoren dabei waren die LVEF zum Zeitpunkt der SM-Implantation, die intrinsische QRS-Breite, der Anteil an RV-Pacing und die Breite des stimulierten QRS-Komplexes. Insbesondere bei einem Pacing-Anteil ≥ 40 % lag die Inzidenz in multiplen Studien zwischen 5,9 % und 39 % (FU 0,7–16 Jahren). Es war daher naheliegend, die ersten CSP-Studien im Direkt-Vergleich zum RV-Pacing durchzuführen: Die Ergebnisse hierzu spiegeln sich in einer Meta-Analyse [28] von 13 Studien (2348 Patienten; normale oder gering reduzierte LVEF) wider, wo durch **HBP (vs. RVP)** ein schlanker QRS-Komplex und eine signifikant bessere LVEF (bei einem FU > 1 Jahr: p < 0,001) in Verbindung mit einem signifikant geringeren Risiko einer HI-bedingten Hospitalisierung (p = 0,03) sowie ein Trend in Richtung reduzierte Gesamtmortalität (p = 0,12) beobachtet werden konnte. Was HBP im Vergleich zu einer RV-Sonde angeht, wird in vielen Serien ein höheres Risiko für die Notwendigkeit einer Sondenrevision (5–7 % [29]) angemerkt. Gründe dafür können etwa eine hohe His-Reizschwelle, eine Sonden-Dislokation, ein Verlust der Stimulation („loss of capture“) oder ein Fehl-Sensing an der Sonde sein. Deshalb wird für HBP in manchen Fällen (z. B. Schrittmacher-Abhängigkeit, AV-Knoten-Totalablation) das zusätzliche Implantieren einer RV-Back-up-Elektrode empfohlen. Als essenzieller Vorteil von HBP gilt anzumerken, dass es die derzeit einzige Methode ist, um den Ventrikel absolut physiologisch zu stimulieren und dabei die Sonde in vielen Fällen nicht durch die Trikuspidalklappe legen zu müssen.

Zum Vergleich von **LBBAP vs. RVP** wurde im Jahr 2021 eine große Multicenter-Registerstudie [30] mit 703 Patienten (LBBAP 321 Patienten, RVP 382 Pat.) publiziert, wo es während eines langen FU von 3 Jahren gelang, beim zusammengesetzten primären Endpunkt (Mortalität, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder Notwendigkeit eines BiV-CRT-Upgrades) ein signifikant besseres Abschneiden von LBBAP nachzuweisen (10 % Event-Rate bei LBBAP; 23,3 %

bei RVP; HR 0,46; $p < 0,001$), insbesondere bei Patienten mit höherem Pacing-Anteil $> 20\%$ (8,4 % Event-Rate bei LBBAP; 26,1 % bei RVP; HR 0,32; $p < 0,001$). LBBAP war in dieser Klientel auch mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität (7,8 % bei LBBAP; 15 % bei RVP; HR 0,59; $p = 0,03$) und der HI-bedingten Hospitalisierung assoziiert (LBBAP: 3,7 %; RVP: 10,5 %; HR 0,38; $p = 0,004$). Ähnliches galt in einer ebenfalls 2021 erschienenen prospektiven Studie [31] bei 386 konsekutiven Patienten mit AV-Block und erhaltener LVEF, die wahlweise **LBBAP oder RVP** erhielten und über $11,4 \pm 2,7$ Monate nachbeobachtet wurden sowie erwartungsgemäß einen hohen Pacing-Anteil aufwiesen ($\sim 85\%$): Die Patienten mit LBBAP hatten mit einer LVEF von 62,6 % vs. 57,8 % eine bessere Linksventrikelfunktion unter Stimulation und ein signifikant selteneres Auftreten einer HI-bedingten Hospitalisierung oder der Notwendigkeit einer Aufrüstung auf ein BiV-CRT-System (LBBAP: 2,6 %; RVP 10,8 %; $p < 0,001\%$).

Nach diesen ermutigenden Daten für CSP bei strukturell herzgesunden Patienten wurden nun erste Implantationen bei Patienten mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion und BiV-CRT-Indikation durchgeführt, die entweder eine frustrierte BiV-CRT-OP hinter sich hatten („lead failure“, z. B. ungeeignete CS-Venen, Phrenicusstimulation etc.) oder sogenannte „CRT-Non-responder“ waren, also Patienten, bei denen die BiV-CRT-Therapie bisher keine klinische Verbesserung bewirkt hatte. In 16 Zentren wurden insgesamt 200 Patienten mittels LBBAP versorgt (ca. 75 % „lead failure“-Gruppe). Die LBBAP-Reizschwellen waren mit $0,68 \pm 0,35\text{V}$ @ $0,40\text{ ms}$ ebenso wie das Sensing mit $10,4 \pm 5\text{ mV}$ zur Implantation exzellent und blieben im FU über $12 \pm 10,1$ Monate stabil. LBBAP bewirkte eine signifikante QRS-Schmälerung von $170 \pm 28\text{ ms}$ auf $139 \pm 25\text{ ms}$ ($p < 0,001$), resultierend in einer Verbesserung der LVEF von initial $29\% \pm 10\%$ vor Implantation auf $40\% \pm 12\%$ ($p < 0,001$) im FU. Am meisten profitierten jene Patienten mit vormals technisch unmöglichem BiV-CRT, die gegenüber den Non-Respondern unter LBBAP ein niedrigeres Mortalitätsrisiko und weniger HI-Hospitalisationen aufwiesen.

■ Wie sieht es nun im Direktvergleich von CSP vs. BiV-CRT aus?

Heutzutage herrscht Konsens darüber, dass es für eine erfolgreiche Device-Therapie bei Herzinsuffizienz essenziell ist, beide Ventrikel durch Korrektur des bestehenden Schenkelblockes zu resynchronisieren. BiV-CRT erreicht dies durch 2 „Wellenfronten“, eine über die RV-Elektrode (oder intrinsisch über den Rechtsschenkel), die andere über die epikardial im Koronarsinus liegende CS-Elektrode. Um zu verstehen, ob nun CSP das Potential besitzt, einen Schenkelblock zu korrigieren, lohnt sich ein Blick in eine histopathologische Publikation [32] aus dem Jahr 2016: Die Mikrostruktur des Reizleitungssystems des Herzens weist eine sogenannte „longitudinale Dissoziation“ auf, was bedeutet, dass die Fibrillen bereits proximal im His eine festgelegte Anordnung aufweisen und schon dort vorbestimmt sind, z. B. den Linksschenkel zu bilden. Dies erklärt, warum ein LSB bereits in 46 % der Fälle im His-Bündel und zu 18 % im proximalen Linksschenkel auftritt [33] und schließlich am His-Bündel oder Linksschenkel korrigiert werden kann, wenn es gelingt, die distal der Störung liegenden Fasern wieder zu rekrutieren.

Auf Basis dessen wurde nun begonnen, CSP in großen Multi-center-Registern direkt mit BiV-CRT zu vergleichen. Gleich vorweg: Die randomisierte Studienlage zu diesen neuen Technologien ist derzeit noch auf sehr kleine Serien beschränkt: HBP konnte in einer randomisierten Crossover-Studie [34] (29 Patienten) eine signifikante Schmälerung des QRS in Verbindung mit einem zum BiV-CRT gleichwertigen Response über 6 Monate bewirken. Die His-Alternative-Studie [35] randomisierte 50 Patienten auf **HBP vs. BiV-CRT**, wobei eine Korrektur des LSB in der HBP-Gruppe zu 72 % gelang und die Intention-to-treat-Analyse (ITT, also inklusive jener Patienten, bei denen der Schenkelblock nicht korrigiert werden konnte) eine vergleichbare Besserung der LVEF in beiden Gruppen ergab (Anstieg um $16 \pm 7\%$ [HBP] bzw. $13 \pm 6\%$ [BiV-CRT]). Die Stimulations-Reizschwellen beim HBP waren zur Implantation und im 6-Monats-FU signifikant höher ($2,3 \pm 1,4\text{ V}$ vs. $1,4 \pm 0,5\text{ V}$; $p < 0,01$). In der Per-protocol-Analyse (also nur jene Patienten, bei denen die Korrektur des LSB durch HBP gelang) konnte gezeigt werden, dass im Falle einer erfolgreichen LSB-Korrektur durch HBP eine signifikant höhere Verbesserung der LVEF verglichen zu BiV-CRT erreicht werden konnte (LVEF in FU: $48 \pm 8\%$ vs. $42 \pm 8\%$; $p < 0,05$).

LBBAP in einem Patientenkollektiv mit CRT-Indikation wurde erstmalig im Jahr 2021 im Rahmen eines Multicenter-Registers [36] präsentiert (325 Patienten), wo bei einem FU von 6 ± 5 Monaten exzellente und stabile Sondenparameter und ein günstiger klinischer Outcome verzeichnet werden konnte (signifikante Verbesserung von QRS-Dauer, NYHA-Stadium, LVEF und LVEDD; noch größerer Vorteil beim echten LSB verglichen zum „Nicht-LSB“). Die ersten randomisierten Daten zu **LBBAP vs. BiV-CRT** lieferte die LBBP-RESYNC-Pilotstudie [37] aus dem Jahr 2022 (40 Patienten, symptomatisch, nicht-ischämische Kardiomyopathie; LVEF $29,7\% \pm 5,6\%$; LSB), wo LBBAP bei 85 % der Fälle erfolgreich war und die ITT-Analyse nach 6 Monaten in der LBBAP-Gruppe eine signifikant höhere Verbesserung der LVEF (Unterschied $+5,6\%$; $p = 0,039$) und größere Reduktion von NT-proBNP ($-1071,80\text{ pg/mL}$) bei vergleichbaren klinischen Endpunkten (z. B. NYHA, 6-Minuten-Gehtest) nachweisen konnte.

Das Jahr 2023 brachte bisher die umfangreichsten Daten zum Direktvergleich des bisherigen Goldstandard **BiV-CRT vs. CSP** [38] (477 Patienten mit LVEF $26 \pm 6\%$ und Klasse-I- oder -II-Indikation für einen CRT, FU 27 ± 12 Monate) sowie **BiV-CRT vs. LBBAP** [39] hervor (1778 Patienten, 69 ± 12 Jahre, „observational, consecutive“, LVEF $27 \pm 6\%$ und Klasse-I- oder -II-Indikation für einen CRT, FU 33 ± 16 Monate): In erstgenannter Studie [38] wurden 219 Patienten mit BiV-CRT und 258 Patienten mit CSP (HBP: 87, LBBAP: 171) verglichen. CSP konnte hier mit einem signifikant schlankeren QRS-Komplex (CSP: $133 \pm 21\text{ ms}$ vs. BiV-CRT: $153 \pm 24\text{ ms}$; $p < 0,001$), einer wie auch BiV-CRT signifikanten, jedoch noch besseren Zunahme der LVEF (CSP: $39,7\% \pm 13\%$ vs. BiV-CRT: $33,1\% \pm 12\%$; $p < 0,001$) und einem signifikant niedrigeren primären Outcome überzeugen (Tod oder HI-bedingte Hospitalisierung; CSP: 28,3 % vs. BiV-CRT: 38,4 %; HR 1,52; $p = 0,013$). Zweitgenannte Multicenter-Studie [39] schloss 981 Patienten in den BiV-CRT-Arm und 797 Patienten in den LBBAP-Arm ein. LBBAP konnte in dieser Patientenklientel den QRS signifikant verjüngen (QRS unter LBBAP $128 \pm 19\text{ ms}$ vs. $161 \pm$

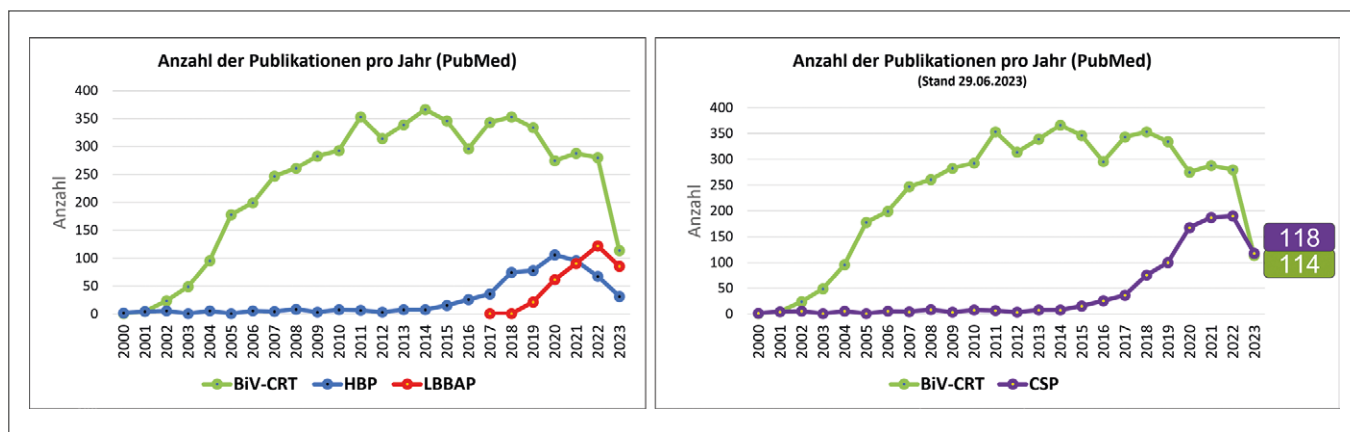


Abbildung 4: PubMed-gelistete Publikationen zu den Themen CRT bzw. CSP/HIS/LBBAP im zeitlichen Verlauf (© M. Derndorfer)

Links: HBP und LBBAP sind separat gegenüber BiV-CRT dargestellt; man kann innerhalb des CSP möglicherweise auch einen Kurswechsel von HBP zu LBBAP erkennen. **Rechts:** Darstellung der kombinierten Publikationen zu den Themen CSP/LBBAP/HBP gegenüber BiV-CRT und das erstmalig enge Kopf-an-Kopf-Rennen im Jahr 2023.

28 ms zur Baseline, $p < 0,001$) und einen signifikant schlanke- ren QRS-Komplex verglichen mit BiV-CRT erzielen (128 ± 19 ms vs. 144 ± 23 ms, $p < 0,001$). Sowohl unter LBBAP als auch BiV-CRT kam es zu einer signifikanten Verbesserung der LVEF (LBBAP zur Baseline 27 ± 6 % vs. 41 ± 13 % im FU, $p < 0,001$; BiV-CRT zur Baseline 27 ± 7 % vs. 37 ± 12 % im FU, $p < 0,001$); die Zunahme der LVEF war unter LBBAP wiederum signifi- kant besser als beim Goldstandard BiV-CRT (Zunahme um 13 ± 12 % vs. 10 ± 12 %, $p < 0,001$). Der primäre Outcome (zu- sammengesetzt aus Tod oder HI-bedingter Hospitalisierung) in der multivariaten Regressions-Analyse war unter LBBAP signifikant besser, verglichen mit BiV-CRT (20,8 % vs. 28 %; HR 1,495; $p < 0,001$). In Summe wurde geschlussfolgert, dass in dieser nicht-randomisierten Multicenter-Studie mit 1778 konsekutiven Patienten mit Herzinsuffizienz und CRT-Indi- kation im Follow-up von 33 ± 16 Monaten LBBAP gegenüber einem BiV-CRT einen verbesserten Outcome aufwies und eine vernünftige Therapiealternative darstellen könnte.

■ Schlussfolgerung und Ausblick

Betrachtet man die verfügbaren Publikationen zu den Themen BiV-CRT, HBP und LBBAP, so sieht man abgesehen von der umfangreichen Datenlage zum BiV-CRT das rasch wachsende Interesse an diesen vielversprechenden neuen Stimulationsfor- men des CSP (Abb. 4). Das Jahr 2023 ist nun das erste Jahr, in welchem sich die kombinierten Publikationen von CSP (HBP und LBBAP) erstmalig ein Kopf-an-Kopf-Rennen mit jenen über BiV-CRT liefern und derzeit sogar minimal voran liegen. Dies ist vor allem einem rasch wachsenden Interesse an LBBAP geschuldet, während die Publikationen zu HBP derzeit eher einen rückläufigen Trend seit 2020 aufweisen.

Wie man nun die Frage beantwortet, ob CSP die Ära des CRT beenden wird, hängt stark davon ab, wie man den vielschich- tigen Aspekt „Ära“ auslegt: Als der BiV-CRT vor 25 Jahren am Aufkeimen war, beendete er eine jahrzehntelange Ära der ausschließlichen RV-Stimulation. CRT lag damals „im Trend“, wurde viel beforscht, lieferte kontinuierlich vielversprechende Daten und veränderte die Herzinsuffizienz-Therapie bedeu- sam, indem ein Teil des Problems (z. B. der LSB) nun ursäch- lich behandelt werden konnte. Heute ist der CRT aufgrund seiner umfassenden Datenlage gut in Guidelines verankert, ein

echter „Goldstandard“ und aus einer leitliniengerechten Thera- pie nicht mehr wegzudenken. Auch sein Einsatzgebiet ist gut „abgesteckt“. Wir wissen heute, wann wir CRT einsetzen sollen und wann nicht (z. B. QRS < 130 ms bei HI).

Dieser Werdegang scheint sich derzeit auch für das Con- duction System Pacing zu ergeben: Der völlig neue Therapie- ansatz, die intrinsische/physiologische Erregung des Herzens zu erhalten, hat ein großes neues Forschungsgebiet eröffnet, das einen derzeit sehr fruchtbaren Boden für viele Forschende bietet. Initial hat CSP vor allem das Revier des RV-Pacings noch weiter in Bedrängnis gebracht: Wir müssen uns heutzut- age anhand der vorhandenen Daten durchaus überlegen, ob es bei Patienten mit zu erwartend hohem Pacing-Anteil > 20 % (z. B. jedweder AV-Block, Pace & Ablate) und voraussichtlich noch längerer Lebenserwartung weiterhin vertretbar ist, eine Standard-RV-Sonde zu setzen, wo wir doch wissen, dass ein substanzieller Anteil von ihnen eine schrittmacherinduzierte CMP entwickeln wird. Anstatt der Erzeugung eines breiten LSB mit entsprechender Dyssynchronie durch die RV-Sti- mulation sollte das oberste Ziel sein, dem Patienten weiterhin seinen physiologischen Kammerkomplex zu erhalten. Gegen- argumentieren könnte man, dass weiterhin ein Großteil der Patienten keine PICM entwickelt, das RV-Pacing einfacher und günstiger ist und die PICM durch Aufrüstung (auf BiV- CRT oder CSP) gut behebbar ist. Da CSP einen exzellenten (bei HBP sogar perfekt physiologischen) QRS bewirkt, fällt auch die Programmierung der Geräte beim AVB I° und II° leichter, da man sich nicht mehr unter Inkaufnahme teils ex- tensiv langer AV-Zeiten (durch firmenspezifische Mechanis- men, z. B. MVP, VIP, ...) bemühen muss, potenziell schädliche RV-Stimulation zu vermeiden, sondern vernünftige AV-Zei- ten programmieren und einen hohen Pacing-Anteil über CSP akzeptieren kann.

CSP liefert uns heutzutage elegante Therapiealternativen nach frustrierender BiV-CRT-Therapie, einerseits beim „lead failure“ als auch bei klinischen BiV-CRT-Nonrespondern. „Cardiac contractility modulation“ (CCM) und Barostimulation wären hier mögliche Alternativen, können aber wiederum keine ursächliche Therapie des Schenkelblockes anbieten. Pace & Ablate-Strategien könnten eine Domäne des CSP werden, da viele dieser Patienten zwar therapieresistentes VHF, jedoch

dabei weiterhin einen schlanken QRS-Komplex aufweisen, den es bestmöglich zu erhalten gilt. Insbesondere LBBAP wird hier zunehmend eine große Rolle spielen, da es exzellente und stabile Reizschwellen aufweist, durch seine Lage fernab des His und des Koch'schen Dreiecks auch nicht im Gefahrenbereich der AV-Knoten-Totalablation zu liegen kommt und man hier Venen- und Budget-schonend bei chronischem VHF (kein Bedarf einer atrialen Elektrode!) mit nur einer einzigen LBBAP-Sonde, angeschlossen an einen Einkammer-Schrittmacher, ein vollwertiges „CRT-System“ erhält. Rezente, nicht-randomisierte Daten oben genannter großer Multicenter-Studien schaffen nun neue Hypothesen, CSP könnte dem BiV-CRT nicht nur gleichauf sein, was klinische Parameter und Outcome anbelangt, sondern möglicherweise darüber hinaus eine zusätzliche Verbesserung für den Patienten bewirken. Sollte dies anhand randomisierter und ausreichend groß dimensionierter Studien bewiesen werden können, dann wird CSP mit guter Evidenz und hohem Empfehlungsgrad in zukünftigen Schrittmacher-Guidelines vertreten sein und es wird für kardiologische Zentren kein Weg mehr daran vorbeiführen, ihren Patienten die Option von CSP anzubieten.

Die rezenten HRS-Guidelines [1] haben CSP bereits auf ein nächstes Level gehoben und gemeinsam mit BiV-CRT den Begriff „**Cardiac Physiological Pacing**“ geprägt, der bereits in vielen Indikationen die Implantation einer CSP-Sonde anstatt Koronarsinus-Elektrode erlaubt. Es scheint also derzeit tatsächlich so, als würde die Ära des CRT zumindest insofern zu Ende gehen, als dass BiV-CRT nun deutlich aus der Mitte des Rampenlichts gedrängt wird und die neue Therapievariante des CSP zunehmend im Interessens-Mittelpunkt steht. BiV-CRT wird aber voraussichtlich nicht vom Markt verschwinden: Die Übergangsphase, bis CSP flächendeckend verfügbar sein wird und den ständig zunehmenden Bedarf an hochwertigen Herzschrittmacher-Therapien gut abdecken kann, wird noch eine lange sein. Guidelines und Empfehlungen von Fachgesellschaften können allerdings solche Entwicklungen beschleunigen. Ein Ersatz aller Schrittmacher durch CSP (z. B. inkl.

Sick-Sinus-Indikationen) scheint nicht realistisch und klinisch auch nicht sinnvoll zu sein. Wir werden BiV-CRT weiterhin für Patienten mit diffuser Erregungsleitungsstörung benötigen, wo die proximale Stimulation des Reizleitungssystems den distalen Block nicht beheben kann. Wir werden bei einzelnen Patienten mit schwer dilatierten Herzen beide Technologien kombinieren müssen (HOT-CRT, LOT-CRT) und wir werden weiterhin im Falle der Implantation von Back-up-Sonden CRT-Aggregate benötigen, wenngleich spezialisierte CSP-Aggregate zu bevorzugen wären.

CSP beginnt bereits jetzt, den Schrittmachermarkt aufzumischen und „frischen Wind“ hineinzubringen. Viele Schrittmacher-Entitäten werden wahrscheinlich Marktanteile an CSP abgeben müssen. Wir haben bisher nur die ersten Gehversuche des CSP kennengelernt und dürfen uns schrittweise Optimierungen und interessante, von Firmen bereits angekündigte Weiterentwicklungen erwarten. Ob auch CSP eines Tages im selben Ausmaß wie BiV-CRT eine Ära geprägt haben wird oder sich heutzutage aufgrund der raschen Technologiewechsel mehrere Innovationen jeweils eine Ära teilen müssen (z. B. CSP und sondenlose Schrittmacher), das kann nur die Zukunft zeigen. Möglicherweise wird es auch ein „friedliches Miteinander“ moderner Therapieformen geben, die dem Implantateur einen großen Freiheitsgrad an OP-Modalitäten bieten werden.

Abschließen lässt sich hier nun wohl am besten mit einem Zitat von Mark Twain, das die konkrete Beantwortung der initialen Frage gut umschreiben hilft: „*Prognosen sind schwierig, vor allem dann, wenn sie die Zukunft betreffen*“.

■ Interessenkonflikt

Vortragshonorare: Medtronic, Biotronik, Abbott, Boston Scientific; Proctoring: Medtronic, Biotronik; Advisory Board/European CSP Expert Group: Medtronic; Fortbildungs- und Reisekostenübernahme: Medtronic, Biotronik, Abbott, Boston Scientific

Literatur:

- Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm* 2023; 20: e17–e91.
- Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000; 101: 869–77.
- Dandamudi G, Vijayaraman P. How to perform permanent His bundle pacing in routine clinical practice. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1362–6.
- Huang W, et al. A novel pacing strategy with low and stable output: pacing the left bundle branch immediately beyond the conduction block. *Can J Cardiol* 2017; 33: 1736–e1.
- Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1791–6.
- Keene D, et al. Conduction system pacing, a European survey: insights from clinical practice. *Europace* 2023; 25: euad019.
- Burri H, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implanta-
- tion: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHS). *EP Europace* 2023; 25: 1208–36.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974–9.
- Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pace Clin Electrophysiol* 1998; 21: 239–45.
- Cazeau S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873–80.
- Auricchio A, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *JACC* 2002; 39: 2026–33.
- Abraham W, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
- Bristow MR, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
- Cleland JGF, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49.
- Tang ASL, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385–439.
- Linde C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *JACC* 2008; 52: 1834–43.
- Moss AJ, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–38.
- Yu CM, Fang F, Luo XX, et al. Long-term follow-up results of the Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1016–25.
- Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 633–41.
- Ploix S, et al. Electrical dyssynchrony induced by biventricular pacing: implications for patient selection and therapy improvement. *Heart Rhythm* 2015; 12: 782–91.
- Thibault B, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex < 120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation* 2013; 127: 873–81.
- Ruschitzka F, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395–405.
- McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–726.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895–e1032.
25. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2015; 101: 1456–62.
26. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; 42: 3427–520.
27. Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm* 2023; 20: 282–90.
28. Sun JY, Sha YQ, Sun QY, et al. The long-term therapeutic effects of His-Purkinje system pacing on bradycardia and cardiac conduction dysfunction compared with right ventricular pacing: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 1202–10.
29. Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Electrophysiologic insights into site of atrioventricular block: lessons from permanent His bundle pacing. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 571–81.
30. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: Results from the Geisinger-Rush Conduction System Pacing Registry. *Heart Rhythm* 2022; 19: 3–11.
31. Li X, Zhang J, Qiu C, et al. Clinical outcomes in patients with left bundle branch area pacing vs. right ventricular pacing for atrioventricular block. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 685253.
32. Teng AE, Massoud L, Ajjola OA. Physiological mechanisms of QRS narrowing in bundle branch block patients undergoing permanent His bundle pacing. *J Electrocardiol* 2016; 49: 644–8.
33. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle-branch block patterns volume. *Circulation* 2019; 139: 1876–88.
34. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: a crossover design comparison. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1548–57.
35. Vinther M, Risum N, Svendsen JH, et al. A randomized trial of His pacing versus biventricular pacing in symptomatic HF patients with left bundle branch block (His-Alternative). *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1422–32.
36. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: Results from the international LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clinical Electrophysiol* 2021; 7: 135–47.
37. Wang Y, Zhu H, Hou X, et al. Randomized trial of left bundle branch vs biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1205–16.
38. Vijayaraman P, et al. Clinical outcomes of CSP compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1263–71.
39. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, et al. Comparison of left bundle-branch area pacing to biventricular pacing in candidates for resynchronization therapy. *Am Coll Cardiol* 2023; 82: 228–41.

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 Fernsehendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

Saline versus dye in OCT imaging – A complex RCA that needed both

D. Prunea^{1,2}, S. S. Kanoun Schnur^{1,3,4}, C. Stark¹, A. Zirlik¹, G. G. Toth¹, S. Harb¹

¹University Heart Center Graz, Department of Cardiology, Medical University of Graz, Austria; ²"Niculae Stăncioiu" Heart Institute, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Romania; ³Peninsula Deanery, Royal Devon University Healthcare NHS Foundation Trust, Exeter, UK; ⁴Doctoral School of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged, Hungary

Abbreviations:

CABG	Coronary artery bypass graft surgery
CAD	Coronary artery disease
CCTA	Coronary computed tomographic angiography
DES	Drug eluting stent
ETT	Exercise treadmill testing
FFR	Fractional flow reserve
IVI	Intravascular Imaging
LAD	Left anterior descending artery
LCx	Left circumflex artery
LIMA	Left internal mammary artery
NC	Non-compliant balloon
OCT	Optical coherence tomography
OM	Obtuse marginal artery
PCI	Percutaneous coronary intervention
RCA	Right coronary artery
RIMA	Right internal mammary artery



Figure 1. Aneurysms and calcific stenosis in the mid RCA.

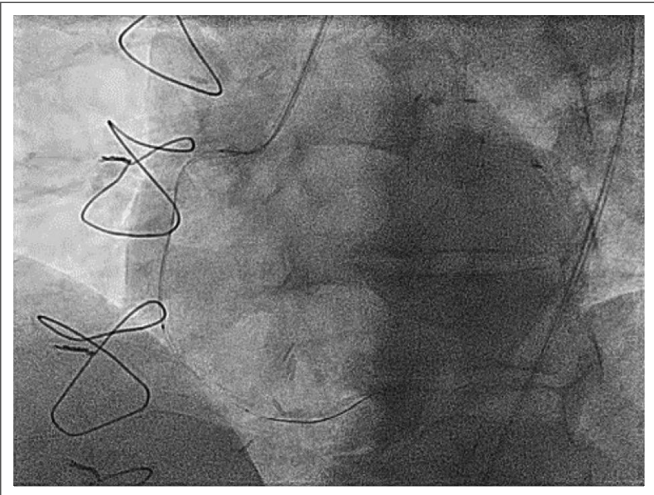


Figure 2. Contrastless saline OCT run.

Background

A 59-year-old male presents with symptoms of atypical angina and a positive CCTA. He has a history of CABG for severe triple vessel CAD, performed in 2015, with LIMA on the LAD, RIMA as a sequential graft on the OM, and radial artery on the RCA. Co-morbidities include hypertension and dyslipidemia.

Due to his atypical symptomatology, he underwent ergometry, which was positive in the infero-lateral territory, although he did remain asymptomatic throughout the exercise. Further to this, a diagnostic CCTA was performed. This revealed an occluded native LAD and LCx, patent LIMA and RIMA, but an occluded radial artery graft and significant calcification of a mid RCA plaque. Therefore, he was scheduled for invasive coronary angiography at our center.

PCI of the RCA

FFR of the RCA was performed at the beginning of the procedure, yielding a highly positive result (0.51). Since it was not clear whether the ischemic burden was due to the presence of two aneurysms in the proximal part of the mid RCA or the stenotic lesion in the middle part (Fig. 1), we decided to utilize intravascular imaging. In this case, OCT was the method

of choice for planning the PCI strategy, understanding the anatomy, assessing lesion characteristics, and identifying the reference segments.

As an alternative to the classic OCT run, we opted for a saline OCT run to spare contrast and assess the image quality of the contrastless run in comparison to the default ones (Fig. 2). The quality of the OCT run was satisfactory, enabling a proper pre-intervention assessment. Both aneurysms, their characteristics, as well as the transition zones between them, could be

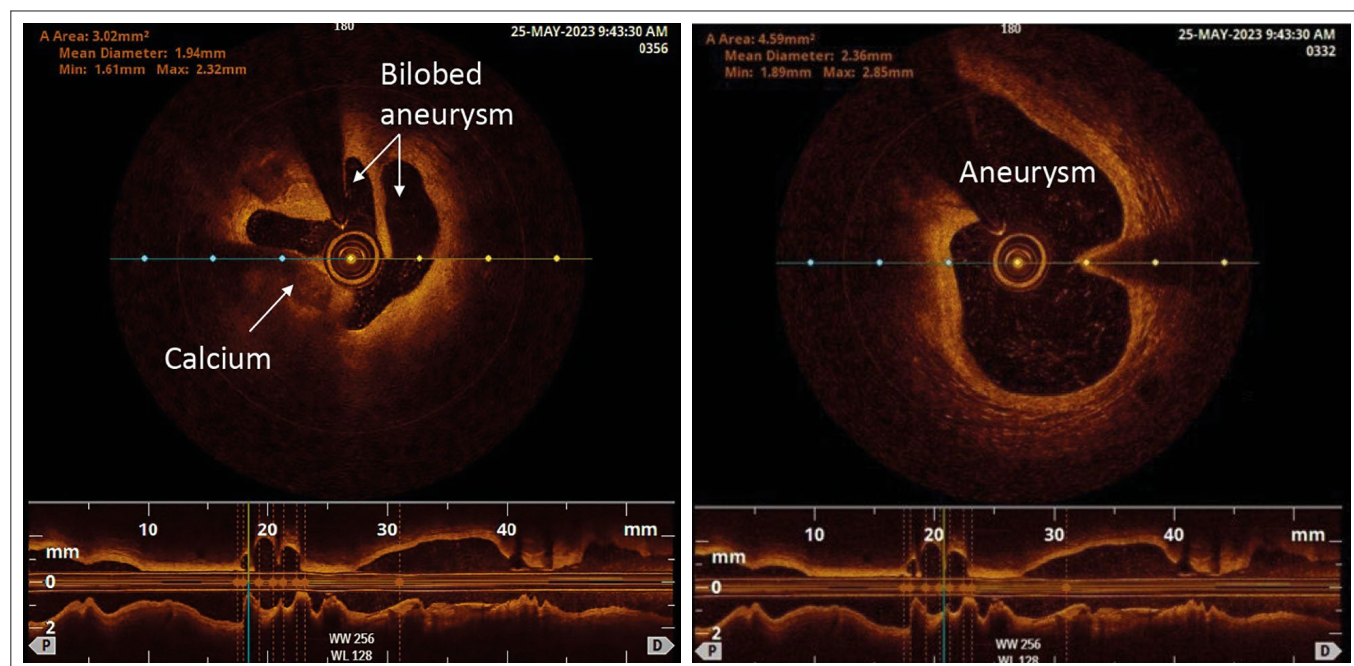


Figure 3. Calcified aneurysm separated by an intimal flap from the true lumen, in the proximal part of the aneurysm, with further typical aspect more distally.

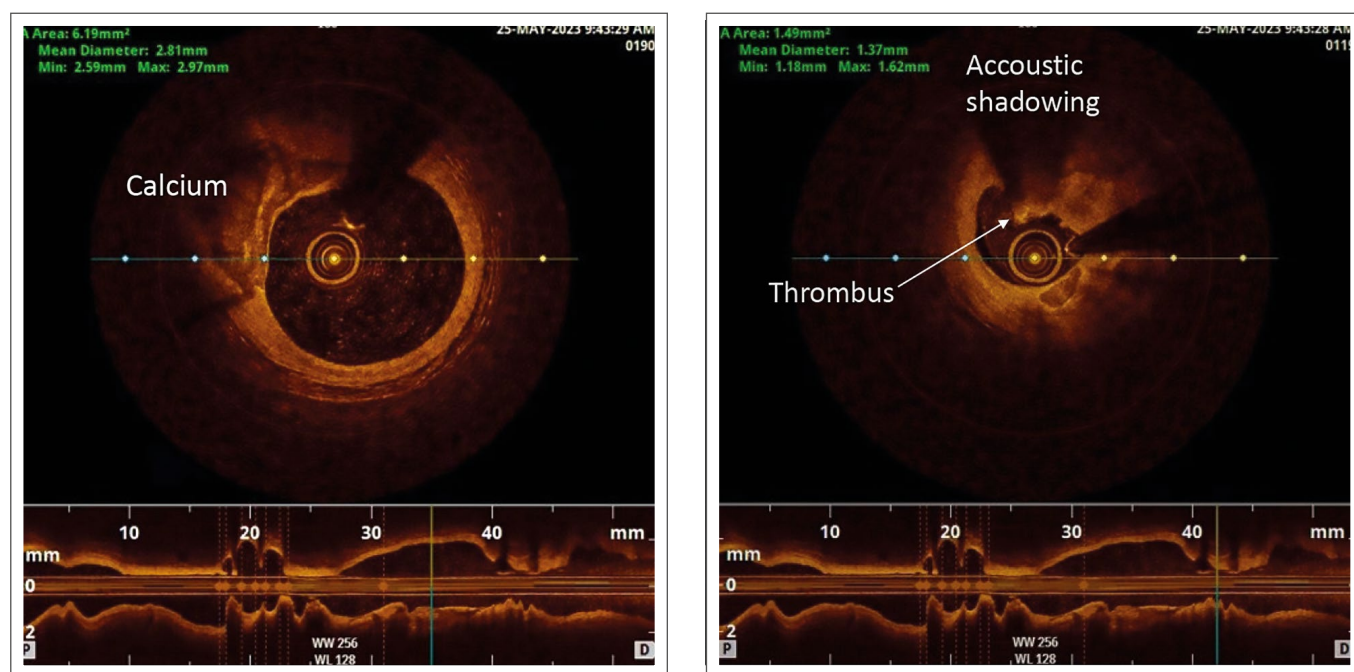


Figure 4. Calcific arterial wall, without stenotic effect.

Figure 5. Critical calcific stenosis, with mixed thrombus on the surface of the calcium plaque in the mid segment of the RCA.

recognized (Fig. 3). A significant calcium burden was identified at the level of both aneurysms and further distally in the arterial wall (Fig. 4). However, despite this calcium burden, there was no loss of MLA. Additionally, a 360° calcium ring with a critical stenotic effect and white thrombus on its surface was detected in the mid-segment of the RCA (Fig. 5). White thrombi were also present at this level and within the body of the second, distally located aneurysm (Fig 6).

Given these findings, after proper lesion preparation with NC and Scoreflex balloons, two long (3.0 mm and 3.5 mm) DES were delivered in the mid to proximal RCA (Fig. 7), covering both aneurysmal and stenotic lesions, resulting in a good

angiographic outcome (Fig. 8). An OCT run was repeated, this time with contrast due to improper blood clearance with saline. Minimal stent underexpansion at the level of the aneurysms was identified in the OCT and subsequently corrected (Fig. 9). Proper stent expansion within the calcified stenosis was confirmed, while a coronary dissection could be recognized at the distal edge of the implanted DES (Fig. 10).

The criteria of significance for addressing the dissection were not met, the antegrade blood flow in the distal RCA was not impaired, the patient was stable and completely asymptomatic, and the angiographic result was very good. Therefore, we decided to conclude the procedure at this point.

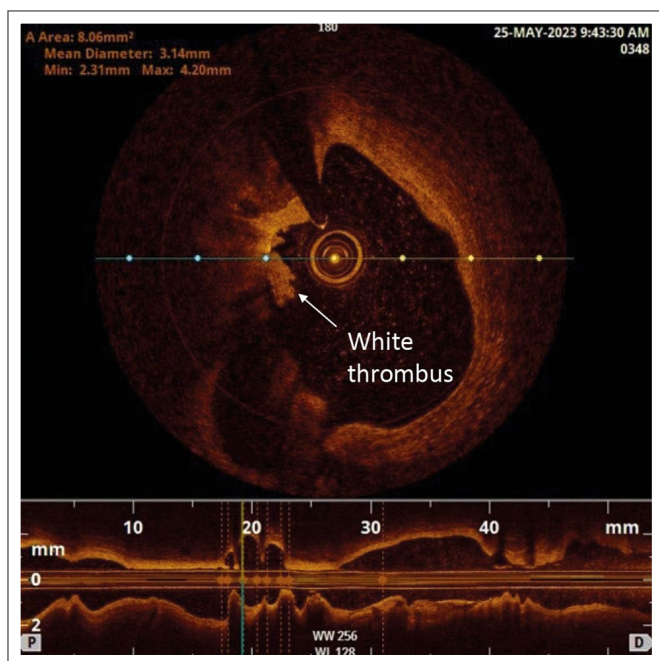


Figure 6. White thrombus at the level of the aneurysmatic lesion.

Discussion

Pressure wire-based functional lesion assessment is the gold standard for detecting myocardial ischemia and guiding revascularization in intermediate coronary artery stenosis [1, 2]. Since ETT has a moderate ability to detect obstructive CAD, with a slightly improved specificity and sensitivity in men vs. women (77% vs. 70%, respectively 68% vs. 61%) [3], we opted for additional physiological lesion assessment to confirm the ischemia in the RCA territory. Since we did not perform a FFR wire pullback, it was hard to appreciate which of the two lesions (the aneurysmal and stenotic ones) was responsible for the positive FFR. The information gathered from invasive coronary angiography was limited. To gain a deeper understanding of anatomy, vessel dimensions, and lesion characteristics, we decided to further examine the vessel using IVI. Given its better resolution, greater sensitivity for detecting coronary dissections, and ability to characterize calcium burden when compared to IVUS [4], the intravascular imaging method for PCI guidance in our case was OCT.

Lately, several studies were conducted to prove the technical feasibility of using contrast-saving heparinized saline as a flush medium for performing OCT pullbacks [5], with vessel dimensions and image quality comparable to the classic OCT runs with contrast [6]. The first OCT pullback in our case was successfully performed with saline. Despite the resistance by the two consecutive stenoses, saline easily passed the diseased segments. However, after improving blood flow towards the distality following predilatation and stenting of the critical stenosis in the mid-segment of the RCA, there was less resistance, and saline could not prevent a swift refill of the artery with blood, thus not ensuring sufficient time for a pullback with accurate image quality. This is why in this case, further OCT runs required the use of contrast media to obtain clinically usable images.

Intravascular imaging before intervention is used to assess lesion characteristics such as plaque composition, identify land-

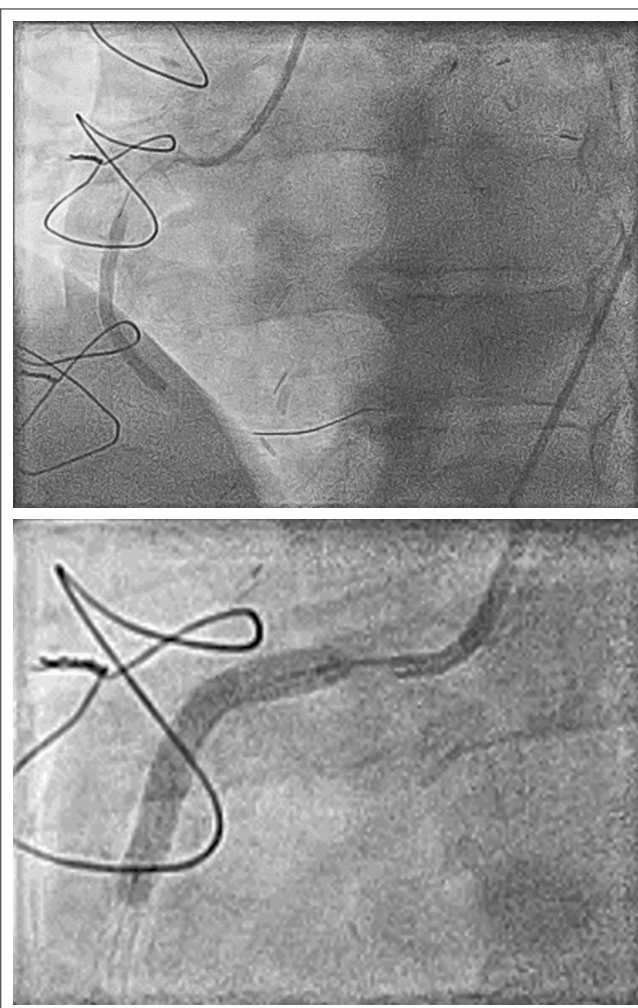


Figure 7. Stents delivered in the mid-segment of the RCA.

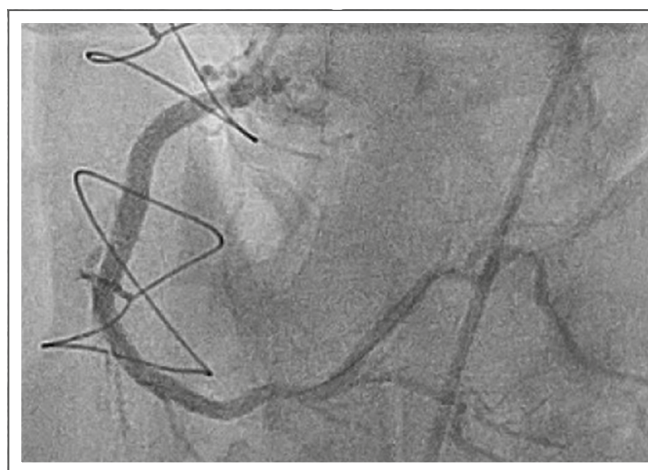


Figure 8. Final angiographic result.

ing zones, and to help choose an appropriate lesion preparation strategy and stent sizing [7]. In this case, OCT not only facilitated establishing size and characteristics of the aneurysm, but also the calcium burden and severity of the stenotic plaque in the mid segment of the RCA. This information was not offered by mere coronary angiography. Understanding the impact of these factors was crucial for further planning of the PCI strategy, including proper lesion preparation, aggressive calcium modification techniques using NC and scoring balloons, and choosing the appropriate stent size and length.

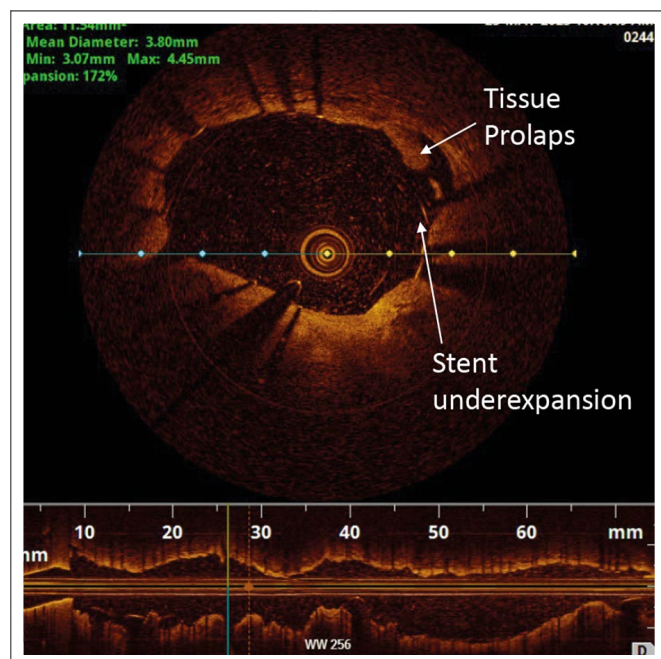


Figure 9. Insignificant stent malapposition and minimal tissue prolaps.

OCT was also used in the post-procedural stage to identify potential complications and confirm procedural endpoints. Acute stent malapposition, described by the lack of contact between the stent struts and the luminal surface area [4] as well as tissue prolapse were identified at the level of the stented aneurysmal lesions. Stent malapposition has been considered a trigger and a cause of very late stent thrombosis due to positive remodelling. While the occurrence of tissue prolapse following stent implantation has been established as an indicator of early stent thrombosis, linked to adverse short-term prognosis after PCI [8]. Coronary aneurysm formation after stent implantation was associated with angina pectoris and periprocedural myocardial infarction, due to malapposition and incomplete neointimal coverage [9]. Correcting these issues was considered mandatory.

Another complication identified only by means of intravascular imaging was a residual stent edge dissection, not visible on coronary angiographic acquisition. The necessity of intervention for residual stent edge dissection is contingent upon several factors, including localization, depth, length, the angle of the flap, and residual effective lumen area [10]. The dissection described in the OCT was limited to the intima, measured < 2 mm in length, and involved $< 60^\circ$ of the vessel circumferences, and was thus considered clinically insignificant [11], at low risk of causing adverse cardiac events, and thus without the need for correction. The procedure could be concluded in a stable setting, with a very good angiographic and final OCT result.

Conclusion

The importance of utilizing intravascular imaging becomes even more evident in complex coronary anatomies, as it ensures the achievement of optimal PCI treatment. Additionally, the use of saline as an alternative to contrast media for OCT

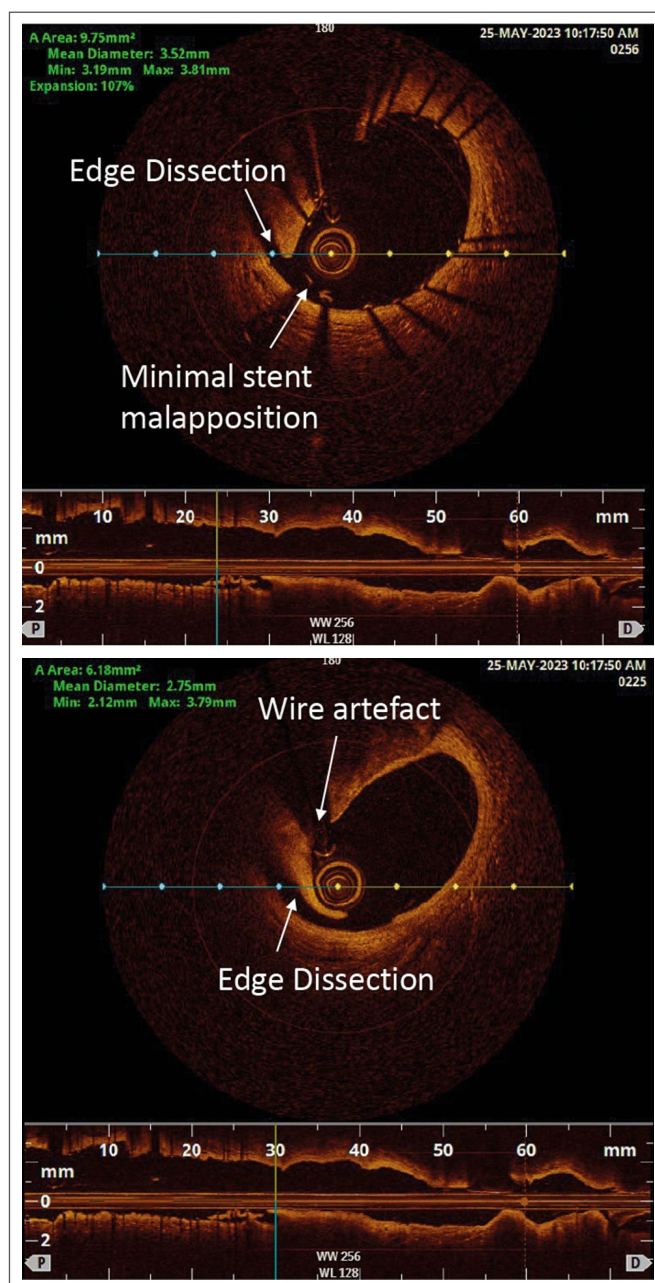


Figure 10. Distal stent edge dissection. Minor distal edge dissection – NOT meeting significance criteria (not penetrating medial layer, lateral extension $< 60^\circ$, < 2 mm length).

imaging has demonstrated promising results in recent studies and may provide potential benefits in reducing contrast-related complications.

In this particular case, we highlighted the use of saline to facilitate OCT-image acquisition. Image quality was good in the presence of a stenosis induced pressure difference. Whether differential concentrations of contrast vs. saline depending on the degree of stenosis can be utilized to facilitate OCT image acquisition in a reliable and reproducible manner is yet to be seen.

Conflict of interest

None.

References:

- Andersen BK, Sejr-Hansen M, Westra J, et al. Quantitative flow ratio versus fractional flow reserve for guiding percutaneous coronary intervention: design and rationale of the randomised FAVOR III Europe Japan trial. *Eur Interv* 2023;18: e1358–e1364.
- Pouillot C, Bougrin K, Vi Fane R, et al. Clinical implications of guiding catheter extubation during fractional flow reserve measurements. *Arch Cardiovasc Dis* 2018; 111: 119–25.
- Polonsky TS, Blankstein R. Exercise treadmill testing. *JAMA* 2015; 314: 1968–9.
- Truesdell AG, Alasnag MA, Kaul P, et al. Intravascular imaging during percutaneous coronary intervention: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023; 8: 590–605.
- Mahesh NK, Gupta A, Barward P, et al. Study of saline optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention (SOCT-PCI Study). *Indian Heart J* 2020; 72: 239–43.
- Gupta A, Chhikara S, Vijayvergiya R, et al. Saline as an alternative to radio-contrast for Optical Coherence Tomography-guided percutaneous coronary intervention: A prospective comparison. *Cardiovasc Revasc Med* 2022; 34: 86–91.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–35.
- Lee SY, Hong MK. Mechanisms of stent thrombosis: insights from optical coherence tomography. *J Thorac Dis* 2016; 8: E460–E462.
- Feng T, Yundai C, Hongbin L, et al. Evaluation neointimal coverage in patients with coronary artery aneurysm formation after drug-eluting stent implantation by optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 1677–83.
- Kobayashi N, Mintz GS, Witzensbichler B, et al. Prevalence, features, and prognostic importance of edge dissection after drug-eluting stent implantation: An ADAPT-DES intravascular ultrasound substudy. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003553.
- Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions *Eur Heart J* 2018; 39: 3281–300.

Correspondence:

Stefan Harb, MD

University Heart Center Graz, Department of Cardiology,
Medical University of Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: stefan.harb@medunigraz.at

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



„Double Trouble“ Herzamyloidose und Klappenerkrankung*

C. Uhlir

Eine kardiale Amyloidose verschlechtert sowohl die Prognose einer Aortenklappenstenose als auch einer Mitralklappeninsuffizienz. **Priv.-Doz. Dr.**

Christian Nitsche, PhD, Abteilung für Kardiologie an der Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, gab im Rahmen des Wiener Kongresses – Kardiologie 2023 einen Überblick über die Besonderheiten der dualen Pathologie und die diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen.

Die kardiale Amyloidose ist eine infiltrative Herzmuskelerkrankung, bei der es durch Ablagerung von fehlgefaltetem Protein im Myokard zu einer Verdickung des Herzmuskels kommt. Meist handelt es sich um eine Transthyretin-Amyloidose (ATTR) oder eine Leichtkettenamyloidose (AL).

Transthyretin ist ein in der Leber gebildetes Thyroxin-Transportprotein, das physiologischerweise als Tetramer vorliegt. Bei der ATTR-Amyloidose kommt es zu einer Dissoziation der ATTR-Tetramere in Monomere, diese aggregieren und lagern sich in unterschiedlichen Organsystemen ab. Bei der Wildtyp-ATTR (ATTRwt) erfolgt dies ohne genetische Grundlage im Laufe des Lebens, bei der genetischen ATTR (ATTRv) auf Basis pathogener Varianten des TTR-Gens [1].

Im Gegensatz dazu ist die Leichtketten-(AL-) Amyloidose eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der ein Plasmazellklon Leichtketten in das Blut sezerniert. Fehlgefaltete Leichtketten können sich im Herzen, in den Nieren und in den Gefäßen ablagern.

Klappenerkrankungen und kardiale Amyloidose treten häufig gemeinsam auf. Die Ursache hierfür ist nur zum Teil geklärt. Bei der Mitralklappeninsuffizienz ist die überwiegend subendokardiale Amyloidablagerung in der Mitralklappe, im Anulus und im subvalvulären Apparat ein Teil der Pathologie der Klappenerkrankung [2]. Folgen sind eine Verdickung der Klappensegel, eine Restriktion der Klappe und ein Mitralinsuffizienz-Jet. Die ausgeprägte Dilatation des linken Vorhofs bei restriktiver Kardiomyopathie kann zu einer Ring-

dilatation beitragen (atriale funktionelle Mitralinsuffizienz).

Anders stellt sich die Situation bei der Kombination von Aortenstenose und kardialer Amyloidose dar. Denn ATTR-Amyloid lagert sich nicht in der Aortenklappe selbst ab. Hier wurde bisher nur ein anderer Amyloidtyp (ApoA1) nachgewiesen. Eine plausible Hypothese für die Assoziation von Aortenstenose und kardialer ATTR-Amyloidose ist, dass der erhöhte Shear-Stress am Endokard – bedingt durch die Nachlastserhöhung – die Dissoziation der Tetramere in Monomere begünstigt.

■ Wie häufig ist die kardiale Amyloidose?

In den vergangenen Jahren ist das Bewusstsein für die Amyloidose und damit auch die Zahl der diagnostizierten Fälle von kardialer ATTR-Amyloidose (Abb. 1) [3] und von kardialer AL-Amyloidose gestiegen, wobei kardiale ATTR-Amyloidose zunehmend in früheren, noch weniger symptomatischen Erkrankungsstadien diagnostiziert wird [3, 4].

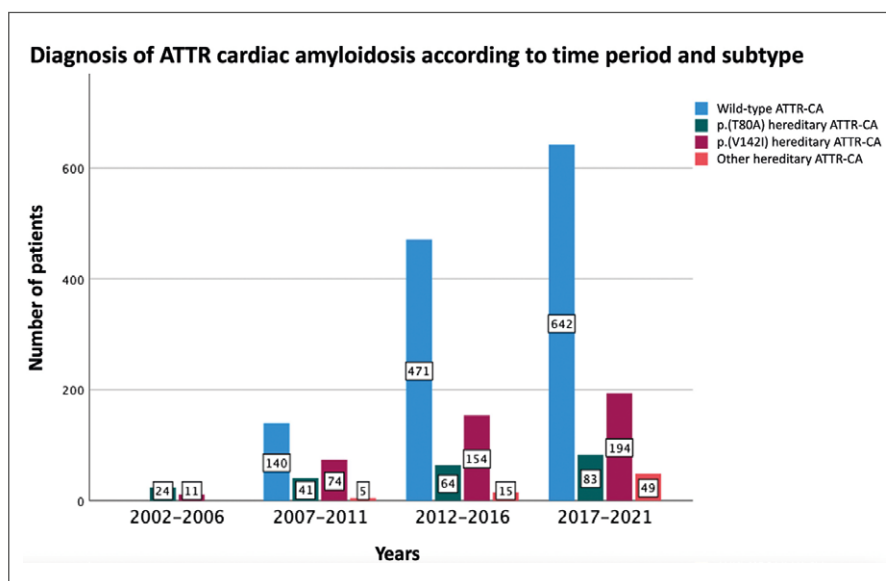


Abbildung 1: Signifikanter Anstieg diagnostizierter Fälle von kardialer ATTR-Amyloidose seit 2002. Aus [3]. Open Access. Creative Commons Lizenz CC BY-NC-ND 4.0. ATTR: Transthyretin-Amyloidose, CA: kardiale Amyloidose

Die Prognose der Patienten hat sich seit 2022 signifikant verbessert (Abb. 2) [3], was nicht nur auf die längere Beobachtungszeit, sondern auch auf eine verbesserte Behandlung und die Verfügbarkeit spezifischer Therapien zurückzuführen sein dürfte. Dieser Trend wird sich in den nächsten Jahren wahrscheinlich noch weiter fortsetzen. Dennoch bleibt die kardiale Amyloidose häufig immer noch unerkannt und viele Betroffene sterben mit der Erkrankung.

Die Häufigkeit der kardialen Amyloidose in der Allgemeinbevölkerung lässt sich schwer erheben. Eine gewisse Einschätzung ermöglichen Analysen von Patienten, bei denen eine Knochenszintigraphie aus anderen medizinischen Gründen durchgeführt wurde. Die Auswertung von Knochenszintigraphien

*Quelle: Double trouble: Herzamyloidose und Klappenerkrankung. Wiener Kongress – Kardiologie, 20.10.2023, Hofburg, Wien.

von 11.527 Patienten (63,0 % Frauen, 73,6 % Krebspatienten, Durchschnittsalter 61 Jahre) ergab bei 3,3 % als Zufallsbefund einen Tracer-Uptake im Bereich des Myokards (Perugini-Grad 1: 1,8 %, Perugini-Grad 2/3: 1,5 %) [5]. Deutlich höhere Prävalenzzahlen wurden in Screening-Studien bei bestimmten Patientengruppen erhoben, wie Patienten mit Herzinsuffizienz (Gesamtgruppe ca. 10 %, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [EF] ca. 12 %, Herzinsuffizienz mit erhaltener/mäßiger reduzierter EF ca. 10 %), bei Patienten mit Aortenstenose (ca. 8 %), mit hypertropher Kardiomyopathie (ca. 7 %), bei Personen, die sich einer Karpaltunnelloperation unterziehen mussten (ca. 7 %) und bei unselektierten Personen, bei denen eine Autopsie durchgeführt wurde (ca. 21 %) [6].

■ Wie häufig ist die kardiale Amyloidose bei Klappenerkrankungen?

In einem Kollektiv von Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenstenose, die zu einer Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) zugewiesen wurden, wurde bei jedem achten Patienten eine kardiale ATTR-Amyloidose nachgewiesen [7]. Ebenso hoch war die Prävalenz der klinischen kardialen Amyloidose bei Patienten, die für ein Mitralklappen-Clipping zugewiesen wurden [8].

■ Wie wird der Schweregrad der Klappenerkrankung bei kardialer Amyloidose bestimmt?

Die duale Pathologie von Klappenerkrankung und kardialer Amyloidose erschwert die Bestimmung des Schweregrades und damit der Therapiebedürftigkeit der Klappenerkrankung.

Aortenstenose

Bei kardialer Amyloidose liegt der Schlagvolumenindex aufgrund des kleinumigen linken Ventrikels häufig $< 35 \text{ ml/m}^2$ Körperoberfläche („low output state“). Bei gleichzeitig vorherrschendem mittlerem transvalvulärem Gradienten von $< 40 \text{ mmHg}$ handelt es sich um eine Low-flow-low-gradient-Aortenstenose. Meist liegt eine erhaltene Linksventrikelfunktion (Ejektionsfraktion [EF] $> 50 \%$) vor, in einigen

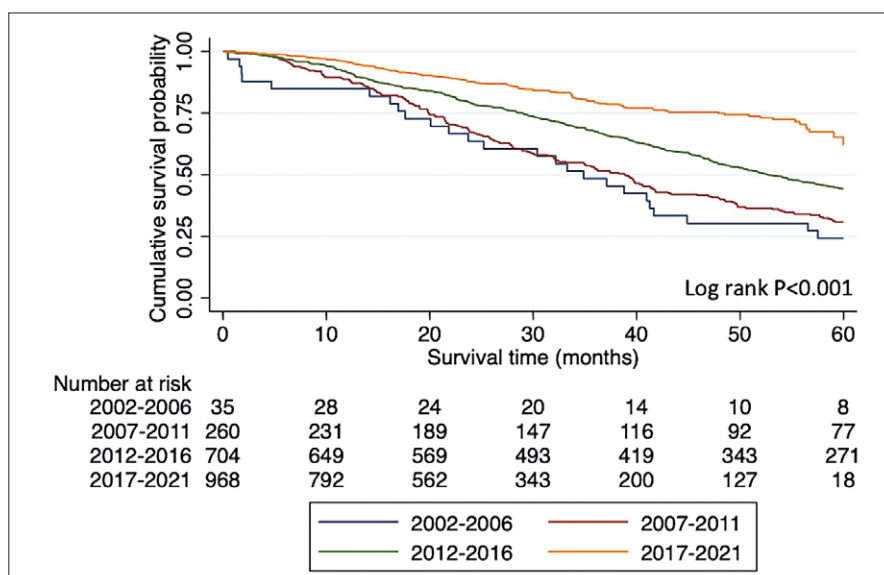


Abbildung 2: Signifikante Verbesserung der Prognose von Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose seit 2002. Aus [3]. Open Access. Creative Commons Lizenz CC BY-NC-ND 4.0.

Fällen aber auch eine reduzierte Linksventrikelfunktion (EF $< 50 \%$). Die Diagnosestellung einer hochgradigen Aortenstenose erfolgt bei Patienten mit EF $< 50 \%$ mit einer Dobutamin-Stress-echokardiographie zur Überprüfung der Flussreserve und einem ausreichenden Anstieg des Gradienten (mittlerer Gradient $> 40 \text{ mmHg}$). Bei Patienten mit EF $> 50 \%$ wird der valvuläre Kalzium-Score bestimmt, dessen Grenzwert für die schwere Aortenstenose im Allgemeinen bei > 1200 bei Frauen und bei > 2000

bei Männern liegt. Bei dualer Pathologie ist der Kalzium-Score allerdings meist niedriger als bei alleiniger Aortenklappenstenose.

Mitralklappeninsuffizienz

Bei der Beurteilung des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit kardialer Amyloidose ist der bei Low-flow-Situation niedrigere Grenzwert zu beachten (Regurgitationsvolumen von $\geq 45 \text{ ml}$ statt $\geq 60 \text{ ml}$) [9].

■ Warum sollen Patienten mit Klappenerkrankungen bezüglich kardialer Amyloidose abgeklärt werden?

Es ist wichtig, eine kardiale Amyloidose bei Patienten mit Klappenerkrankungen zu erkennen, da die duale Pathologie mit einer höheren Rehospitalisationsrate nach Klappenersatz als eine alleinige Aortenstenose vergesellschaftet ist [10]. Es ist unmöglich, alle Patienten mit hochgradiger Aortenstenose einer Knochenszintigraphie zu unterziehen. Daher gilt es, Hochrisikopatienten zu identifizieren und zur weiteren Abklärung zu überweisen. Eine Risikoabschätzung ermöglicht der RAISE-Score auf Basis leicht zugänglicher klinischer Parameter (Tab. 1) [7, 11]. Ein besonders wichtiger Hinweis auf eine kardiale Amyloidose ist die Diskrepanz zwischen echokardiographisch nachweisbarer Hypertrophie ohne entsprechende Zeichen im EKG. Patienten mit kardialer Amyloidose weisen häufig eine Niedervoltage auf

Tabelle 1: RAISE-Score für die Identifikation von Patienten mit hochgradiger Aortenstenose, die ein hohes Risiko für eine kardiale Amyloidose aufweisen und entsprechend abgeklärt werden sollten. Erstellt nach [7, 11].

Parameter	Punkte
Karpaltunnelsyndrom	3
Rechtsschenkelblock	2
Alter ≥ 85 Jahre	1
Hochsensitives Troponin T $> 20 \text{ ng/l}$	1
Interventrikuläres Septum $\geq 18 \text{ mm}$	1
Wenn im Sinusrhythmus: E/A-Ratio $> 1,4$	1
Wenn kein Schenkelblock oder Schrittmacher: Sokolow-Index $< 1,9 \text{ mV}$	1
RAISE-Score	Summe
Bei einem RAISE-Score ≥ 3 besteht begründeter Verdacht auf kardiale Amyloidose und eine weitere Abklärung an einem spezialisierten Zentrum ist indiziert.	

(Sokolow-Index < 1,9 mV). Daneben gibt es zahlreiche weitere Hinweise, die bei einer Ventrikelwandstärke ≥ 12 mm an eine kardiale Amyloidose denken lassen sollten [12].

■ Wie die kardiale Amyloidose weiter abklären?

Die Abklärung des Verdachts auf eine kardiale Amyloidose und die Differenzierung zwischen kardialer ATTR und kardialer AL-Amyloidose erfolgt anhand einer **Knochenszintigraphie** mit einem Amyloid-affinen Tracer (in Österreich hauptsächlich Tc-99m-DPD) zur Darstellung von Amyloidablagerungen in der Herzregion und mittels **Laboranalysen** zum Nachweis von freien Leichtketten im Serum und im Harn.

Die Differenzierung zwischen den beiden häufigsten kardialen Amyloidoseformen ist entscheidend, da sie sich hinsichtlich Prognose und Therapie maßgeblich unterscheiden. In Abhängigkeit von (positiven) Befunden ergeben sich vier Konstellationen:

- Bei **hochgradiger Amyloidanreicherung** im Herzbereich (Perugini-Grad 2 oder 3) und **negativer Leichtkettenanalyse** kann die Diagnose kardiale ATTR-Amyloidose nicht-invasiv gestellt werden. Es folgt nur noch eine genetische Testung zur Unterscheidung zwischen ATTRwt und ATTRv.
- Bei **geringer Amyloidanreicherung** im Herzbereich (Perugini-Grad 1) und **negativer Leichtkettenanalyse** ist für die Diagnose kardiale ATTR-Amyloidose der histologische Nachweis einer Ablagerung von ATTR-Amyloid im Herzmuskel erforderlich.
- Bei **negativer Knochenszintigraphie** und **positiver Leichtkettenanalyse** ist für die Diagnose kardiale AL-Amyloidose im Herzmuskel der histologische Nachweis der Leichtkettenablagerung erforderlich.
- Bei **positiver Knochenszintigraphie** und **positiver Leichtkettenanalyse** muss der Amyloidose-Subtyp histologisch durch eine Herzmuskelbiopsie verifiziert werden.

Fallstricke der Abklärung mit Knochenszintigraphie

Die Abklärung eines Amyloidose-Verdachts erfordert immer eine planare Knochenszintigraphie und eine SPECT/

CT (Single Photon Emission Computed Tomography plus Computertomographie). Denn nur mit SPECT/CT kann zuverlässig geklärt werden, ob tatsächlich Amyloid im Bereich des Myokards abgelagert ist und dass es sich nicht um ein Tracer-Signal aus dem Blutpool handelt [13]. Unterbleibt die SPECT/CT, kann ein falsch positiver Befund eine nicht-indizierte Therapie nach sich ziehen.

In seltenen Fällen kann bei positivem Befund der Knochenszintigraphie eine AL-Amyloidose vorliegen. Meist ist die Amyloidanreicherung in einem solchen Fall gering (Perugini 1), kann aber in Einzelfällen auch Perugini-Grad 2/3 erreichen [14]. Beim vorliegendem Amyloidose-Verdacht und einer positiven Leichtkettenanalyse ist daher unabhängig vom Befund der Knochenszintigraphie eine Biopsie erforderlich. Äußerst selten zeichnen eine Rippenfraktur, ein sehr rezenter Myokardinfarkt (3–5 Tage post) und Ablagerungen von ApoA1 und ApoA4 in der Knochenszintigraphie.

Umgekehrt schließt der fehlende Nachweis einer myokardialen Amyloidablagerung eine ATTR-Amyloidose nicht vollständig aus. Denn bei sehr seltenen Formen einer hereditären kardialen ATTR-Amyloidose (Val30Met, Phe64Leu) ist die Amyloidablagerung in der Knochenszintigraphie nicht nachweisbar. Dies sollte bedacht werden, wenn die Klinik und die Befunde der übrigen Bildgebung klar für das Vorliegen einer kardialen Amyloidose sprechen.

Fallstricke der hämatologischen Aufarbeitung/Leichtkettenanalyse

Um pathologische Leichtketten nachzuweisen, reicht die Detektion einer Klonalität in der Serum-/Urin-Protein-Elektrophorese (SPEP/UPEP) nicht aus. Es ist immer auch eine Immunfixation aus Serum und Harn in Kombination mit der Bestimmung der „free light chain ratio“ (FLC-Ratio; Verhältnis von κ -Leichtketten zu λ -Leichtketten) erforderlich [15]. Zu beachten ist, dass bei Verwendung bestimmter Assays wie Freelite [14] der Normalwert der FLC-Ratio von der Nierenfunktion abhängt. Denn die FLC-Ratio ist das Resultat der Leichtkettenproduktion im Knochenmark (hier werden mehr κ -Leichtketten produziert als λ -Leichtketten) und der Leichtkettenelimination über die Nieren

(es werden deutlich mehr κ -Leichtketten ausgeschieden als λ -Leichtketten). Sinkt die Nierenfunktion, dann steigt die κ : λ -Ratio im Blut, da zunehmend weniger κ -Leichtketten ausgeschieden als gebildet werden. Entsprechend gelten in Abhängigkeit von der eGFR unterschiedliche FLC-Ratio-Normalwerte (eGFR > 60 ml/min: 0,26–1,65; eGFR 40–60 ml/min: 0,50–2,00; eGFR < 40 ml/min: 0,7–2,25) [16]. Beim Assay N Latex FLC sind keine Nieren-abhängigen Normalwerte zu beachten [14].

Bei einem pathologischen Befund einer SPEP/UPEP und/oder einer pathologischen FLC-Ratio sollte bei gegebenem Verdacht eine Organbiopsie erfolgen [15].

Nur wenn keine dieser Untersuchungen ein pathologisches Ergebnis bringt, kann das Vorliegen einer AL mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Oft ist die enge Zusammenarbeit von Kardiologen und Hämatologen erforderlich, um die komplexen Situationen richtig zu interpretieren.

■ Wie die duale Pathologie therapieren?

Konventionelle Herzinsuffizienztherapeutika sind nach derzeitigem Wissensstand bei kardialer Amyloidose wenig wirksam bis unwirksam.

Schwere Aortenstenose und kardiale Amyloidose

Therapie der Klappe

In den vergangenen Jahren haben sich die Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit schwerer Aortenstenose und kardialer Amyloidose bezüglich des Klappenersatzes grundlegend geändert. Noch vor wenigen Jahren ging man davon aus, dass diese Patienten nicht von einem Klappenersatz profitieren würden. Heute weiß man, dass das Gegenteil der Fall ist. Der Klappenersatz verbessert die Prognose von Patienten mit dualer Pathologie gegenüber einer reinen medikamentösen Therapie ganz wesentlich [7]. Daher sollte ihnen der Klappenersatz nicht vorenthalten werden [17, 18]. Aufgrund des meist hohen Alters der Patienten und der zu erwartenden hohen Komplikationsraten wird in aller Regel der Klappenersatz mit TAVI bevorzugt.

Amyloidtherapie

Eine AL-Amyloidose erfordert aufgrund der schlechten assoziierten Prognose eine entsprechende AL-spezifische Therapie.

Nicht restlos geklärt ist der Nutzen einer Amyloidtherapie bei Patienten mit Aortenstenose und kardialer ATTR-Amyloidose. Patienten mit ATTR-Amyloidose profitieren nachweislich von einer Therapie mit Tafamidis (ATTR-ACT-Studie und Langzeitdaten) [19, 20]. Im Rahmen des ESC-Kongresses 2023 wurden erste Ergebnisse der ATTRIBUTE-Studie präsentiert, die für einen Nutzen von Acetaminophen (AG10) für Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose sprechen [21]. Beide Studien lassen jedoch keinen unmittelbaren Rückschluss auf die Wirksamkeit der beiden TTR-Tetramer-Stabilisatoren bei Patienten mit Klappenerkrankungen zu, da diese Patienten aus den beiden Studien ausgeschlossen waren.

Der derzeitige Wissensstand beschränkt sich auf die Analyse von Surrogatwerten. Nach TAVI bleibt der Zustand von Patienten mit Amyloidose und Aortenstenose deutlich schlechter als von Patienten mit alleiniger schwerer Aortenstenose. Sie haben eine höhere residuelle Beschwerdelast, weisen im Durchschnitt höhere NT-proBNP-Werte auf und es kommt bei ihnen zu keinem Rückgang der linksventrikulären Masse [22]. Diese Beobachtungen lassen auf einen potentiellen Nutzen der Therapie der Amyloidkomponente schließen.

Daten zur spezifischen medikamentösen Therapie der dualen Pathologie Aortenstenose und kardiale Amyloidose sollen nun in einem **großen transkontinentalen Register** unter Beteiligung von u. a. Großbritannien, USA und Österreich gesammelt werden (NCT06129331). Alle Ärzte, die Patienten mit dieser dualen Pathologie betreuen, werden gebeten, diese an die Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Wien zu überweisen. Ihr Einschluss in das Register ist von großer Bedeutung.

Mitralklappeninsuffizienz und kardiale Amyloidose

Therapie der Klappe

Bei Patienten mit kardialer Amyloidose ist ein Mitralklappen-Clipping technisch möglich. Bedenken, der Clip würde nicht

halten oder es könnte zu Dislokationen kommen, haben sich als unbegründet erwiesen. Ob ein Mitralklappen-Clipping die Lebensqualität und die Prognose der Patienten mit dualer Pathologie von ATTR-Amyloidose und signifikanter Mitralklappeninsuffizienz verbessert, ist allerdings noch ungeklärt. Diese Frage soll die **MILLENNIAL-Studie** (NCT06075823) beantworten. Auch hier erfolgt die Bitte, entsprechende Patienten an das AKH Wien zu überweisen.

Gezeigt wurde, dass das Outcome von Patienten mit dieser dualen Pathologie nach einem Edge-to-Edge-Repair schlechter war als bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz ohne begleitende Amyloidose [8].

Amyloidtherapie

Dass die Amyloidablagerung *per se* ein Treiber der Klappenpathologie ist, spricht klar für eine Amyloid-spezifische Therapie sowohl der ATTR- als auch der AL-Amyloidose.

■ Wie soll die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachrichtungen aussehen?

Voraussetzung für die bestmögliche Betreuung von Patienten mit kardialer Amyloidose ist die Zusammenarbeit von Zuweisern, Herzinsuffizienzspezialisten und Interventionisten. In Österreich hat das Bewusstsein von niedergelassenen Kardiologen und Allgemeininternisten für die Erkrankung in den vergangenen Jahren sehr stark zugenommen. Oft erfolgt im niedergelassenen Bereich bereits die komplette Abklärung inklusive der so wichtigen Leichtkettenanalyse ungeachtet des Ergebnisses der Knochenszintigraphie. Das zeigt, dass die „Red Flags“ der kardialen Amyloidose vielfach erkannt werden. Es ist sinnvoll, die Patienten an einem spezialisierten Zentrum weiterzubetreuen, um ihnen die gesamte Palette der therapeutischen Möglichkeiten anbieten zu können.

Literatur:

1. Donnelly JP et al. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017; 84: 12–26.
2. Chacko L, et al. Progression of echocardiographic parameters and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1700–12.
3. Ioannou A et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. *Circulation* 2022; 146: 1657–70.
4. Ravichandran S, et al. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 1567–8.

5. Nitsche C, et al. Prevalence and outcomes of cardiac amyloidosis in all-comer referrals for bone scintigraphy. *J Nucl Med* 2022; 63: 1906–11.
6. Aimo A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 2342–51.
7. Nitsche C, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 128–39.
8. Donà C, et al. Unveiling cardiac amyloidosis, its characteristics and outcomes among patients with mitral regurgitation undergoing transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 1748–58.
9. Vahanian A, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022; 43: 561–632.
10. Rosenblum H, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 250–8.
11. Nitsche C, et al. Double trouble: severe aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 705–7.
12. Arbelo E, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503–626.
13. Hanna M, et al. Cardiac scintigraphy with Technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2851–62.
14. Gillmore JD, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404–12.
15. Kittleson MM, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1835–78.
16. Witteles RM, et al. Avoiding catastrophe. Understanding free light chain testing in the evaluation of ATTR amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2021; 14: e008225.
17. Aortic Stenosis & Amyloidosis Registry. <https://www.as-amyloidosis.net>. Zuletzt gesehen: 04.12.2023.
18. Kittleson MM, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC* 2023; 81: 1076–126.
19. Elliott P, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e008193.
20. Dmy T, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 277–85.
21. Gillmore JD. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. Results of the ATTRIBUTE-CM Trial. ESC 2023, Präsentation am 27.08.2023; <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/08/24/02/29/attribute-cm>. Zuletzt gesehen: 11.01.2024.
22. Nitsche C, et al. Reverse remodeling following valve replacement in coexisting aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15: e014115.

Korrespondenzadresse:

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

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

Cangrelor (Kengrexal®): Wichtige Option bei kritischen KHK-Patienten

S. Fisch

„Wir alle kennen die Optionen, die uns zur Thrombozytenaggregationshemmung und zur Antikoagulation im Katheterlabor zur Verfügung stehen“, leitete **Univ.-Prof. Dr. Guy Friedrich** (Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Meduni Innsbruck) seinen Vortrag zum österreichischen Cangrelor-Register im Rahmen der 5. Herzkreislaufage Graz* ein. „Die orale Gabe führt allerdings mitunter zu Problemen – dann nämlich, wenn die Substanz im Magen nicht oder nicht ausreichend resorbiert wird“, so Prof. Friedrich. „Dies kann – neben der fehlenden Wirkung und aller Komplikationen – etwa auch zu Magenproblemen während der Intervention im Katheterlabor führen.“ Weiters führte er aus: „In solchen Fällen, das wurde in mehreren Studien nachgewiesen, ist die i.v.-Gabe von Cangrelor das Mittel der Wahl, weil es einen sehr raschen Onset hat“, erläuterte Prof. Friedrich.

Dies gilt für Patientinnen und Patienten die P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor-naïv sind, aber auch für all jene, für die die orale Verabreichung aus den verschiedensten Gründen nicht in Frage kommt. Dazu zählen:

- intubierte Patienten,
- erbrechende Patienten,
- nach Morphingabe,
- bei verzögerter biologischer Verfügbarkeit,
- Patienten im kardiogenen Schock,
- tief sedierte Patienten und
- bei therapeutischer Hypothermie.

Die 2023-ESC-„Guidelines for the management of acute coronary syndromes“ weisen Cangrelor eine Klasse-IIb- und Level-A-Evidenz zu. Im Wortlaut: „Bei P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor-naïven Patienten, die sich einer PCI unterziehen müssen, kann Cangrelor in Erwägung gezogen werden“ [1].

Um zu detektieren, welche Patienten unter welchen Umständen Cangrelor erhalten (sollen), wurde unter Feder-

führung von Prof. Guy Friedrich das österreichische ARECA-Register ins Leben gerufen (Austrian Registry for Cangrelor). „Damit wollen wir herausfinden, aus welchen Gründen Cangrelor wann und warum in den einzelnen österreichischen Zentren eingesetzt wird.“ Ziel des Registers ist die Sammlung der Daten von rund 2000 Patienten. Mit einer Publikation des Registers rechnet Prof. Friedrich im Laufe von 2024.

Mit Fallbeispielen, die der Fragestellung „unter welchen Umständen wird Cangrelor eingesetzt“ nachgingen, untermauerte **Prim. PD Dr. Hannes Alber** (Vorstand Abt. für Innere Medizin und Kardiologie/Klinikum Klagenfurt) im zweiten Vortrag die Ausführungen Friedrichs: „Bei einem 72-jährigen Patienten mit Mehrgefäßerkrankung, der einer Bypassoperation ablehnend gegenüberstand, finden sich die klassischen Voraussetzungen für die Gabe von Cangrelor vor der ad hoc-Intervention im Katheterlabor.“ Wenn mehrere Läsionen gleichzeitig behandelt werden sollen, ist die adäquate P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibition Grundvoraussetzung. Der Patient erhielt Cangrelor im Bolus, nachfolgend eine Infusion. „Dem Patienten wurden Stents mit einer Gesamtlänge von 120 mm eingesetzt, wodurch er funktionell in einer Sitzung komplett revaskularisiert werden konnte“, so Prim. Alber weiter. Wichtig: Die Cangrelor-Infusion wird nach zwei Stunden gestoppt und der Patient auf einen oralen P2Y₁₂-Hemmer zusätzlich zu Aspirin umgestellt. „Dieser Patient kann als Paradebeispiel für den Cangrelor-Einsatz bei stabiler KHK angesehen werden“, schloss Prim. Alber den ersten Patientenbericht ab.

Im zweiten Fall kam ein Patient mit hämodynamisch instabilem NSTEMI nach einer einmaligen Defibrillation nach Kammerflimmern ins Krankenhaus. Er hatte 4000 IU Heparin, Morphin und Aspirin sowie Ticagrelor als Schmelztablette erhalten. Dazu kam eine Ampulle Amiodaron und – wegen Kreislaufinstabilität – Noradrenalin. „Der Patient war zumindest funktionell P2Y₁₂-naïv, weil

von einer noch fehlenden gastrointestinalen Aufnahme ausgegangen werden konnte. Er erhielt Cangrelor im Bolus mit anschließender Infusion und wurde einer PCI unterzogen“, berichtete Prim. Alber. Unter dem Eingriff wurde zusätzlich Ticagrelor gegeben, was angesichts der Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von Ticagrelor bereits während der Cangrelor-Infusion möglich ist. „Dies ermöglicht auch einen nahtlosen Übergang zur oralen Therapie“, so Prim. Alber.

Im dritten und abschließenden Vortrag fasste **Assoc.-Prof. Dr. Alexander Niessner, MSc** (Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Meduni Wien) die wichtigsten Ergebnisse der 2023-„ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes“ [1] zusammen. „In den neuen Guidelines wurden NSTEMI und STEMI zusammengefasst und es wurde festgehalten, dass ein Pretreatment mit P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor nicht mehr als Standard angesehen wird“, so Prof. Niessner. Der Grund dafür sind unter anderem die Ergebnisse der ATLANTIC-Studie, die keinen Vorteil eines Preloadings bei STEMI-Patienten zeigte [2]. „Allerdings – das zeigen die Guidelines 2023 ebenfalls – kann weiterhin ein Pretreatment angezeigt sein, wenn eine PCI-Strategie verfolgt wird“, erklärte Prof. Niessner. „Das bedeutet, wir müssen in Zukunft individuell für jede Patientin, jeden Patienten entscheiden, ob ein Pretreatment sinnvoll sein kann.“

Literatur:

1. Byrne RA, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2023; 44: 3720–826.
2. Montalescot G, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2014; 371: 1016–27.

Korrespondenzadresse:

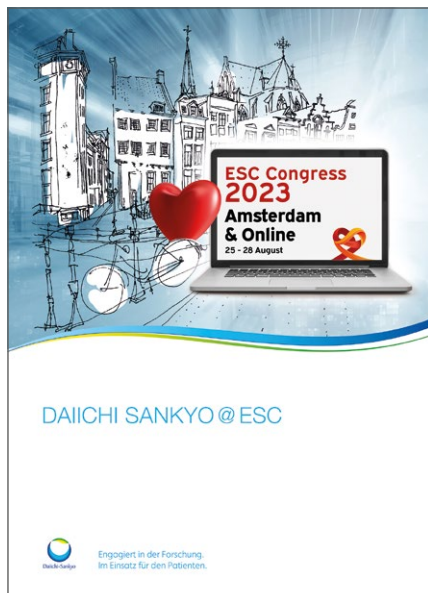
Sabine Fisch

Redaktionsbüro Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.atwww.sabinefisch.at

*Quelle: 5. Herzkreislaufage Graz, 15.–17. September 2023; Satellitensymposium Chiesi „Eine neue Ära für Cangrelor“, Freitag, 15.09.2023

4-Jahres-Follow-up-Daten untermauern die konsistente Wirksamkeit und Sicherheit der Schlaganfallprophylaxe mit Edoxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF)



Auf dem Jahreskongress 2023 der European Society of Cardiology (ESC) wurden neue Daten zu Edoxaban vorgestellt: Das globale ETNA-AF-Register umfasst Real-World-Daten von mehr als 28.000 mit Edoxaban behandelten Patienten aus separaten nicht interventionellen Studien aus Europa, Ostasien und Japan, darunter 13.980 Patienten aus 852 europäischen Zentren (**ETNA-AF Europe**) [1].

ETNA-AF Europe überblickt ein Follow-up von vier Jahren. Die Langzeitdaten bestätigen, dass Edoxaban in der Routineversorgung ebenso wirksam und sicher ist, wie in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie ENGAGE AF-TIMI 48 [2]. In der Routineversorgung nahmen rund drei Viertel der Teil-

nehmenden die Normaldosis von 60 mg Edoxaban ein, das verbleibende Viertel die reduzierte Dosis von 30 mg. Die vierjährige Behandlung mit Edoxaban war in beiden Dosisgruppen mit einer niedrigen jährlichen Rate an Todesfällen jeglicher Ursache, ischämischen Schlaganfällen und schweren Blutungen assoziiert [3].

Eine kompakte Zusammenfassung der ESC-Satellitensymposien von Daiichi Sankyo mit den neuesten Studien-erkenntnissen gibt es als ePaper zum Nachlesen:



Literatur:

1. De Caterina R, et al. Design and rationale of the Edoxaban Treatment in routine clinical practice for patients with Atrial Fibrillation in Europe (ETNA-AF-Europe) study. J Cardiovasc Med 2019; 20: 97–104.
2. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093–104.
3. Kirchhof P, et al. Long-term effectiveness and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation: 4-year follow-up of more than 13,000 patients from the ETNA-AF-Europe study. Präsentation beim ESC-Kongress 2023.

Fachkurzinformation siehe Seite 39

Weitere Informationen:

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Europlaza, Gebäude J
A-1120 Wien, Kranichberggasse 2
<https://www.daiichi-sankyo.at/>



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

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



Meine Wahl für ältere nvVHF-Patienten



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

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

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

2024_01_CandAm®_JfK_01_01

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:** Tablettenkern: 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). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. **Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln:** Tablettenkern: 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). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. **Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Hartkapseln:** Tablettenkern: 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). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. **Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln:** Tablettenkern: 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). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. **Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln:** Tablettenkern: 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). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid. **Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln:** Tablettenkern: 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). Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), 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 – Hypophosphatämie 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 [AIIRAs]) – 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 Gileadprevir/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.**

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)-hydroxidoxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Typ-2-Diabetes mellitus. Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ 2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung. – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationstherapien, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Herzinsuffizienz:** Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz. **Chronische Niereninsuffizienz:** Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz. **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:** Dezember 2023

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

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Weichkapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Gereinigtes Wasser. Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Polysorbat 20 (E 432), Povidon (K 90), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321). Drucktinte (Opacode weiß): Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Titandioxid (E 171), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Februar 2023. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

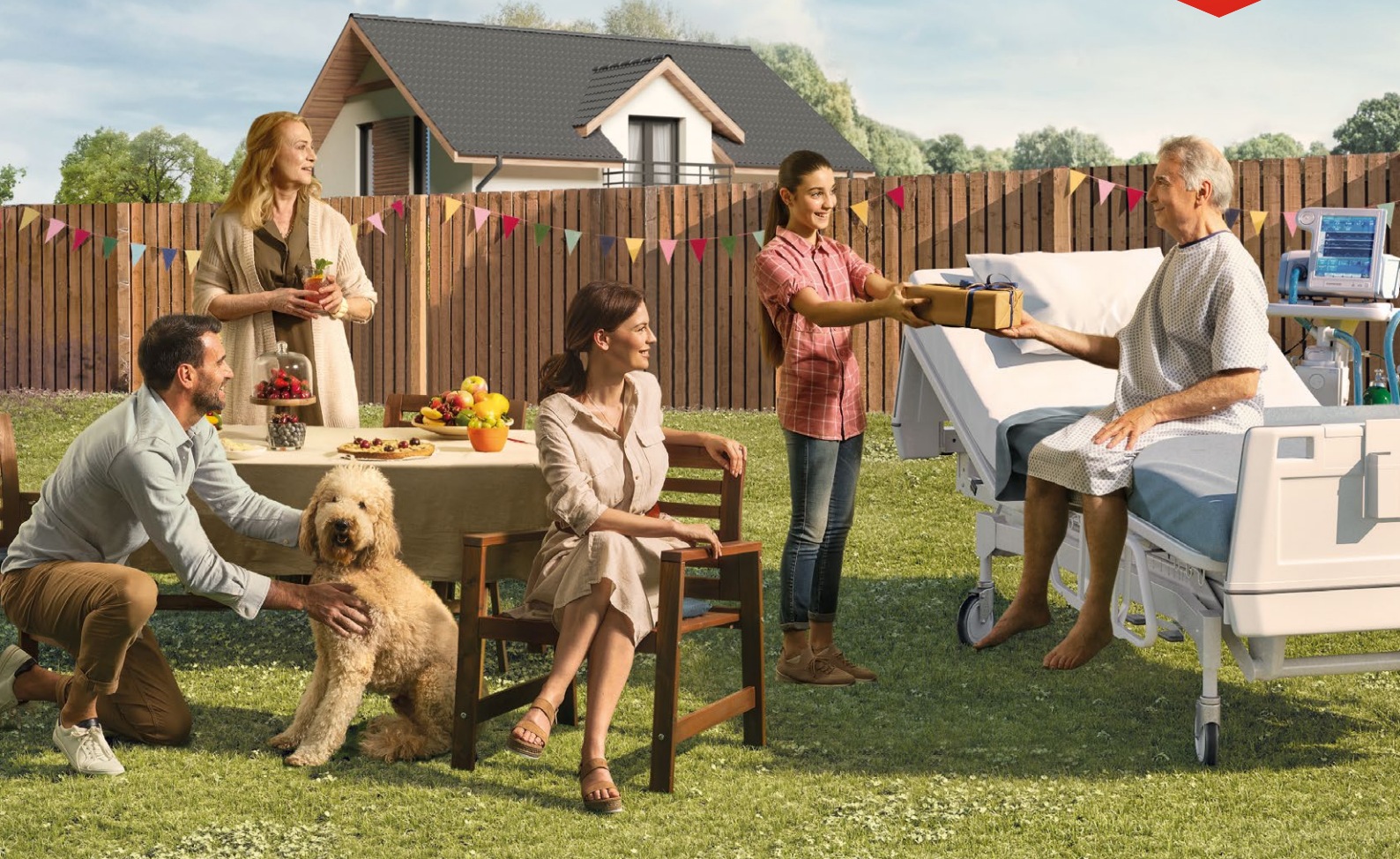
LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon (E 1202), Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463), Magnesiumstearat (E 470b). Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Carnaubawachs. *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren; ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Lixiana wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Lixiana wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** November 2023. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie* Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet; in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. *Homozygote familiäre Hypercholesterinämie* Repatha wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. *Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung* Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet; in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** März 2023. **Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

ZÄHLEN SIE AUF REPATHA® STABIL INS ZIEL⁵⁻⁷

Verhindern Sie folgenschwere kardio-
vaskuläre Ereignisse. REPATHA® unterstützt
schnell und wirksam.^{1,2}

bis zu
-75%
LDL-C²



REPATHA® senkt das kardiovaskuläre Risiko durch eine schnelle* und anhaltende LDL-C-Reduktion bei Patient:innen mit sehr hohem Risiko, wie nach einem rezenten MI, die ihr LDL-C Ziel trotz maximal verträglicher Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen.¹⁻⁵



Fachkurzinformation siehe Seite 39

*55–75 % LDL-C Reduktion ab der ersten Woche.² 1. Sabatine MS et al. N Engl J Med. 2017; 376:1713-1722. 2. Aktuelle Repatha® Fachinformation. 3. Gencer B et al. JAMA Cardiol. 2020; 5(8):952-957. 4. Giugliano RP, et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71. 5. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 111–88. 6. Gibbs JP et al. J Clin Pharmacol. 2017; 57(5):616-26. 7. O'Donoghue et al. Circulation.2022;146:1109-1119.