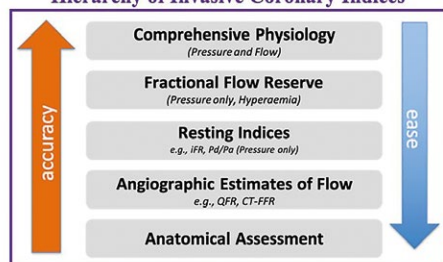


Journal für Kardiologie

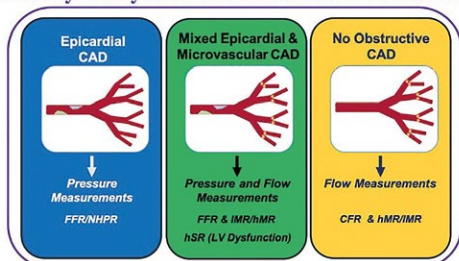
Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Hierarchy of Invasive Coronary Indices



Coronary Artery Disease Substrate and Invasive Indices



Ergometrie 2023 – Ein Update zum Stellenwert in der kardiovaskulären Medizin inklusive Grundlagen für die arbeitsmedizinische Praxis

R. Berent, D. Niederseer, T. Baldinger, W. Leiss, J. Auer

Ersetzen funktionelle Untersuchungen während der Koronarangiographie den Ischämienachweis?

L. Gamillscheg, M. Frick

Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren: Icosapent-ethyl in interdisziplinärer Betrachtung

A. L. Burger, D. Bonderman, H. Brath, G. Delle-Karth, S. Greisenegger, C. Hengstenberg, O. Schlager, H. Sourij, A. Zirlik, K. Huber

RUBRIKEN

EKG-Beispiel

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik



ACVC

Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds

Indexed in EMBASE

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



www.kup.at/kardiologie

Ranolazin Genericon®

Referenzpräparat Ranexa®



GENERICON

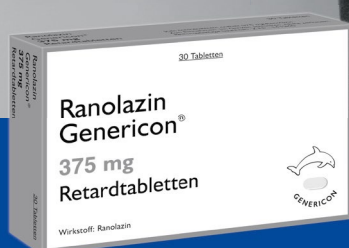
Entspannung für mein Herz

Qualität & Service

aus Österreich



NEU in der
GRÜNEN BOX



45 Brief des Herausgebers

K. Huber

ESC-Editorial

46 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes

S. D. Saravia, J. Choi, C. N. Matthews, S. Farhan

49 Ergometrie 2023 – Ein Update zum Stellenwert in der kardiovaskulären Medizin inklusive Grundlagen für die arbeitsmedizinische Praxis

R. Berent, D. Niederseer, T. Baldinger, W. Leiss, J. Auer

58 Ersetzen funktionelle Untersuchungen während der Koronarangiographie den Ischämienachweis?

L. Gamillscheg, M. Frick

64 Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren: Icosapent-ethyl in interdisziplinärer Betrachtung

A. L. Burger, D. Bonderman, H. Brath, G. Delle-Karth, S. Greisenegger, C. Hengstenberg, O. Schlager, H. Sourij, A. Zirlik, K. Huber

Rubriken

EKG-Beispiel

68 Akuter Hauptstammverschluss

N. Redl, F. Glaser

Aktuelles

72 Aortenstenose und kardiale Amyloidose Teil 1: Epidemiologie, Prävalenz, Symptomatik

C. Nitsche

74 Komplexe Intervention des linken Hauptstammes mit 2-Stent-Strategie und einem DCB über einen schleusenlosen transradialen Zugang

M. Stöckl

78 Pharma-News

83 Medizintechnik

84 Hinweise für Autoren

85 Impressum

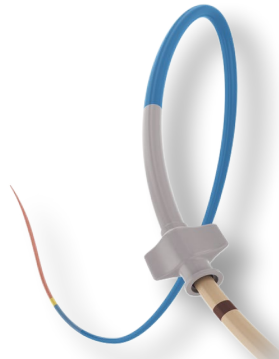
Titelbild: Hierarchie der Koronarphysiologischen Indizes. Was messe ich wann? Aus [1]. Creative Commons Lizenz, CC BY-NC 4.0. Aus L. Gamillscheg, M. Frick, Ersetzen funktionelle Untersuchungen während der Koronarangiographie den Ischämienachweis? Abb. 1, S. 59.

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.

#RespectTheRadial



RAIN Sheath™
Thin-walled Introducer



RAILWAY™
System



ZEPHYR™
Vascular Compression Device

Designed to minimize radial artery trauma



RADIAL ³⁶⁰™ by **Cordis**™



2797



2460

For Healthcare Professionals Only.
Important information: Prior to use, refer to the instructions for use supplied with this device for indications, contraindications, side effects, suggested procedure, warnings and precautions.
As part of its continuous product development policy, Cordis reserves the right to change product specifications without prior notification.
Please contact your Cordis representative for additional product availability information. ZEPHYR Band is manufactured by Advanced Vascular Dynamics and distributed by Cordis.
CORDIS, Cordis LOGO, RAIN Sheath, RADIAL360 LOGO and RAILWAY are trademarks of Cordis and may be registered in the US and/or in other countries. All other marks are the property of their respective owners.
© 2023 Cordis. All Rights Reserved. 100628091 04/2023

Herausgeber/ Chief Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Sigmund Freud Privatuniversität 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

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die vorliegende Ausgabe des JOURNALES widmet sich mehreren klinisch bedeutsamen, aber durchaus unterschiedlichen Themen: wir haben die Arbeitsgruppe von **S. Farhan** in New York ersucht, zu den 2023 ESC-Guidelines bei Diabetikern ein Editorial aus Sicht der USA zu verfassen; das in den letzten Jahren am meisten beachtete Manuskript zur Ergometrie hat eine Ergänzung 2023 für die arbeitsmedizinische Praxis bekommen (**R. Berent und Co-Autoren**); funktionelle Untersuchungen während der Koronarangiographie gewinnen immer mehr an Bedeutung für die klinische Praxis (**M. Gamillscheg und M. Frick**); und die wichtige Senkung des kardiovaskulären Restrisikos mit Omega-3-Fettsäuren wurde interdisziplinär betrachtet (**A. L. Burger und Co-Autoren**).

Fallbeispiele und das Thema einer Koinzidenz von Aortenstenose und Amyloidose runden den für Sie hoffentlich interessanten und lehrreichen Inhalt der Ausgabe 3–4, 2024 ab.

Mit freundlichen Grüßen, Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Offizielles Partnerjournal der ÖKG

Member of the ESC-Editor's Club

In Kooperation mit der ACVC

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes

S. D. Saravia¹, J. Choi¹, C. N. Matthews¹, S. Farhan²

¹Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; ²Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

People with diabetes face a notable risk of various cardiovascular issues, such as atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), heart failure, arrhythmias, cerebrovascular disease and peripheral artery disease. When combined with the heightened risks of chronic kidney disease (CKD), diabetic patients are at a substantial risk of severe cardiovascular outcomes [1]. Consequently, there is a substantial interest in preventing and managing cardiovascular complications, especially among those with diabetes. Recent years have seen significant progress in therapies that significantly enhance cardiovascular outcomes, including the introduction of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors [2, 3] and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [4, 5].

Traditionally, ASCVD risk assessment has relied on a risk score employing pooled cohort equations, suitable for those aged 40 to 80 [6]. Yet, this score falls short in accurately predicting ASCVD risk for individuals with type II Diabetes.

The 2023 ESC Guidelines introduce the SCORE2-diabetes, a novel scoring system tailored for diabetes patients. It includes unique variables like HbA_{1c}, eGFR, and age of diabetes onset [1]. The guidelines emphasize identifying target organ damage (TOD), such as microalbuminuria, eGFR < 45 mL/min/1.73 m², and retinopathy. This information enables the categorization of diabetic patients into four CV risk levels: very high, high, moderate, and low, integrating both traditional TOD parameters and the new SCORE2-diabetes.

The new guidelines incorporate a comprehensive section on weight loss recommendations, encompassing the Mediterranean diet, exercise, GLP-1 receptor agonists, and bariatric surgery. They recommend weight loss of at least 5% to improve glycemic control, lipid levels, and bloodpressure. Maintaining tight glycemic control with an HbA_{1c} level below 7% is recommended to reduce the risk of microvascular complications and long-term CAD [7, 8]. However, the guidelines caution against assuming lower HbA_{1c} is always better, citing findings from previous observational studies [9, 10].

A new approach recommends tailoring hypoglycemic drug strategies based on ASCVD risk, categorized into three groups. For those at low or moderate CV risk (no ASCVD or severe TOD, SCORE2-diabetes < 10%), metformin is recommended. High or very high CV risk patients with no ASCVD or severe TOD (SCORE2-diabetes > 10%) may benefit from metformin, SGLT-2 inhibitors, or GLP-1 RA. The third category, very high CV risk with ASCVD, recommends SGLT-2 inhibitors and/or GLP-1 receptor antagonists irrespective of HbA_{1c} or concurrent glucose-lowering medication.

Regarding additional glucose control in diabetic patients, a classification based on CV risk safety and benefit profiles identifies three categories of agents. The first includes agents with suggested CV benefits, where metformin receives a Class IIa recommendation, and pioglitazone is a Class IIb recommendation. The second category consists of agents with proven CV safety, encompassing DPP-4 inhibitors, glimepiride, insulin glargine or degludec, and GLP-1s. The third category, agents without proven CV safety evaluations, involves short-acting insulins and other sulfonylureas.

For managing lipids in diabetic patients, goals are set based on CV categories, using the novel SCORE2-Diabetes for assessment and stratification [11]. Very high-risk patients (ASCVD, TOD, or SCORE2-diabetes > 20%) aim for LDL-C < 55 mg/dL, high-risk patients (SCORE2-diabetes 10–20%) target < 70 mg/dL, and moderate-risk patients (SCORE2-diabetes 5–10%) aim for < 100 mg/dL. There is no clear evidence of treatment benefits for low-risk patients (SCORE2-diabetes < 5%). Statins remain the primary choice for LDL-C control due to their proven efficacy in preventing cardiovascular events and mortality [12]. Consideration of other non-statin medications like ezetimibe, PSK9 inhibitors, and fibrates is appropriate.

The new guidelines also address blood pressure management, antithrombotic therapy, arrhythmias in diabetic patients, and aortic and peripheral arterial diseases in diabetes, with recommendations largely aligning with previous guidelines.

In conclusion, the 2023 ESC Guidelines present a paradigm shift in the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. The integration of novel tools like SCORE2-diabetes for risk assessment and the tailored approach to hypoglycemic drug strategies reflect a commitment to precision medicine. The emphasis on weight loss, glycemic control, and lipid management further underscores the holistic care needed for individuals with diabetes to mitigate cardiovascular risks. As these guidelines navigate the complexities of cardiovascular care in diabetes, they stand as a crucial roadmap for clinicians, offering evidence-based strategies that amalgamate traditional risk factors with cutting-edge advancements in therapeutic approaches. The comprehensive nature of these guidelines ensures a nuanced and patient-centered approach, aligning with the evolving landscape of cardiovascular health in diabetes. We are looking forward to similar holistic guidelines from the American Diabetes Association in collaboration with the American College of Cardiology/American Heart Association to close the gap in the care of patients with diabetes at risk or with overt cardiovascular disease.

References

- Marx N, Federici M, Schutt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44: 4043–140.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–9.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 148–58.
- Marx N, Husain M, Lehrke M, et al. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Circulation* 2022; 146: 1882–94.
- Del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 4020492.
- Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1635–41.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419–30.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuith S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
- Control G, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–98.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481–9.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015; 132: 691–718.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.

Correspondence:

Serdar Farhan, MD

Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute,

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

1 Gustave L. Levay Pl

New York, NY 10029, USA

e-mail: Serdar.farhan@mountsinai.org

MACHEN SIE SCHUTZ ZU IHRER SUPERPOWER

Jardiance® – 3-fach wirksam

für Ihre Patient:innen mit:¹

Typ-2-Diabetes

Chronischer
HerzinsuffizienzChronischer
Niereninsuffizienz

NEU

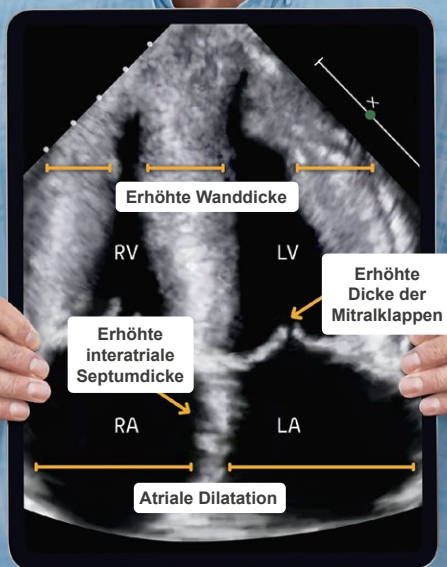
mit 1. April 2024

Einzigartige Erstattung
jetzt auch für chronische Niereninsuffizienz²

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.

Ergometrie 2023 – Ein Update zum Stellenwert in der kardiovaskulären Medizin inklusive Grundlagen für die arbeitsmedizinische Praxis*

R. Berent¹, D. Niederseer^{2,3,4}, T. Baldinger⁵, W. Leiss⁶, J. Auer⁷

Kurzfassung: Die Ergometrie stellt trotz der Verfügbarkeit alternativer Belastungsuntersuchungen mit bildgebenden Verfahren ein weiterhin wichtiges nicht-invasives diagnostisches Standardverfahren in der Kardiologie dar. Basiskenntnisse zu physiologischen und leistungsdiagnostischen Grundlagen sind für die richtige Anwendung der Methode und die Interpretation der Ergebnisse essentiell.

Die Ergometrie wird nicht nur für die Ischämiediagnostik und Risikoabschätzung bei koronarer Herzkrankung und in der Arbeitsmedizin bei Eignungs- und Folgeuntersuchungen eingesetzt, sondern ist auch ein entscheidendes diagnostisches Instrument in der Therapieplanung einer Vielzahl weiterer kardialer Erkrankungen. Zudem wird die

Ergometrie auch zur Trainingsplanung in der kardiovaskulären und pulmonalen Rehabilitation eingesetzt.

Schlüsselwörter: Ergometrie, Arbeitsmedizin, Ischämie, Risikoeinschätzung, Trainingsplanung

Abstract: Ergometry 2023 – an update on the importance in cardiovascular medicine including basics for occupational medicine practice.

Despite the availability of alternative stress tests with imaging procedures, exercise testing continues to be important non-invasive standard diagnostic procedure. Basic knowledge of physiology and stress

testing are essential for accurate performance and appropriate interpretation of test results.

Exercise testing is not only used for detection of ischemia and risk assessment in patients with coronary heart disease but may add important information in occupational medicine for aptitude and follow-up examinations. Additionally, exercise testing is a crucial diagnostic and prognostic tool in a variety of other cardiac conditions and diseases. Finally, exercise testing is frequently used to guide training schedules in cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *J Kardiol* 2024; 31 (3–4): 49–56.

Key words: exercise testing, occupational medicine, ischemia, risk assessment, training schedule

Fact-Box/Take-Home-Messages

1. In der Arbeitsmedizin liegt der Schwerpunkt oftmals auf der Eignungstestung durch Prüfung der kardio-pulmonalen Fitness und Ausschluss des Vorliegens von Krankheiten mittels Ergometrie und weniger auf der Diagnostik von Erkrankungen.
2. Die Ergometrie zur Eignungstestung erfolgt u. a. beim Arbeiten mit schweren Atemschutzgeräten, unter Belastung durch Hitze, in Bereichen mit herabgesetzter Sauerstoffkonzentration, Berufstauchen, in Druckluft oder ggf. bei Exposition mit speziellen Chemikalien.
3. Die rechtliche Grundlage in Österreich ist zu einem großen Teil im ArbeitnehmerInnenschutzgesetz (ASchG) und der Verordnung für die Gesundheitsüberwachung am Arbeitsplatz (VGÜ) festgelegt.
4. Die Fahrradergometrie spiegelt nicht die realen Belastungen am Arbeitsplatz wider.
5. Die Ergometrie sollte im ausgeruhten Zustand stattfinden und regelmäßig eingenommene Medikamente unverändert konsumiert werden.
6. Auch in der modernen Kardiologie ist die Ergometrie eine sinnvolle und wichtige Untersuchung, wenngleich sie nicht mehr als primäre Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit empfohlen wird.
7. Bei der Durchführung der Ergometrie ist die Berücksichtigung und Kenntnis von Indikationen, Kontraindikation, Einflussfaktoren, Abbruchkriterien und Interpretation wichtig.
8. Die objektive Bestimmung der Leistungsfähigkeit sowie die Erhebung von Daten für die Trainingssteuerung z. B. in der Rehabilitation und Trainingstherapie sind Alleinstellungsmerkmale der Ergometrie.
9. Die Wahl des richtigen Belastungsprotokolls (Stufen- vs. Rampenprotokoll) sowie die Belastungsmodalität (Fahrrad vs. Laufband) zum Erreichen einer Belastungsdauer von 8–12 Minuten ist für die Interpretation der Ergometrie von zentraler Bedeutung.

■ Einleitung

Die ergometrische Belastungsuntersuchung gehört als nicht-invasive Untersuchungsmethode zu den häufigen und bewähr-

ten Verfahren für Diagnostik, Therapiekontrolle, Prognose und Beurteilung von Leistungsfähigkeit, Belastbarkeit und Beanspruchung in Arbeits- und Sportmedizin, Pneumologie und Kardiologie. Sie gibt Grundlagen zur Trainingsberatung für Gesunde, Sportler und Patienten. Die Bestimmung der maximalen Belastbarkeit („maximal exercise capacity“) ist für Gesunde und Patienten ein wichtiger Parameter zur Prognoseabschätzung von Morbidität und Mortalität.

Sonderbereich Arbeitsmedizin

Anders als im Bereich der Kardiologie liegt in der Arbeitsmedizin der Fokus oftmals nicht auf der Diagnosestellung einer Erkrankung, sondern es steht die Testung der Eignung für bestimmte Arbeitsplätze im Vordergrund. Hierbei soll zum einen die körperliche Fitness geprüft werden, zum anderen ein

Eingelangt am 10.08.2023; angenommen nach Revision am 21.09.2023; Pre-Publishing Online am 14.12.2023

Aus der ¹HerzReha Bad Ischl; der ²Hochgebirgsklinik Davos, dem ³Christine-Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Medicine Campus Davos, dem ⁴Center for Translation and Molecular Cardiology (CTEC), Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Schweiz; dem ⁵Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck; dem ⁶Bundesministerium für Arbeit und Wirtschaft und der ⁷Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin, A. ö. KH St. Josef Braunau

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

*Überarbeitete, erweiterte und um arbeitsmedizinische Aspekte ergänzte Fassung der „Praxisleitlinien Ergometrie und Spiroergometrie“, *J Kardiol* 1–2/2022 [1].

möglichst sicherer Ausschluss von Gefährdungspotential wegen relevanter Erkrankungen des kardiovaskulären und/oder pulmonalen Systems erfolgen. Zeigen sich während der Anamnese oder Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen von Erkrankungen, müssen entsprechende Maßnahmen, welche von der Anpassung des Arbeitsplatzes bis hin zur weiterführenden fachärztlichen Abklärung oder der Bescheinigung einer Nicht-Eignung reichen, evaluiert werden.

Eine besondere Rolle spielt die Überprüfung der Eignung für bestimmte Berufsgruppen, die am Arbeitsplatz besonderen Belastungen ausgesetzt sind. Arbeitsplätze, die mit einer hohen Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems einhergehen, sind beispielsweise solche, wo Atemschutzgeräte verwendet werden, beim Berufstauchen, in Druckluft oder dort, wo unter Einwirkung von durch den Organismus besonders belastender Hitze gearbeitet wird. Auch bei Arbeiten in Bereichen mit herabgesetzter Sauerstoffkonzentration, wie sie zum Beispiel in einigen EDV-Serverräumen oder Lagerstätten angetroffen werden kann, ist eine Überprüfung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und der Ausschluss von Erkrankungen, die eine Gesundheitsgefährdung in diesen Bereichen darstellen würden, mittels Ergometrie sinnvoll. Ebenso kann die Durchführung einer Ergometrie indiziert sein, wenn eine Exposition mit speziellen Chemikalien vorliegt [2].

In Österreich dürfen Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer mit Tätigkeiten, bei denen die Gefahr einer Berufskrankheit besteht und bei denen einer arbeitsmedizinischen Untersuchung im Hinblick auf die spezifische, mit dieser Tätigkeit verbundene Gesundheitsgefährdung prophylaktische Bedeutung zukommt, nur beschäftigt werden, wenn vor Aufnahme der Tätigkeit eine solche Untersuchung durchgeführt wurde (Eignungsuntersuchung) und bei Fortdauer der Tätigkeit solche Untersuchungen in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt werden (Folgeuntersuchungen) (§ 49 Arbeitnehmer-Innenschutzgesetz [ASchG]). Die diesbezügliche Rechtslage wird insbesondere in der Verordnung für die Gesundheitsüberwachung am Arbeitsplatz (VGÜ) festgelegt. Andere Bereiche, in denen die Eignungstestung relevant sein kann, wie zum Beispiel für Bundesheer, Feuerwehr oder Polizei, sind rechtlich gesondert geregelt.

Üblicherweise wird in Österreich die Ergometrie auf dem stationären Fahrrad durchgeführt. In der Arbeitsmedizin gilt hier zu bedenken, dass durch eine Fahrradergometrie die Reaktion des Körpers auf die jeweils getestete Belastung auf dem Ergometer geprüft wird, und in der Regel nicht die realen Belastungen am Arbeitsplatz widerspiegelt werden [3]. So ist es beispielsweise an einem Hitze Arbeitsplatz oft die Kombination der Faktoren Arbeitsleistung, Schutzkleidung und Umgebungstemperatur, die zu einem hohen Flüssigkeitsverlust führen und zusammengefasst eine besondere Herausforderung für den Temperaturregulationsmechanismus und das Herz-Kreislaufsystem darstellen. Diese Bedingungen liegen jedoch während der Fahrradergometrie nicht vor. Eine arbeitsmedizinische Beurteilung kann deshalb nicht allein aufgrund eines Belastungstests erfolgen. Es bedarf bereits vor der Durchführung der Fahrradergometrie einer ausführlichen Arbeitsanamnese mit Ermittlung und Beurteilung der Gefahren des Arbeitsplatzes, um die Übertragbarkeit der

körperlichen Leistungsfähigkeit auf dem Ergometer auf die tatsächliche körperliche Belastung am Arbeitsplatz zu ermöglichen [4].

Da schwere körperliche Tätigkeit die Leistungsfähigkeit beeinflusst, sollte die Ergometrie in ausgeruhtem Zustand und mit einem Mindestabstand von mehreren Stunden zu schweren körperlichen Belastungen durchgeführt werden [2]. Allerdings reichen oft auch mehrere Stunden Pause zur vollständigen Erholung nicht aus, sodass idealerweise die Ergometrie am Folgetag stattfinden sollte. Belastungsuntersuchungen, die in nicht vollständig ausgeruhtem Zustand durchgeführt werden, haben Limitationen in Bezug auf eine Vergleichbarkeit zu vorherigen und nachfolgenden Ergometrien.

Um am Tag der Leistungstestung die Gegebenheiten eines normalen Arbeitstages möglichst gut wiederzugeben, soll von der Arbeitnehmerin oder dem Arbeitnehmer eine regelmäßige Medikation vor der Ergometrie im Regelfall weiter eingenommen werden [4].

■ Ergometrie (Tab. 1)

Die Ergometrie ist dosierbar, reproduzierbar und ermöglicht zusätzliche Messungen wie Elektrokardiogramm (EKG), Blutdruck und Atemgasaustausch (im Falle einer Spiroergometrie). Vor der körperlichen Belastung sind immer entsprechende Voruntersuchungen (kardiovaskulärer Kurzstatus mit Auskultation des Herzens, Ruhe-Blutdruck, Ruhe-12-Ableitungs-EKG) durchzuführen.

Tabelle 1: Die Ergometrie ist indiziert bei und hat Aussagekraft bezüglich (Auswahl): [5–9]

Diagnostik	KHK, Arrhythmien, Wirksamkeit von Vitien chronotrope Kompetenz, arterielle Hypertonie
Prognose	Nach MCI, CMP Nach Revaskularisation Antiarrhythmische Therapie Die körperliche Leistungsfähigkeit ist ein sehr starker Prädiktor für Morbidität und Mortalität auch bei Ge- sunden
Leistung	Kardiopulmonal Schrittmacherfunktion (chronotrope Funktion) ICD/CRT-Programmierung Respiratorischer Gasaustausch Muskuläre Kraft, z. B. während der Fahrradergometrie
Therapie	Antianginöse Therapie Antihypertensive Therapie Antiarrhythmische Therapie – Frequenzregulation Antibiotische Therapie Herzinsuffizienztherapie ICD/CRT-Programmierung Resynchronisationstherapie Trainingssteuerung Verlaufs kontrolle nach ACBP, PCI, Vitien, HTX, Training

KHK: koronare Herzerkrankung; MCI: Myokardinfarkt; CMP: Kardiomyopathie; ICD: implantierbarer Cardioverter/Defibrillator; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie, ACBP: aortokoronare Bypassoperation; PCI: perkutane koronare Intervention; HTX: Herztransplantation

Vortestwahrscheinlichkeit in der Ischämiediagnostik

Haupteinsatzgebiet der Ergometrie ist die Ischämiediagnostik, wobei diesbezüglich die Sensitivität bei nur 58 % und die Spezifität bei nur 62 % liegt [10–12]. Daher ist die Ergometrie erst ab einer Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) von zumindest 15 % anzuwenden [13] (vgl. Tab. 5 in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/>).

Weitere diagnostische Testverfahren werden nach Beurteilung der allgemeinen klinischen Wahrscheinlichkeit bei einer VTW von < 15 % empfohlen:

- keine weitere Diagnostik: bei unauffälligem Belastungs-EKG, wenn kein Koronarkalk im CT (Agatston-Score = 0) → verringert die Wahrscheinlichkeit einer KHK
- weitere Diagnostik empfohlen: bei Risikofaktoren für eine KHK (Dyslipidämie, Diabetes, Hypertonie, Rauchen, KHK-pos. Familienanamnese), Ruhe-EKG mit neuen Q-Zacken- oder ST-Strecken-/T-Wellenveränderungen, linksventrikuläre Dysfunktion in der Echokardiographie, auffälliges Belastungs-EKG, Koronarkalk im CT, periphere arterielle Verschlusskrankheit → erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine KHK.

■ Voruntersuchungen in Zusammenhang mit arbeitsmedizinischen Aspekten

Die Erhebung einer ausführlichen Anamnese unter Berücksichtigung arbeitsmedizinischer Aspekte ist Voraussetzung für die Durchführung einer Belastungsuntersuchung. Hierbei sind neben aktuellen Beschwerden und bekannten Erkrankungen auch Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen inkl. Familienanamnese und Raucherstatus, die Medikamentenanamnese und im Falle der Eignungstestung in der Arbeitsmedizin eine genaue Arbeitsanamnese zu erheben.

Mindestens ein kardiovaskulärer Kurzstatus mit Auskultation des Herzens ist durchzuführen. Des Weiteren ist der Ruhe-

Blutdruck zu messen sowie ein Ruhe-12-Ableitungs-EKG durchzuführen und ärztlich zu befunden.

Die Kontraindikationen sind während der Voruntersuchungen auszuschließen (Tab. 2).

Eine weiterführende kardiologische Abklärung inkl. transthorakaler Echokardiographie vor Durchführung der Belastungstestung ist insbesondere bei Verdacht auf das Vorliegen einer relevanten Erkrankung während dieser Voruntersuchungen empfohlen, um gegebenenfalls Kontraindikationen für die Untersuchung zu erkennen.

Die Belastungsuntersuchung ist gerade zur Beurteilung der klinischen Symptomatik, der Hämodynamik und der Einschätzung des Ausmaßes einer mittel- bis hochgradig wirksamen Herzklappenerkrankung mit unklaren Symptomen eine viel zu selten angewandte Untersuchungsmethode [14]. Eine Echokardiographie unter Belastung kann hier zusätzliche Informationen für die weitere Therapie liefern.

■ Methoden

Fahrradergometrie, Laufband

Belastungsuntersuchungen werden am häufigsten mittels Fahrradergometrie in sitzender oder (halb-)liegender Position durchgeführt. Alternativ zum Fahrradergometer wird meistens das Laufbandergometer eingesetzt. Bei Letzterem ist die Sauerstoffaufnahme um 10–15 % höher als bei der Fahrradergometrie.

Bedingungen

Standardisierte Bedingungen im Untersuchungsraum sind nach Möglichkeit anzustreben.

Die Raumtemperatur sollte zwischen 18–24 °C betragen und übermäßige Luftfeuchtigkeit vermieden werden. Eine Liege sollte sich in unmittelbarer Nähe (für Notfälle) befinden.

Auch die technischen Apparate sollten die entsprechenden Bedingungen erfüllen (standardisiertes Ergometer mit CE-Zeichen; EKG-Gerät mit CE-Zeichen und Schreibgeschwindigkeit 25 [od. 50] mm/sec, 12-Kanal-Registrierung, kontinuierliche Monitorüberwachung, Ausschrieb bzw. EKG-Dokumentation alle 2 Minuten).

Während der Belastung sind die fortlaufende EKG-Anzeige, Beobachtung des Probanden sowie Herzfrequenz- und Blutdrucküberwachung notwendig, um bei Komplikationen die Ergometrie frühzeitig abzubrechen.

Individuell ist für jeden Probanden von ärztlicher Seite her zu entscheiden, ob eine Ergometrie eine strikte Arztanwesenheit unmittelbar im Raum erfordert. Ein qualifizierter Arzt muss jedoch stets umgehend verfügbar sein. Ebenso ist für das Vorhandensein der Notfallausrüstung zu sorgen, wobei für die Geräte ebenso auf den technischen Standard zu achten ist (CE-Zeichen, Überprüfung und Wartung nach Herstellerempfehlung etc.). Hierzu zählen mindestens Stethoskop, Blutdruck-Messgerät, Defibrillator, Material zur Intubation und Beatmung, Sauerstoff-Flasche und Material zur Applikation,

Tabelle 2: Ergometrie – Kontraindikationen (KI). Erstellt nach [5, 14, 15].

Absolute KI	Relative KI
Akutes Koronarsyndrom	Hämodynamisch wirksame Hauptstammstenose
Symptomatische Herzrhythmusstörung mit/ohne eingeschränkte Hämodynamik	Schlecht frequenzkontrollierte Tachyarrhythmie (Ruheherzfrequenz > 110/min.)
Symptomatische hochgradige Herzklappenerkrankungen	Mittel- bis hochgradig wirksame Herzklappenerkrankungen mit unklaren Symptomen
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Ruheblutdruck systolisch > 160 mmHg
Akute Lungenembolie	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
Akute Phlebothrombose der unteren Extremität	Höhergradige AV-Blockierungen
Akute Endo-, Myo-, Perikarditis	Elektrolytstörungen
Akute Aortendissektion	Symptomatische Anämie
Akute Extremitätenischämie	Manifeste Hyperthyreose
Akute Infekte mit/ohne Fieber	Physische und/oder psychische Beeinträchtigungen (wie z. B. fortgeschrittene System- oder Demenzerkrankung)

Tabelle 3: Individuelles Protokoll

Individuell erwartete Maximalbelastung	Stufenprotokoll – Steigerung um	Computergesteuertes Rampenprotokoll	Start- und Erholungsbelastung
mind. 240 W	20 W/min	Steigerung alle 5–15 Sekunden um 1–2 W unter Berücksichtigung der Start- und der individuellen Maximalbelastung	40 W
mind. 180 W	15 W/min		30 W
mind. 150 W	12 W/min		25 W
mind. 120 W	10 W/min		20 W
max. 90 W	7 W/min		10 W
unter 70 W	5 W/min		10 W

mind.: mindestens; max.: maximal; W: Watt; min: Minute

Material zum Legen eines peripheren venösen Zugangs mit Infusionsbesteck, sowie die Medikamente, die zur Behandlung etwaiger Notfälle erforderlich sein könnten (wie etwa Adrenalin, Amiodaron, Atropin, Metoprolol, Diazepam, Furosemid, Verapamil, Nitrospray, Beta-2-Sympathomimetika als Dosieraerosol) [1].

Symptomlimitierte Ergometrie in der Arbeitsmedizin

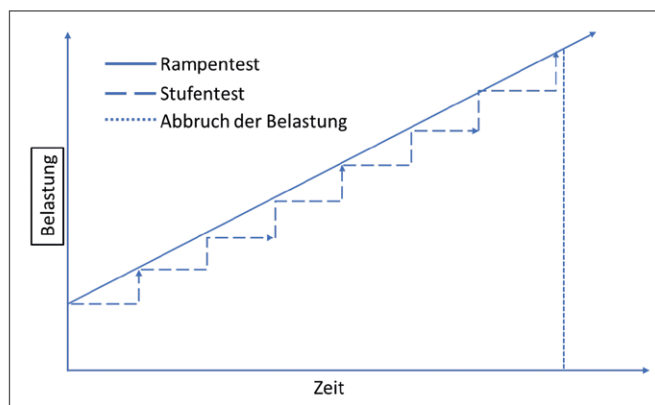
Es soll aus arbeitsmedizinischer Sicht grundsätzlich eine symptomlimitierte Ergometrie erfolgen. Dies bedeutet, dass der Proband selbst entscheidet, wann aufgrund von Erschöpfung, Schmerzen oder anderweitigen Beschwerden die Untersuchung abgebrochen wird. Die alters-, geschlechts-, gewichts- und größenabhängige Sollleistung und das Erreichen einer angestrebten altersabhängigen max. Herzfrequenz oder Wattzahl sind keine guten Belastungsendpunkte und stellen kein Kriterium für einen vorzeitigen Abbruch der Untersuchung dar, sofern keine objektiven Kriterien den vorzeitigen Abbruch der Untersuchung erzwingen. Die Leistung wird üblicherweise als Prozentsatz des Solls ausgedrückt. Eine Leistungsfähigkeit von 100 % bedeutet, dass der Belastungsumfang dem Durchschnitt (durchschnittlicher Erwartungswert) entspricht.

Protokolle (Tab. 3)

Der Belastungszeitraum soll den Erfordernissen des jeweiligen Protokolls entsprechen. Die zu erzielende maximale Belastung, die innerhalb dieses Zeitraums erreicht werden soll, muss an die individuelle Leistungsfähigkeit des Patienten angepasst werden. Belastungen von kürzerer Dauer führen nicht zu einer vollen kardiorespiratorischen Ausbelastung, Belastungen über 12 Minuten bringen keinen zusätzlichen Informationsgewinn. Sie führen lediglich durch muskuläre Erschöpfung zu einem vorzeitigen Belastungsabbruch ohne kardiorespiratorische oder symptomlimitierte Ausbelastung.

Faustformel zur Berechnung der zu erwartenden Sollleistung:
Männer: $3 \text{ W/kg Körpergewicht (KG)}$
Frauen: $2,5 \text{ W/kg KG}$
(–1 % pro Jahr > 30. Lebensjahr)

Bei der Fahrradergometrie kann entweder ein individueller Stufentest mit Anstieg in Watt jede Minute oder alle 2 Minuten oder ein individueller Rampentest, bei dem keine klar definierten Stufen mehr erkennbar sind, mit kontinuierlicher Erhöhung der Watt z. B. alle 10 Sekunden um 1–2 Watt bis zum Abbruch durchgeführt werden (Abb. 1). Das Erreichen

**Abbildung 1:** Belastungsformen bei der Fahrradergometrie. © R. Berent

einer Belastungsdauer von 8–12 Minuten setzt zur Programmierung der Rampensteigerung eine Abschätzung der erwarteten Maximalleistung des Patienten voraus. Diese Steigerung erfolgt computergesteuert. Der Nachteil ist die unzureichende Vergleichbarkeit auf den einzelnen Belastungsstufen. Rampenbelastungen können aber über Messgrößen des Gasaustausches vergleichbar werden, speziell über die O_2 -Aufnahme. Somit wird diese Belastungsform häufig als schneller Rampenanstieg zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme verwendet [1, 6].

Bei der Laufbandergometrie werden ebenfalls individuell abgestimmte Protokolle empfohlen. Dabei bieten sich Steigerungen in 1-minütigem Abstand entweder der Geschwindigkeit (z. B. 5 km/h + 0,3–0,5 km/h/min, Steigung 2 % konstant) oder der Steigung (z. B. 5 % + 2 %/min, 4 km/h konstant) an. Alternativ können standardisierte Protokolle wie das Bruce- oder das modifizierte Bruce-Protokoll verwendet werden.

■ Ischämiekaskade

Unter ischämischen Bedingungen manifestieren sich Veränderungen im Myokard zuerst durch Stoffwechselveränderungen, dann durch Änderungen der myokardialen Funktion gefolgt von EKG-Veränderungen und zuletzt durch klinische Beschwerden (Abb. 2).

■ EKG, Ischämie und ST-Streckenveränderungen [16, 17]

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

Einer besonderen Bedeutung in der Ischämiediagnostik unter Belastung kommt der Analyse der ST-Strecke im EKG zu. Als Bezugspunkt wird der J-Punkt – das ist derjenige Punkt, wo die S-Zacke in die ST-Strecke übergeht – herangezogen (Abb. 3). Je ausgeprägter ST-Streckensenkungen unter Belastung sind und je mehr Ableitungen davon betroffen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer wirksamen koronaren Herzerkrankung und umso ausgeprägter sind die Koronarveränderungen (Abb. 4). Die ST-Streckensenkung erlaubt keine sichere Loka-

lisation des Ortes der Ischämie, somit ist eine anatomische Zuordnung zur Koronarmorphologie nur eingeschränkt möglich. Bei einer ST-Hebung kann hingegen die transmurale Ischämie je nach Ableitung lokalisiert werden. Bei Patienten unter Digitalistherapie, mit komplettem Linksschenkelblock oder bei ventrikulärem Pacing ist die Veränderung der ST-Strecke unter Belastung nicht als Ischämiehinweis zu werten.

Die Ergometrie zum Ischämienachweis in „Konkurrenz“ zu anderen nicht-invasiven Testverfahren [13]

Die KHK ist eine chronische Erkrankung mit instabilen Phasen, die als akutes Koronarsyndrom (ACS), und stabilen Phasen, die als chronisches Koronarsyndrom (CCS = chronic coronary syndrome) bezeichnet werden. Dazu zählen:

1. Patienten mit Verdacht auf KHK und Angina-pectoris und/oder Luftnot,
2. Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion und vermuteter KHK,
3. asymptomatische und symptomatische Patienten mit Symptomen < 1 Jahr nach ACS oder Patienten mit kürzlich durchgeführter Revaskularisation,
4. asymptomatische und symptomatische Patienten > 1 Jahr nach initialer Diagnose einer koronaren Herzkrankheit,
5. Patienten mit Angina pectoris und vermuteten epikardialen Koronarspasmen oder mikrovaskulärer Erkrankung,
6. asymptomatische Patienten, bei denen eine KHK im Rahmen einer Screeninguntersuchung entdeckt wurde.

Bei der Auswahl diagnostischer Tests hat das Belastungs-EKG in den neuen Guidelines der CCS eine deutliche Abwertung erfahren. Kann anhand der klinischen Untersuchung eine stenosierende KHK nicht ausgeschlossen werden, wird bei symptomatischen Patienten als Primärdiagnostik bei Verdacht auf KHK die nichtinvasive Ischämietestung durch eine funktionelle Bildgebung (Kardio-MRT unter Belastung, Myokardszintigraphie, Positronen-Emissionstomographie) und/oder ein Koronar-CT empfohlen. (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B) [18] (vgl. Fig. 4 in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/>).

Bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK wird ein Belastungs-EKG zur Beurteilung von Belastungstoleranz, Symptomen, Arrhythmien, Blutdruckverhalten und Risikoabschätzung empfohlen, wenn diese Informationen eine Auswirkung auf das diagnostische Vorgehen oder die Behandlung haben (IC).

Steht keine nicht-invasive Bildgebung zur Verfügung, kann ein Belastungs-EKG als alternative Untersuchung angedacht werden, um die Diagnose einer KHK zu stellen oder auszuschließen (IIbB).

Unter einer antianginösen Behandlung kann ein Belastungs-EKG angedacht werden, um die Verbesserung der Klinik bzw. der Ischämie zu beurteilen (IIbC).

Ein Belastungs-EKG für diagnostische Zwecke hat keine Aussagekraft bei Patienten mit $\geq 0,1$ mV ST-Streckensenkung im Ruhe-EKG, oder bei Patienten, die Digitalis einnehmen (IIIC). Weiters trifft dies auch bei komplettem Linksschenkelblock, bei ventrikulärer Stimulierung oder bei einem WPW-Syndrom im EKG zu.

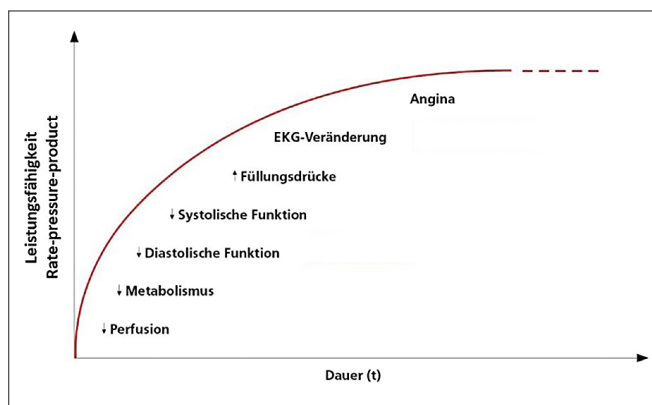


Abbildung 2: Die Ischämiekaskade. © R. Berent

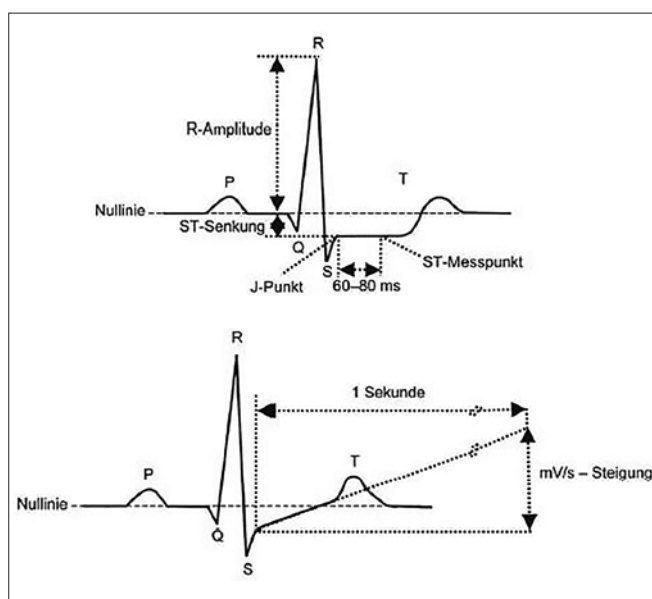


Abbildung 3: Die ST-Strecke, der J-Punkt. Aus [16].

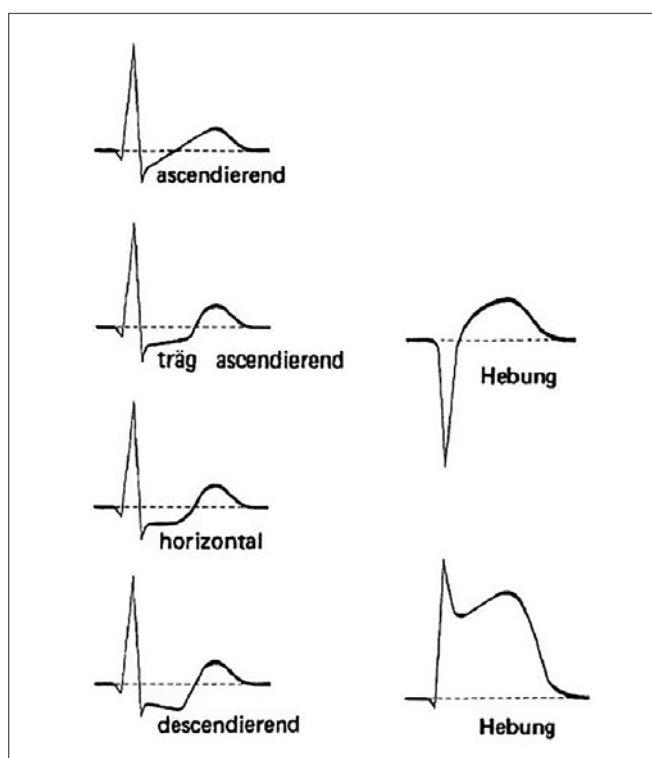


Abbildung 4: Die möglichen ST-Streckenveränderungen. Mod. nach [16].

Eine Risikobeurteilung für Koronareignisse wird empfohlen, um Patienten mit Hochrisikokonstellation bezüglich Mortalität zu identifizieren. Dabei handelt es sich um Patienten, bei denen eine Revaskularisation über eine Symptomverbesserung hinaus zusätzlichen Nutzen bringen könnte (ST-Senkungen bereits bei niedriger Belastungsstufe in Verbindung mit Symptomen [Angina pectoris, Dyspnoe], schlechte Leistungsfähigkeit, ventrikuläre Extrasystolie oder Tachyarrhythmie unter Belastung oder in der Erholungsphase, überschießende Blutdruckregulation, typische Angina pectoris und eine segmentale systolische linksventrikuläre Dysfunktion).

Bei Patienten mit vermuteter oder neu diagnostizierter KHK wird somit eine Risikostratifizierung auf der Grundlage von Belastungsuntersuchungen mit Bildgebung oder eines Koronar-CT (falls die Expertise vor Ort und die Verfügbarkeit dies gestatten) oder alternativ eines Belastungs-EKG empfohlen (wenn eine ausreichende Belastung möglich ist und anhand des EKG ischämische Veränderungen erkannt werden können) (IB).

■ Blutdruck und körperliche Belastung

Derzeit besteht kein Konsens über ein normales Blutdruckverhalten unter Belastung [19]. Der systolische Blutdruckanstieg unter Belastung ist vom Ausgangswert, dem Alter (verstärkt mit höherem Alter), der Gefäßsteifigkeit, der abdominellen Adipositas, dem Geschlecht (Frauen stärkerer Anstieg) und der Fitness abhängig. Unter physiologischen Bedingungen sollte der systolische Blutdruck um ca. 10 mmHg pro MET (ca. 20 W) ansteigen [20]. Ein pathologischer Belastungsblutdruck kann mit folgender Formel abgeschätzt werden:

$$\text{RR-Grenze} = 120 \text{ mmHg} + 0,4 \times (\text{Intensität [Watt]} + \text{Alter [Jahre]})$$

„Faustregel“ für Männer und Frauen, 20–50 Jahre alt: pathologischer Belastungsblutdruck > 200/> 100 mmHg bei 100 Watt und > 185/> 100 mmHg bei 75 Watt.

Es bestehen Hinweise, dass ein überschießender Blutdruckanstieg unter Belastung, unabhängig vom Ausgangswert, der Entstehung einer arteriellen Hypertonie vorausgeht [21]. Nach Ende der Belastung sollte der RR innerhalb von 5 min auf den Ausgangswert oder tiefer zurückgehen [20]. Ein verzögerter Blutdruckabfall geht mit einem erhöhten Risiko für eine KHK bzw. Herzinsuffizienz und somit mit einer Verschlechterung der Prognose einher [22–24].

Blutdruck-bedingte Abbruchkriterien bei der Belastungsuntersuchung: bei untrainierten Gesunden > 250 mmHg systolisch und/oder > 115 mmHg diastolisch, fehlender Anstieg oder Abfall des systolischen RR unter den Ausgangswert oder > 10 mmHg trotz vorhergehendem Anstieg

■ Herzfrequenz (HF) und körperliche Belastung

Damit körperliche Leistung erbracht werden kann, kommt es unter Belastung zu einem etwa 5-fachen Anstieg der koronaren Durchblutung und zu einem 4-fachen Anstieg der Sauerstoffaufnahme (VO_2). Dies wird durch einen Anstieg der HF

um das ca. 2,2-Fache, des Schlagvolumens um das 0,3-Fache und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz um das 1,5-Fache erzielt. Das bedeutet, dass die HF den stärksten Beitrag zum Erlangen von Leistungsfähigkeit erbringt [25].

Üblicherweise kommt es unter körperlicher Belastung zu einem Herzfrequenzanstieg von etwa 10/Min pro MET (ca. 20 W) [20]. Die maximal erreichbare Herzfrequenz nimmt mit dem Alter ab und kann durch eine medikamentöse Therapie (Betablocker, Amiodaron) limitiert sein. Das Erreichen der maximalen HF ist kein Abbruchkriterium, genau so wenig wie die erreichte Sollleistung.

Formeln zur Abschätzung der erzielbaren maximalen Herzfrequenz (HF_{max}):

$\text{HF}_{\text{max}} = 208 - 0,7 \times \text{Alter (in Jahren)}$ (für gesunde Erwachsene)

$\text{HF}_{\text{max}} = 206 - 0,88 \times \text{Alter (in Jahren)}$ (für Frauen ab dem 35. Lebensjahr)

$\text{HF}_{\text{max}} = 220 - \text{Alter} (+ 15\%)$ (für den Alltag)

Submaximale HF = $200 - \text{Alter}$

Chronotrope Inkompetenz

Werden < 85 % der HF_{max} bei maximaler Ausbelastung ohne Betablockertherapie erreicht, so spricht dies für eine chronotrope Inkompetenz und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [20]. Um die von Patienten zu Patienten unterschiedliche funktionelle Kapazität und die unterschiedliche Ruheherzfrequenz mit zu berücksichtigen, wird das Verhältnis der Herzfrequenzreserve (auch chronotroper Index) berechnet [26].

Chronotroper Index = $(\text{HF}_{\text{max}} - \text{HF in Ruhe}) / (220 - \text{Alter} - \text{HF in Ruhe})$. Abnormal und mit einer erhöhten Mortalität verbunden wäre < 80 % (< 62 % unter Betablockertherapie) [26–29].

Heart rate recovery (HRR) (Erholung der Herzfrequenz)

Nach Belastungsende sollte bei normaler autonomer Funktion die HF um > 12/min nach 1 Minute und um > 22/min nach 2 Minuten abgefallen sein (parasymphatische Reaktivierung, die in den ersten 30 Sekunden nach maximaler Belastung am stärksten ist) [30].

Van de Vegte et al. konnten zeigen, dass der Herzfrequenzabfall in den ersten 10 Sekunden nach maximaler Belastung die größte Aussagekraft bezüglich Mortalität in den nächsten 6 Jahren hat [31]. Die HRR ist somit ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität – unabhängig von der systolischen Linksventrikelfunktion, der funktionellen Kapazität oder dem Ausmaß der KHK [32]. Regelmäßiges Ausdauertraining kann die HRR normalisieren und die Prognose verbessern [33].

■ Rate-pressure product (RPP) oder Double product

Das Produkt aus Herzfrequenz $\times$ systolischem Blutdruck, unter den Begriffen Kreuzprodukt, Doppelprodukt, Double product und Rate-pressure product bekannt, ist ein Maß für den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Das Doppelprodukt sollte bei Belastung mindestens um den Faktor 2,4 ansteigen. Bei Ausbelastung wird ein Wert von > 25.000 mmHg $\times$ Schläge/min als gut, > 30.000–40.000 als sehr gut gewertet. Myokardiale Ischämien

bzw. die Ischämieschwelle lassen sich üblicherweise bei demselben Doppelprodukt und nicht bei derselben Belastungsintensität nachweisen. Je geringer das Doppelprodukt, desto schlechter die Prognose bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer Mehrgefäßkrankheit [20]. Das RPP scheint ein besserer prognostischer Marker zu sein als die maximale HF bzw. die HRR [34]. Die Einnahme von Betablockern reduziert das Rate-pressure product.

■ Befundung/Beurteilung der Ergometrie

Es sollen folgende Parameter beurteilt werden:

1. die Klinik, der Grund des Abbruchs, der Erschöpfungs- bzw. Dyspnoegrad durch Beschreibung mit Hilfe der Borg-Skala,
2. die Hämodynamik mit Herzfrequenzverhalten, Blutdruckverhalten, das Doppelprodukt, die Dauer der Belastung, die Belastung in Watt, und die relative Leistungsfähigkeit %, die HRR sowie
3. EKG-Veränderungen wie Repolarisations- und Rhythmusstörungen.

Diese Punkte werden während der Belastung und in der Erholungsphase beurteilt.

Borg-Skala [35]

Der Beginn der Skalierung bei 6 beruht auf dem nicht-linearen Zusammenhang zwischen Leistung und Leistungsempfinden (RPE = ratings of perceived exertion), ebenso die Skala für das Dyspnoempfinden (RPD = ratings of perceived dyspnoe).

Die Skalierung von 0–20 ist nicht linear, die von 6–20 verläuft aber linear (Tab. 4).

■ Komplikationen bei der Ergometrie [36]

Unter Beachtung von Indikationen, Kontraindikationen und Abbruchkriterien ist die Häufigkeit von Komplikationen bei der Ergometrie als gering einzustufen. Prinzipiell können kardiale und nichtkardiale Komplikationen unterschieden werden (Tab. 5).

Bei Patienten mit KHK treten bis zu 10 ST-Hebungsinfarkte und/oder Todesfälle pro 10.000 Untersuchungen auf. Das Risiko ist für Patienten mit einem stattgehabten Myokardinfarkt größer. Myokardinfarkte treten während der Ergometrie 7-mal häufiger auf als ein plötzlicher Herztod (Häufigkeit < 0,005 %). Die Myokardinfarkte ereignen sich zu 4–20 % während oder in der 1. Stunde nach Belastung. Das Risiko ist für Patienten ohne regelmäßige körperliche Betätigung größer. Tachyarrhythmien oder eine zunehmende ventrikuläre Extrasystolie unter Belastung oder in der Erholungsphase werden als prognostisch ungünstig angesehen [36].

■ Absolute Abbruchkriterien

- Fehlender Anstieg oder Abfall des systolischen Blutdrucks unter den Ausgangswert oder > 10 mmHg trotz vorhergehendem Anstieg verbunden mit Ischämiezeichen (Angina pectoris, ST-Senkung)
- zunehmende Angina pectoris

Tabelle 4: Borg-Skala. Erstellt nach [35].

Empfinden der Anstrengung (RPE)		Empfinden der Dyspnoe (RPD)	
6		6	
7	sehr, sehr leicht	7	sehr, sehr gering
8		8	
9	sehr leicht	9	sehr gering
10		10	
11	recht leicht	11	gering
12		12	
13	etwas anstrengender	13	ziemlich stark
14		14	
15	anstrengend	15	stark
16		16	
17	sehr anstrengend	17	sehr stark
18		18	
19	sehr, sehr anstrengend	19	sehr, sehr stark
20	geht nicht mehr	20	zu stark

Tabelle 5: Komplikationen bei der Ergometrie

Kardiale Komplikationen	Nicht kardiale Komplikationen
Akutes Koronarsyndrom	Intrakranielle Blutung
Tachyarrhythmien	Transiente globale Amnesie
Bradyarrhythmien	Thromboembolisches Ereignis
Hypertensive Reaktion	Gelenksbeschwerden
Linksherzinsuffizienz	Muskelschmerzen
Hypotonie, Synkope, Schock	Lumbalgie
Thromboembolisches Ereignis	Hypoglykämie
Letalität	

- ST-Elevation > 0,1 mV in Ableitungen ohne pathologischer Q-Zacke (außer in aVR, aVL oder V1),
- zunehmende zerebrale Symptomatik (Verwirrtheit, Präsynkope),
- Zeichen verminderter Perfusion (Zyanose, Blässe),
- anhaltende ventrikuläre Tachykardie, AV-Block II° oder III°,
- Wunsch des Patienten,
- technische Gründe.

■ Relative Abbruchkriterien

- Abfall RR syst. > 10 mmHg gegenüber dem Ausgangs-RR trotz Belastungsanstieg ohne Ischämiezeichen,
- ST- oder QRS-Veränderungen wie horizontale oder descendierende ST-Senkung (> 0,2 mV) oder ausgeprägter Lagetypwechsel,
- Arrhythmien mit Gefahr der hämodynamischen Instabilität,
- Erschöpfung, Dyspnoe, Giemen, Beinkrämpfe, Claudicatio,
- Entwicklung eines Schenkelblockbildes oder intraventrikuläre Leitungsverzögerung,
- Abfall der Tretkurbel-Umdrehungen < 40/min.,
- Arterielle Hypertonie (> 250 mmHg und/oder > 115 mmHg).

■ Medikamente, die die Ergometrie beeinflussen [20, 37]

Betarezeptorenblocker senken auf vergleichbarer Belastungsstufe Herzfrequenz und Blutdruck. Gleichzeitig steigt die Belastbarkeit bei Patienten mit koronarer Ischämie (Ischämieschwelle steigt an).

Nitrate steigern die Belastbarkeit und vermindern die Ischämiereaktion auf vergleichbarer Belastungsstufe.

Kalziumantagonisten vom Diltiazem- und Verapamiltyp senken Herzfrequenz, Blutdruck und steigern die Ischämieschwelle, solche vom Nifedipintyp wirken ähnlich, steigern jedoch die Herzfrequenz.

Digitalis kann eine Ischämiereaktion im Belastungs-EKG vortäuschen (falsch-positiver Befund).

Diuretika zeigen keine direkte Beeinflussung, eventuell kann es zu Arrhythmien bei Hypokaliämie kommen, bei längerer Einnahme eventuell Volumenmangel und erhöhte Herzfrequenz bei Belastung.

Vasodilatoren führen zur Senkung des Blutdrucks auf vergleichbarer Belastungsstufe (eventuell Steigerung der Herzfrequenz).

Antiarrhythmika können zu einer QRS-Verbreiterung und/oder Verlängerung des QT-Intervalls führen. Alle Antiarrhythmika können zu ventrikulären Arrhythmien führen (proarrhythmogene Wirkung).

Bronchodilatoren (β -Mimetika) steigern die Herzfrequenz in Ruhe und während Belastung; sie können supraventrikuläre Arrhythmien unter Belastung auslösen.

Psychopharmaka

Dazu gehören z. B. Tranquilizer und Antidepressiva. Diese können ein falsch-positives Belastungs-EKG hervorrufen (verlängerte QT-Dauer).

Antihistaminika (Terfenadin) können Arrhythmien auslösen (Torsade-de-pointes oder atypische Kammertachykardie).

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Primus C, Wonisch M, Berent R, Auer J. Praxisleitlinien Ergometrie und Spiroergometrie. J Kardiologie 2022; 29: 17–26.
- Baur X. Arbeitsmedizin. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
- Sammito S, Heblich F, Güttler N. Die Fahrradergometrie in der arbeitsmedizinischen Versorgung. Zbl Arbeitsmed 2020; 70: 240–6.
- AAMP – Österreichische Akademie für Arbeitsmedizin und Prävention (Hg.) Basiswissen Arbeitsmedizin: Handbuch für die Ausbildung. Facultas, Wien, 2021.
- American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott, Williams & Wilkins, 11th ed., 2022.
- Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, et al. Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [Exercise Testing in Respiratory Medicine - DGP Recommendations]. Pneumologie 2018; 72: 687–731.
- Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, et al. Cardiopulmonary exercise testing: What is its value? J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1618–36.
- Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018; 20: 3–15.
- Sinagra G, Carriere C, Clemenza F, et al. Risk stratification in cardiomyopathy. Eur J Prev Cardiol. 2020; 27 (2 Suppl): 52–8.
- Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J 2018; 39: 3322–30.
- Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and management of stable angina: A review. JAMA 2021; 325: 1765–78.
- Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, et al. Evaluation and management of patients with stable angina: Beyond the ischemia paradigm: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 2252–66.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41: 407–77.
- Lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al; EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. Circulation 2019; 140: 1156–69.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022; 43: 561–632.
- Wonisch M, Berent R, Klicpera M, et al. Praxisleitlinien Ergometrie. J Kardiologie 2008; 15 (Suppl. A): 3–17.
- Primus C, Auer J, Wonisch M, Berent R. Praxisleitfaden Ergometrie. J Kardiologie 2020; 27: 38–42.
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines. Chronisches Koronarsyndrom, Version 2019. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013; 128: 873–934.
- Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, et al. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. J Hum Hypertens 2012; 26: 691–5.
- McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 754–9.
- Carneiro HA, Song RJ, Lee J, et al. Association of blood pressure and heart rate responses to submaximal exercise with incident heart failure: The Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc 2021; 10: e019460.
- Lee J, Vasan RS, Xanthakis V. Association of blood pressure responses to submaximal exercise in midlife with the incidence of cardiovascular outcomes and all-cause mortality: The Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc 2020; 9: e015554.
- Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. Circulation 2011; 123: 1010–20.
- Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. JAMA 1999; 281: 524–9.
- Dhoble A, Lahr BD, Allison TG, Kopecky SL. Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population. J Am Heart Assoc 2014; 3: e000559.
- Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). Am J Cardiol 2005; 96: 1328–33.
- Dobre D, Zannad F, Keteyian SJ, et al. Association between resting heart rate, chronotropic index, and long-term outcomes in patients with heart failure receiving β -blocker therapy: data from the HF-ACTION trial. Eur Heart J 2013; 34: 2271–80.
- Lachman S, Terbraak MS, Limpens J, et al. The prognostic value of heart rate recovery in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2018; 199: 163–9.
- van de Vegte YJ, van der Harst P, Verweij N. Heart rate recovery 10 seconds after cessation of exercise predicts death. J Am Heart Assoc 2018; 7: e008341.
- Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. Circulation 2006; 114: 2070–82.
- Jolly MA, Brennan DM, Cho L. Impact of exercise on heart rate recovery. Circulation 2011; 124: 1520–6.
- Whitman M, Jenkins C. Rate-pressure product, age predicted maximum heart rate or heart rate reserve. Which one better predicts cardiovascular events following exercise stress echocardiography? Am J Cardiovasc Dis 2021; 11: 450–7.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377–81.
- Berent R, Auer J, von Duvillard SP, et al. Komplikationen bei der Ergometrie [Complications during exercise testing]. Herz 2010; 35: 267–72.
- Löllgen H, Leyk D. Exercise testing in sports medicine. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 409–16.



Bühne frei für die zielgerichtete Myosin-Inhibition bei HOCM.¹

CAMZYOS® verbessert die Lebensqualität* und Leistungsfähigkeit#
von Patient:innen mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie.^{2,3}

In der EXPLORER-HCM Studie mit n=251 Patient:innen erreichten den kombinierten primären Endpunkt 37% der Patient:innen im CAMZYOS®-Arm vs. 17% im Placebo-Arm.²

* gemessen mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ Overall Score mit einem Unterschied zwischen den Gruppen von +9,1 (95% KI 5,5 bis 12,8; p<0,0001) zugunsten von CAMZYOS® in Woche 30.³

gemessen im kombinierten primären Endpunkt bestehend aus Erfassung des Peak-VO₂ und der NYHA-Klasse mit einem Unterschied von 19,4% (95% KI 8,7 bis 30,1; p=0,0005) zugunsten von CAMZYOS®.²

HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie. **Referenzen:** **1)** CAMZYOS® (Mavacamten) Fachinformation, aktueller Stand. **2)** Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. *Lancet*. 2020;396(10253):759 – 769. **3)** Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. *Lancet*. 2021;397(10293):2467 – 2475.

Fachkurzinformation siehe Seite 86.

Ersetzen funktionelle Untersuchungen während der Koronarangiographie den Ischämienachweis?

L. Gamillscheg, M. Frick

Kurzfassung: Invasive koronarphysiologische Untersuchungen sind im chronischen Koronarsyndrom eine wichtige Methode, um signifikante, Fluss-limitierende Stenosen zu identifizieren und danach die Entscheidung zur Intervention zu treffen. Mit der fraktionellen Flussreserve (FFR) und mehreren nicht-hyperämischen Druckdrahtmessungen stehen uns Verfahren zur Bewertung der koronaren Druckverhältnisse zu Verfügung.

Die FFR gibt das Verhältnis zwischen poststenotischem (Pd) und aortalem (Pa) Mitteldruck an. Hierbei sind stabile Widerstandverhältnisse notwendig, die mittels Hyperämie durch die Gabe von Adenosin erreicht werden. Ein $FFR > 0,8$ stellt eine nicht Fluss-limitierende Stenose dar und kann konservativ medikamentös therapiert werden. Im Gegensatz dazu ist bei den nicht-hyperämischen Indizes (z. B. iFR) keine Induktion einer Hyperämie notwendig, da das Verhältnis Pd/Pa in der diastolischen Phase gemessen wird, in welcher der konstanteste mikrovaskuläre Widerstand herrscht.

Der klinische Benefit, Vermeidung unnötiger Interventionen und die bessere Einschätzung der Charakteristik der Stenosen im Rahmen einer koronarphysiologischen Untersuchung gegenüber einer rein angiographischen Beurteilung konnten in diversen großen Studien belegt werden. Somit besteht eine Klasse-IA-Empfehlung zur Beurteilung intermediärer Stenosen mittels koronarphysiologischer Untersuchung beim chronischen Koronarsyndrom.

Im akuten Koronarsyndrom haben koronarphysiologische Untersuchungen keinen Stellenwert, um eine Culprit lesion zu beurteilen. Auch die Beurteilung der Non-culprit-Läsionen mittels Druckdrahtmessungen erbrachte keinen Benefit gegenüber der angiographischen Beurteilung.

Im Rahmen der quantitativen Abschätzung der Fluss-Ratio (QFR) mittels 3D-Rekonstruktion der stenosierte Koronargefäße kann eine virtuelle FFR berechnet werden. Ein Vorbringen eines Druckdrahtes oder Induktion einer Hyperämie benötigt dieses Verfahren nicht und es könnte die Zukunft der koronarphysiologischen Untersuchungen darstellen.

Schlüsselwörter: Chronisches Koronarsyndrom, fraktionelle Flussreserve, Fluss-Ratio

Abstract: Do functional examinations during coronary angiography replace detection of ischemia? Invasive coronary physiological examinations are an important, indispensable method in chronic coronary syndrome to identify significant, flow-limiting stenoses and subsequently decide on revascularization. Procedures for evaluating coronary pressure conditions include fractional flow reserve (FFR) and several non-hyperemic pressure wire measurements.

FFR indicates the ratio between post-stenotic (Pd) and aortic (Pa) mean pressure. Stable resistance ratios are necessary and achieved through hy-

peremia by administering adenosine. An $FFR > 0.8$ indicates a non-flow-limiting stenosis and can be treated conservatively.

In contrast, non-hyperemic indices (e.g. iFR) do not require the induction of hyperemia, as the Pd/Pa ratio is measured in the diastolic period, where the most constant microvascular resistance prevails.

The clinical benefit, avoidance of unnecessary interventions, and better assessment of the characteristics of stenoses in the context of coronary physiological examination compared to purely angiographic evaluation have been demonstrated in various large studies. Therefore, there is a Class IA recommendation in chronic coronary syndrome for evaluating intermediate stenoses using coronary physiological examination.

In acute coronary syndrome, coronary physiological examinations have no value in assessing a culprit lesion. Also, the assessment of non-culprit lesions did not show any benefit over angiographic evaluation.

As part of the quantitative assessment of the flow ratio (QFR) through 3D reconstruction of stenosed coronary vessels, a virtual FFR can be calculated. This method does not require the advancement of a pressure wire or induction of hyperemia and could represent the future of coronary physiological examinations. **Kardiologie 2024; 31 (3–4): 58–62.**

Key words: chronic coronary syndrome, fractional flow reserve, flow ratio

■ Einleitung

Auch wenn die Koronarangiographie den Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHK) darstellt, setzte sich in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend die Erkenntnis durch, dass die rein morphologische, beziehungsweise visuelle Beurteilung von Koronarstenosen als Entscheidungsgrundlage für eine Intervention häufig nicht ausreichend ist.

Klare Indikationen für eine Koronarrevaskularisation, wie eine hochgradige Stenose über 90 % mit typischer Symptomatik und positivem Ischämienachweis im Versorgungsgebiet dieser Stenose, sind nicht die Regel. Bei grenzwertigen Stenosen mit divergierenden Befunden genügt oft der zweidimensionale Blick auf die Koronaranatomie nicht, um den Fluss-limitie-

renden Effekt einer Stenose ausreichend beurteilen zu können. Insbesondere gilt dies für das chronische Koronarsyndrom (CCS) [1].

Toth et al. konnten in einer großen Population mit über 4000 intermediären Stenosen zeigen, dass ein Drittel der angiographisch eingeschätzten Stenosegrade falsch waren, im Vergleich zu einer funktionellen Testung [2].

Die visuelle Einschätzung der angiographischen Bilder ist also oft zu ungenau, um den Fluss-limitierenden Effekt einer Stenose genau beurteilen zu können. Auch die äußerst divergierende Beurteilung durch verschiedene Untersucher ist nicht zu vernachlässigen. Außerdem wird die koronare Mikrozirkulation, die 95 % des kardialen Blutflusses regelt, als mögliche Ursache einer Angina pectoris angiographisch gar nicht erfasst.

Diverse invasive funktionelle Untersuchungen stehen uns, insbesondere beim chronischen Koronarsyndrom (CCS), zu Verfügung, um signifikante Stenosen zu identifizieren und danach die Entscheidung zur Intervention adäquat zu treffen.

Beim akuten Koronarsyndrom (ACS) haben funktionelle Untersuchungen aufgrund der oft angiographisch eindeuti-

Eingelangt am 10.07.2023, angenommen nach Revision am 21.09.2023; Pre-Publishing Online: 07.12.2023

Aus der Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie, Diabetologie und Intensivmedizin, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

Korrespondenzadresse: OA Dr. Lukas Gamillscheg, Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie Angiologie, Diabetologie, Endokrinologie und Intensivmedizin, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: lukas.gamillscheg@lkfh.at

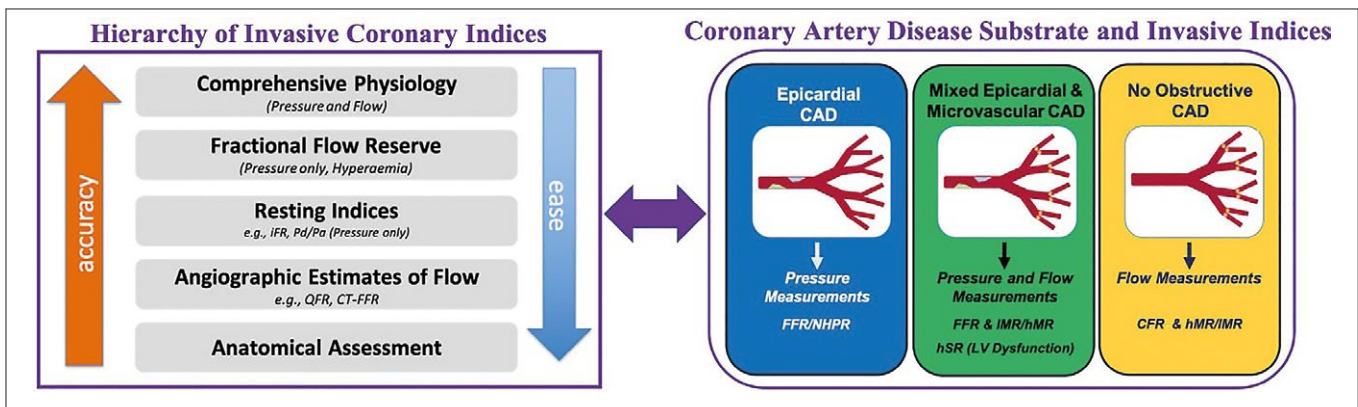


Abbildung 1: Hierarchie der Koronarphysiologischen Indizes: Was messe ich wann? Aus [1]. Creative Commons Lizenz, CC BY-NC 4.0.

gen Culprit lesion eine untergeordnete Rolle. Aber auch die Beurteilung der Non-culprit-Läsionen mittels koronarphysiologischer Untersuchungen konnte keine Verbesserung der 1-Jahres-Rate an schweren kardialen Komplikationen (MACE) erreichen (FLOWER-MI-Studie) [3]. Grund für diese eingeschränkte Anwendbarkeit funktioneller Untersuchungen beim ACS von Non-culprit-Läsionen könnten die instabilen Plaques der Stenosen sein, die ein erhöhtes Risiko für spätere hämodynamisch relevante Stenosen haben, die veränderte koronare Mikrozirkulation durch das Infarktgeschehen und unter anderem die Katecholaminausschüttung, welche die physiologischen Untersuchungen beeinträchtigen [4].

In den Guidelines zur koronaren Revaskularisation haben funktionelle Untersuchungen ihren fixen Stellenwert. Koronare Stenosen > 50 %, die nicht eindeutig als hochgradig beurteilt werden, benötigen einen Ischämienachweis oder den Nachweis einer hämodynamisch relevanten Stenosierung, welcher mittels Druckdrahtmessung bewiesen werden kann, um die Entscheidung zur Revaskularisierung treffen zu können [5].

Die koronare Autoregulation ermöglicht, mit einem Anstieg des Blutflusses um das 3–4-Fache bei Bedarf („coronary flow reserve“, CFR), eine stabile koronare Blutzirkulation auch bei leicht- oder mittelgradigen Koronarstenosen. Bei Fluss-limitierenden höhergradigen Stenosen reicht diese Autoregulation nicht mehr aus, Blutfluss und Blutdruck distal der Stenose fallen ab. Dieses Prinzip hilft zu beurteilen, ob die Stenose eine signifikante Fluss-limitierende Wirkung hat oder nicht [6].

Die Bewertung der koronaren Druckverhältnisse ist wesentlich einfacher und weniger fehleranfällig im Vergleich zur Messung des koronaren Blutflusses (Abb. 1). Vereinfacht man die Formel, wonach der Druck aus dem Produkt von Fluss und Widerstand besteht, indem man mittels Hyperämie den Widerstand minimiert und konstant hält, so gilt ein lineares Verhältnis zwischen Druck und Fluss. Bereits in den 1970er-Jahren konnte im Tierversuch bewiesen werden, dass sich das Ausmaß der Koronarstenose mit dem Druckgradienten unter Hyperämie linear verhält [7, 8].

■ Fraktionale Flussreserve (FFR)

Die Fraktionale Flussreserve („fractional flow reserve“, FFR) gibt das Verhältnis zwischen dem poststenotischen (Pd) und dem aortalen Mitteldruck (Pa) an, indem ein Führungsdraht,

ausgestattet mit Drucksensoren, in das betreffende Gefäß eingeführt wird. Die Messung erfolgt unter stabilen Widerstandverhältnissen mittels Hyperämie, welche durch Gabe von Adenosin induziert wird. In mehreren Landmark-Studien konnte gezeigt werden, dass eine FFR > 0,8 eine nicht Fluss-limitierende Stenose identifiziert und konservativ medikamentös behandelt werden kann. Im Rahmen der FAME-I-Studie konnte nachgewiesen werden, dass im CCS eine FFR-basierte Indikationsstellung zur Koronarintervention ab einem FFR-Cut-off von ≤ 0,8, verglichen mit einer rein angiographischen Beurteilung der Koronarstenose, zu einer signifikanten Reduktion an Stent-Implantationen, aber auch von Mortalität, Myokardinfarkten und symptomatischen Restenosen innerhalb von 12 Monate nach Intervention führt. Eine konservative Therapie bei FFR > 0,8 zeigte eine sehr geringe, nicht signifikante Rate an Myokardinfarkten (0,2 %) und notwendiger Revaskularisation (3,2 %) innerhalb von 2 Jahren [9]. Auch Beobachtungen über 15 Jahre zeigen einen sicheren Verlauf für jene Patienten, die aufgrund der normwertigen FFR-Messung > 0,8 keine Intervention der intermediären Stenosen erhielten [10].

Die FAME-II-Studie untersuchte die These, ob ein interventionelles Vorgehen bei CCS ab einer FFR ≤ 0,8 einer optimal medikamentösen Therapie (OMT) überlegen ist, musste jedoch aufgrund der erhöhten Rate an kardiovaskulären Events in der OMT-Gruppe abgebrochen werden [11].

Somit gilt die FFR-Messung, auch aufgrund der guten Studienlage, als Goldstandard der Druckdrahtmessung und wurde als erste koronarphysiologische Untersuchungen in die internationalen Revaskularisation-Guidelines als Klasse-IA-Empfehlung zur Beurteilung intermediärer Stenosen aufgenommen [5, 12].

Nachteile dieser funktionellen Untersuchung sind Nebenwirkungen der notwendigen Applikation von Adenosin wie Hypotonie, Bradykardien, Flush, Kopfschmerzen oder Bronchospasmus.

Eine weitere Limitation der FFR-Messung ist die Beurteilung serieller Stenosen. Diese werden eher überschätzt, da der durch die proximale Stenose reduzierte Fluss die Fluss-limitierende Wirkung der distalen Stenose eher überschätzt. Hier empfiehlt es sich, jene Stenose mit dem ausgeprägtesten Druckgradienten zuerst zu intervenieren und dann mit Druckdrahtmessung die Situation erneut zu beurteilen [13].

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen nicht-hyperämischen Indizes und die Literatur dazu. Nach [32]. Creative Commons Lizenz, CC BY-NC 4.0.

Acronym	Full name	Manufacturer	Method	Threshold	Evidence
iFR	Instantaneous wave-free ratio	Philips Healthcare	Mean five Pd/Pa during the WFP	0.89	DEFINE FLAIR, SWEDEHEART TRIAL
RFR	Resting full-cycle ratio	Abbott	Lowest value of Pd/Pa across the whole cardiac cycle	0.89	VALIDATE RFR, RE-VALIDATE RFR
DFR	Diastolic hyperemia-free ratio	Boston Scientific	Average 5 consecutive cardiac cycles Pd/Pa ratio over the approximated a diastolic period	0.89	Comparison of different diastolic resting indexes to iFR
dPR	Diastolic pressure ratio	ACIST/Opsens Medical	Average 5 beats Pd/Pa ratio at the pressure peak-to-peak midpoint	0.89	Diastolic pressure ratio: New approach and validation vs the iFR
Resting Pd/Pa		Not proprietary technology	Pd/Pa averaged over the entire cardiac cycle	0.91	

Aber auch hämodynamische Veränderungen können zu unterschiedlichen Fehleinschätzungen führen. Ab einer Herzfrequenz > 110/min wird die FFR eher unterschätzt [14]. Ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) bzw. ein erhöhter zentralvenöser Druck oder auch eine mikrovaskuläre Dysfunktion können die FFR falsch erhöhen und Stenosierungen unterschätzen [15].

■ **Nicht-hyperämische Druckdrahtmessungen („instantaneous wave-free ratio“, iFR)**

Die iFR-Messung gehört zu den nicht-hyperämischen Indizes und dient wie die FFR-Messung zur Bestimmung epikardialer Koronarstenosen. Im Gegensatz zur FFR-Messung wird das Verhältnis Pd/Pa nicht als Mittelwert über Systole und Diastole gemessen, sondern über mehrere Schläge in der diastolischen Periode („wave free period“). In dieser Phase herrscht der geringste und konstanteste mikrovaskuläre Widerstand, der eng mit dem mittleren Gefäßwiderstand über Systole und Diastole in der Hyperämie korreliert. Die unterschiedlichen nicht-hyperämischen Indizes verschiedener Hersteller unterscheiden sich darin, welche Phase der diastolischen Periode für die Messung des Druckgradienten herangezogen wird (Tab. 1) [1, 17]. Das Prinzip der Messung ist dasselbe wie bei der FFR-Messung, jedoch ohne Induktion einer Hyperämie mit Adenosin, wodurch die unerwünschten Nebenwirkungen wegfallen und sich die Dauer der Prozedur deutlich verkürzt.

In mehreren Studien wurde die Nicht-Unterlegenheit der iFR gegenüber der FFR-Messung bewiesen. Als die beiden wichtigsten Trials sind die DEFINE-FLAIR- und iFR-SWEDEHEART-Studien mit jeweils über 2000 Studienteilnehmern zu nennen. Beide Studien schlossen chronische Koronarsyndrome, aber auch Non-culprit-lesionen von ACS ein, nachdem die Culprit lesion interveniert wurde. Als Cut-off zur Intervention wurde ein FFR von ≤ 0,8 und ein iFR-Wert ≤ 0,89 angewandt. Zusammenfassend konnte die Nicht-Unterlegenheit der iFR-Gruppe betreffend MACE innerhalb eines Jahres bestätigt werden. Auch der Verzicht auf eine Intervention bei nicht erreichtem Cut-off zeigte keinen signifikanten Unterschied. In einer Subgruppenanalyse konnte sogar die Überlegenheit der iFR gegenüber der FFR-Messung bei LAD-Stenosen belegt werden [17].

Die Rate an thorakalen Beschwerden während der Prozedur war in der iFR-Gruppe deutlich geringer [18, 19].

Langzeit-Daten zur konservativen Therapie bei Verzicht auf eine Intervention bei einer iFR > 0,89 liefert lediglich die iFR-SWEDEHEART-Studie. Hier konnte auch im 5-Jahres-Verlauf kein signifikanter Unterschied betreffend MACE zwischen iFR und FFR gefunden werden [20].

Auch andere nicht-hyperämische Indizes, wie „diastolic hyperaemia-free ratio“ (DFR), „diastolic pressure ratio“ (dPR), „resting Pd/Pa ratio“ und „resting full-cycle ratio“ (RFR) korrelieren mit iFR und zeigen in Studien keine Unterlegenheit gegenüber FFR und iFR [21].

Die Problematik der Messung serieller Stenosen mittels FFR wurde zuvor erwähnt. Die Messung der Druckverhältnisse während der Diastole, wie bei nicht-ischämischen Indizes, scheint unempfindlicher gegenüber den veränderten Druck- und Flussverhältnissen aufgrund der proximalen Stenosierung zu sein und somit in diesem Setting einen Vorteil zu haben. Insbesondere die Kombination mit einer koronarangiographischen Ko-Registrierung scheint hier eine verbesserte Beurteilung serieller Stenosen zu ermöglichen. Die Studienlage hierfür ist jedoch sehr dünn [22].

Wie bei der FFR-Messung gibt es auch bei der iFR-Messung Einschränkungen bei dekompensierter Herzinsuffizienz und schweren Aortenklappenstenosen. Da der erhöhte LVEDP den koronaren Blutfluss in der Diastole steigert und der aortale Ausfluss durch die Stenose geringer ist, sind nicht-hyperämische Indizes eher falsch pathologisch erniedrigt und die Stenosen werden dadurch überschätzt [23].

■ **Interpretation der Druckdrahtmessungen**

(vgl. Fig. 5 in: <https://www.asiaintervention.org/article/coronary-physiology-in-the-catheterisation-laboratory-an-a-to-z-practical-guide/>)

Diese koronarphysiologischen Untersuchungen erlauben uns nicht nur, die hämodynamische Relevanz einer Stenose zu be-

stimmen – mittels Rückzug können wir das Muster des stenotisierten Bereichs der Koronararterie interpretieren. Im Falle einer fokalen Läsion zeigt sich ein plötzlicher Anstieg der iFR/FFR, eine diffuse Sklerosierung lässt sich durch einen langsamen Anstieg der Ratio erkennen. Hier ist der Erfolg eines interventionellen Vorgehens zu hinterfragen und in Studien nicht belegt. Auch serielle Stenosen lassen sich, insbesondere durch die iFR, mit einem stufenförmigen Charakter der Ratio gut erkennen [16].

Eine weitere Hilfe, die Stenosierung besser zu charakterisieren, ist die iFR-Ko-Registrierung. Sie stellt bildlich den iFR-Verlust entlang des Gefäßes im Angiogramm dar und bildet so die Flusslimitierenden Gefäßabschnitte ab. Somit kann die Länge der relevanten Stenosierung besser abgeschätzt und eine exaktere Intervention geplant werden. Insbesondere bei Tandem- oder diffusen Stenosen hilft die iFR-Ko-Registrierung zur besseren Abschätzung [23]. Aktuell untersuchen zwei Studien (DEFINE-GPS und iLARDI), ob der Einsatz der iFR-Ko-Registrierung die Anzahl und die Länge der implantierten Stents beeinflusst und dies auch Auswirkungen auf die Rate an MACE hat.

■ Post-PCI-Koronarphysiologie

(vgl. Fig. 6 in: <https://eurointervention.pcronline.com/article/applied-coronary-physiology-for-planning-and-guidance-of-percutaneous-coronary-interventions-a-clinical-consensus-statement-from-the-european-association-of-percutaneous-cardiovascular-interventions-eapci-of-the-european-society-of-cardiology>)

Koronarphysiologische Untersuchungen nach PCI mit gutem angiographischem Ergebnis zeigen in ca. 25 % weiterhin eine fokale oder diffuse Läsion im Bereich der Intervention [24]. Ursachen hierfür können der Stent selbst sein (Unterexpansion, Kantendissektion etc.), eine weitere Stenose distal oder proximal des Stents, eine diffuse Koronarsklerose, ein Koronarspasmus oder eine Pseudostenose durch Streckung eines sehr geschlängelten Gefäßes durch den Druckdraht [25].

Eine FFR $\geq 0,9$ und eine iFR $\geq 0,95$ nach PCI sind assoziiert mit einem guten Outcome bezüglich MACE. Werden diese Werte unterschritten, sollte mittels Druckdraht-Rückzug die Lokalisation der Stenosierung bestimmt werden. Befindet sich diese innerhalb des Stents, soll dieser optimiert werden; ist sie proximal oder distal des Stents, kann dies auf eine zu geringe Stentlänge, Kantendissektion, Thrombus etc. hindeuten. Eine intravaskuläre Bildgebung sollte bei suboptimalen FFR- oder iFR-Werten post PCI ebenfalls angewendet werden, um die Ursache der Stenosierung besser zu verstehen. Im Falle eines diffusen Anstieges des Gradienten sollte auf ein aggressives interventionelles Vorgehen verzichtet und eine optimal medikamentöse Therapie angestrebt werden [16, 26, 27].

■ Drahtlose Messung der Koronarphysiologie („quantitative flow ratio“, QFR)

Von zunehmender Bedeutung ist die Computer-basierte Analyse der Koronarangiographie-Bilder, die auf einer quantitativen Abschätzung der Fluss-Ratio (QFR) auf Grundlage einer dreidimensionalen Rekonstruktion des stenotisierten Gefäßes beruht. Anhand von zwei voneinander abweichenden, koronarangiographischen Darstellungen des Gefäßes und der volumetrischen Flussanalyse kann eine virtuelle FFR für jeden Bereich des Gefäßes berechnet werden. Auf ein Vorbringen eines Druckdrahtes in das betroffene Gefäß bzw. Induktion einer Hyperämie kann verzichtet werden [1].

Im Rahmen der FAVOR-Studie konnte erstmals eine signifikante Korrelation mit der FFR als „Goldstandard“ nachgewiesen werden [28]. Daher folgte FAVOR II, in der die Überlegenheit von einer QFR-basierten Beurteilung intermediärer Stenosen gegenüber einer rein angiographischen Einschätzung bewiesen werden konnte [29]. FAVOR III konnte das bestätigen, außerdem wurden eine geringere Anzahl an Stents in der QFR-Gruppe implantiert, die Untersuchungsdauer war signifikant kürzer und auch die Kontrastmittelmenge signifikant geringer [30]. Erbay et al. können auch belegen, dass die QFR sogar im akuten Koronarsyndrom eine gute hämodynamische Beurteilung von Non-culprit-Läsionen und auch des bereits intervenierten Gefäßes erlaubt [31].

Möglicherweise könnte die QFR in Zukunft die Unterscheidung zwischen einem NSTEMI von einem Typ-II-Myokardinfarkt und einem Myokardinfarkt ohne koronare Obstruktion (MINOCA) besser ermöglichen [32]. Andere Angiographie-basierte Indizes mit geringerer Datenlage sind die Vessel-FFR (vFFR) und die FFR_{angio} [1].

Höchstwahrscheinlich stellen die QFR oder andere, auf koronarangiographischer 3D-Rekonstruktion basierenden, Indizes die Zukunft der funktionellen Untersuchungen zur Beurteilung der Koronarphysiologie dar.

Höchstwahrscheinlich stellen die QFR oder andere, auf koronarangiographischer 3D-Rekonstruktion basierenden, Indizes die Zukunft der funktionellen Untersuchungen zur Beurteilung der Koronarphysiologie dar.

■ Beurteilung mikrovaskulärer Dysfunktion

Der Anteil an koronarer mikrovaskulärer Dysfunktion (MD) als Ursache für Angina pectoris ist unklar. Anhand der hohen Rate an elektiven Herzkatheteruntersuchungen ohne Intervention lässt sich jedoch ableiten, dass sie eine wesentliche und unterschätzte Ursache für Angina pectoris darstellt [33]. Invasive diagnostische Verfahren sind aufwendig und in der klinischen Routine noch nicht vollständig angekommen.

Die „coronary flow reserve“ (CFR) ist eine intrakoronare Doppler-Drahtmessung und gibt die Koronarreserve an, also die Kapazität der Koronararterie zur Steigerung des Flusses bei Belastung. Der bestimmende Wert ist der Quotient des maximalen Blutflusses unter Belastung und des Blutflusses in Ruhe. Ein Wert < 2 kann eine relevante epikardiale Stenose, aber auch eine mikrovaskuläre Dysfunktion anzeigen, eine Unterscheidung anhand der CFR alleine ist nicht möglich. Daher wird die CFR in Kombination mit einer FFR-Messung angewendet, um die zugrundeliegende Pathologie besser identifizieren zu können [34]. Johnson et al. konnten belegen, dass die Therapieentscheidung bei FFR erniedrigt/CRF erniedrigt (Revaskularisation), FFR normal/CFR normal (konservative, medikamentöse Therapie) und FFR normal/CFR erniedrigt (Hinweis für MD, konservative medikamentöse Therapie) sicher ist und das klinische Outcome begünstigt. Die Annahme, dass bei erhaltener CFR, aber erniedrigter FFR auf eine koronare Revaskularisation verzichtet werden kann, in der Meinung, eine normwertige CFR verbessere das Outcome signifikant, konnte nicht belegt werden [35].

Andere Möglichkeiten zur Evaluierung der MD sind die auf Doppler-Druckdraht basierende „hyperaemic microvascular resistance“ (hMR) und der auf Thermodilution basierende „index of microvascular resistance“ (IMR), welche unabhängig von epikardialen Koronarstenosen eine MD erkennen und zwischen einer strukturellen oder funktionellen MD unterscheiden können [36].

■ Zusammenfassung

Invasive funktionelle Untersuchungen der Koronarphysiologie sind ein wesentlicher und unverzichtbarer Bestandteil der Beurteilung, ob eine intermediäre Stenose im chronischen Koronarsyndrom eine Fluss-limitierende Wirkung hat und somit eine PCI indiziert ist oder nicht. Der klinische Benefit für Patienten, eine Kostensenkung durch Vermeidung unnötiger Interventionen und bessere Einschätzung der Charakteristik der Stenosierung sind in mehreren großen Studien und Registerdaten belegt. Die Auswahl der funktionellen Untersuchungen ist groß und die Cut-off-Werte bestens belegt.

Im akuten Koronarsyndrom ist der Stellenwert der funktionellen Untersuchungen deutlich geringer. Im Falle der Beurteilung von Culprit-Läsionen hat sie keinen Stellenwert. Die

Datenlage zur Beurteilung von Non-culprit-Läsionen ist nicht eindeutig, ein klarer Benefit einer FFR-basierenden gegenüber einer angiographisch-basierenden Beurteilung zur Revaskularisation konnte nicht belegt werden.

Eine koronarphysiologische Untersuchung nach PCI ermöglicht, funktionell nicht zufriedenstellende Ergebnisse zu identifizieren, welche in der angiographischen Bildgebung nicht entdeckt worden wäre. Eine Verbesserung des klinischen Outcomes post PCI durch funktionelle Kontrolle des intervenierten Ergebnisses ist ebenfalls bestens belegt.

Die neuesten Entwicklungen zeigen, dass auch auf einem 3D-Modell basierende Rekonstruktionen der Koronararterien mit volumetrischer Flussanalyse die Einschätzung hämodynamisch relevanter Stenosierungen ermöglicht – dies wird in Zukunft von größerer Bedeutung sein.

■ Interessenkonflikt

LG: Keiner

MF: Vortragshonorare bzw. Educational Grants von Philips und Abbott

Literatur:

- Demir OM, Haseeb R, van de Hoef TP, et al. Invasive and non-invasive assessment of ischaemia in chronic coronary syndromes: translating pathophysiology to clinical practice. *Eur Heart J* 2022; 43: 105–17.
- Toth G, Hamlilos M, Pyxaras S, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014; 40: 2831–8.
- Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al.; FLOWER-MI Study Investigators. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2021; 385: 297–308.
- Young DF, Cholvlin NR, Roth AC. Pressure drop across artificially induced stenoses in the femoral arteries of dogs. *Circ Res* 1975; 36: 735–43.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
- Götberg M, Cook CM, Sen S, et al. The evolving future of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1379–402.
- Mejía-Rentería H, Lee JM, van der Hoeven NW, et al. Coronary microcirculation downstream non-infarct-related arteries in the subacute phase of myocardial infarction: Implications for physiology-guided revascularization. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011534.
- Pijls NHJ, Van Son JAM, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354–67.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 177–84.
- Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3182–8.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991–1001.
- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2212–41.
- Modi BN, De Silva K, Rajani R, et al. Physiology-guided management of serial coronary artery disease. A review. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 432–8.
- Kwasiborski PJ, Czerwiński W, Kowalczyk P, et al. Influence of heart rate on FFR measurements: An experimental and clinical validation study. *Int J Cardiol* 2020; 317: 13–7.
- Leonardi RA, Townsend JC, Patel CA, et al. Left ventricular end-diastolic pressure affects measurement of fractional flow reserve. *Cardiovasc Revasc Med* 2013; 14: 218–22.
- Fezzi S, Huang J, Lunardi M. Coronary physiology in the catheterisation laboratory: an A to Z practical guide. *AsiaIntervention* 2022; 8: 86–109.
- Sen S, Ahmad Y, Dehbi HM, et al. Clinical events after deferral of LAD revascularization following physiological coronary assessment. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 444–53.
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 1824–34.
- Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir LJ, et al; iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017; 1813: 23.
- Götberg M, Bernthorpe K, Rylance R, et al. 5-Year outcomes of PCI guided by Mmeasure-ment of instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 965–74.
- van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of different diastolic resting indexes to iFR: are they all equal? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3088–96.
- Nijjer SS, Sen S, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014; 7: 1386–96.
- Escaned J, Berry C, De Bruyne B, et al. Applied coronary physiology for planning and guidance of percutaneous coronary interventions. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2023; 19: 464–81.
- Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: The DEFINE PCI Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1991–2001.
- Biscaglia S, Uretsky B, Barbato E, et al. Invasive coronary physiology after stent implantation: Another step toward precision medicine. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 237–46.
- Ding D, Huang J, Westra J, et al. Immediate post-procedural functional assessment of percutaneous coronary intervention: current evidence and future directions. *Eur Heart J* 2021; 42: 2695–707.
- Patel MR, Jeremias A, Maehara A, et al. 1-year outcomes of blinded physiological as-
- essment of residual ischemia after successful PCI: DEFINE PCI Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 52–61.
- Tu S, Westra J, Yang J, et al; FAVOR Pilot Trial Study Group. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2024–35.
- Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009603.
- Xu B, Tu S, Song L, et al; FAVOR III China study group. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2021; 398: 2149–59.
- Erbay A, Penzel J, Abdelwahed YS, et al. Prognostic impact of pancoronary quantitative flow ratio assessment in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010698.
- Boutaleb AM, Ghafari C, Ungureanu C, Carlier S. Fractional flow reserve and non-hyperemic indices: Essential tools for percutaneous coronary interventions. *World J Clin Cases* 2023; 11: 2123–39.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362: 886–95.
- van de Hoef TP, de Waard GA, Meuwissen M, et al. Invasive coronary physiology: a Dutch tradition. *Neth Heart J* 2020; 28 (Suppl 1): 99–107.
- Johnson NP, Matsuo H, Nakayama M, et al. Combined pressure and flow measurements to guide treatment of coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1904–13.
- Rahman H, Demir OM, Khan F, et al. Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2538–49.

Für mit Statinen behandelte erwachsene Patient:innen
mit hohem kardiovaskulärem Risiko und
Triglyceridwerten ≥ 150 mg/dl¹

VERÄNDERN SIE DEN VERLAUF KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

VAZKEPA® IST DAS **ERSTE UND EINZIGE**
EMA-ZUGELASSENE REINE EPA-BASIERTE
OMEGA-3-FETTSÄUREN PRÄPARAT^{1,2}

**25% RELATIVE
RISIKOREDUKTION***

FÜR SCHWERWIEGENDE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE
EINSCHLIESSLICH KARDIOVASKULÄR BEDINGTEM TOD
Absolute Risikoreduktion von 4,8% gegenüber Placebo^{1,3}

- ✓ Benefit gezeigt an harten Endpunkten in der REDUCE-IT-Studie mit über 8.000 Patient:innen, die 4,9 Jahre lang beobachtet wurden.^{1,2}
- ✓ In die europäischen und österreichischen Leitlinien zur Senkung des kardiovaskulären Risikos aufgenommen.⁴⁻⁸

VAZKEPA ist zugelassen zur Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei erwachsenen, mit Statinen behandelten Patient:innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die erhöhte Triglyceride (≥ 150 mg/dl) und eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes und mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen.¹

Referenzen:

1. VAZKEPA Fachinformation, Stand 01/2024. 2. EMA VAZKEPA EPAR Assessment Report. January 2021. 3. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22. 4. Mach F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. 5. Visseren FLJ, et al. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. 6. Byrne RA, et al. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720–3826. 7. Marx N, et al. *Euro Heart J.* 2023;00:1–98. 8. ÖDG. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):S1–S330.

Fachkurzinformation Vazkepa 998 mg Weichkapseln. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält 998 mg Icosapent-Ethyl. **Sonstige Bestandteile:** *Kapselinhalt:* all-rac-alpha Tocopherol; *Kapselhülle:* Gelatine, Glycerol, Maltitol-Lösung (E965 ii), Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (E420 ii), Gereinigtes Wasser, Phospholipide aus Sojabohnen; *Druckfarbe:* Titandioxid, Poly(oxypropylen), Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Vazkepa wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) sowie nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Gegenanzeigen: Allergie gegen Soja oder Erdnuss sowie Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; ATC-Code: C10AX06. **Rezept- und apothekenpflichtig.** **Zulassungsinhaber:** Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, 88 Harcourt Street, Dublin 2, D02DK18, Irland. **Stand der Information:** 01/2024

Angaben zu Dosierung, 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 unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

KI: Konfidenzintervall; EPA: Eicosapentaenoic Acid; HR: Hazard Ratio; RRR: Relative Risikoreduktion; REDUCE-IT: REDUction of Cardiovascular Events with icosapent ethyl – Interventional Trial.

*HR: 0,75; 95% KI: 0,68-0,83; $p < 0,001$; $RRR = 1 - (HR) \times 100\%$.¹

AMARIN

AT-VAZ-00131, erstellt 02/24

© 2024 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. AMARIN, VAZKEPA und REDUCE-IT are registered trademarks of Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

Vazkepa ▼
(Icosapent-Ethyl)

Senkung des kardiovaskulären Restrisikos durch Therapie mit Omega-3-Fettsäuren: Icosapent-ethyl in interdisziplinärer Betrachtung

A. L. Burger^{1,2}, D. Bonderman³, H. Brath⁴, G. Delle-Karth⁵,
S. Greisenegger⁶, C. Hengstenberg⁷, O. Schlager⁸, H. Sourij⁹, A. Zirlik¹⁰, K. Huber^{1,2}

Kurzfassung: Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislauferkrankung („atherosclerotic cardiovascular disease“, ASCVD), aber auch Patienten mit vorbekanntem Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) und zusätzlichen Risikofaktoren bedürfen einer exakten Kontrolle ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikoprofils, um zukünftige ischämische Komplikationen zu verhindern. Trotz sorgsamer Beachtung und Behandlung dieser Faktoren bleibt die Rate an ischämischen Ereignissen als Folge des kardiovaskulären Restrisikos hoch. Eine Hypertriglyceridämie wird als wichtiger Bestandteil eines solchen Restrisikos gesehen und könnte zur Identifikation jener Patienten helfen, die von einer Therapieintensivierung über die bekannten Risiko-reduzierenden Maßnahmen hinaus (LDL-Cholesterinsenkung, Diabetestherapie, antihypertensive Medikation u. a. m.) profitieren könnten.

Die randomisierte, doppel-blinde REDUCE-IT-Studie untersuchte Icosapent-ethyl (IPE) in kardiovaskulären Hochrisikopatienten (ASCVD oder DM2 mit zusätzlichem Risikofaktor) und erhöhten Triglyceriden (135–499 mg/dL) unter Statin-Therapie. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 4,9 Jahren konnte der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, nicht-fataler ischämischer Schlaganfall, koronare Revaskularisation und instabile Angina pectoris) signifikant gesenkt werden. Außerdem konnte eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, der Myokardinfarkt-Rate sowie der ischämischen Schlaganfälle beobachtet werden. Dieser positive Effekt in der IPE-Gruppe zeigte sich unabhängig vom

Ausgangswert und von der Plasmakonzentration der Triglyzeride unter IPE-Therapie. Unerwünschte Nebeneffekte der IPE-Therapie waren ein erhöhtes Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln und eine damit verbundene höhere Hospitalisierungsrate. Schwere Blutungskomplikationen waren in der IPE-Gruppe tendenziell, aber nicht-signifikant erhöht, jedoch ohne fatale Blutungskomplikationen oder einem erhöhten Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle.

Basierend auf diesen Studiendaten wurde die IPE-Therapie bereits in die Richtlinien internationaler Fachgesellschaften (europäische kardiologische Gesellschaft, amerikanische Schlaganfall-Gesellschaft) aufgenommen.

Schlüsselwörter: Icosapent-ethyl, atherosklerotische Herz-Kreislauferkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, REDUCE-IT-Studie

Abstract: Reduction of residual cardiovascular risk through therapy with omega-3 fatty acids: Icosapent-ethyl in an interdisciplinary approach. Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or those with type-2 diabetes mellitus (T2D) and additional risk factors need a careful control of their cardiovascular risk profile to prevent ischemic complications. Despite thorough treatment of these factors, the risk of ischemic events remains high due to the residual cardiovascular risk. Hypertriglyceridemia may be an important contributor and might help to identify patients who could benefit from additional risk-reducing therapy beyond the control of low-density

lipoprotein-cholesterol, antidiabetic medication, and blood-pressure management.

The randomized, double-blind REDUCE-IT study investigated the potential benefit of Icosapent-ethyl (IPE) treatment in patients at high cardiovascular risk (ASCVD or T2D and additional risk factor) with elevated triglycerides (135–499 mg/dL) under statin-treatment. After a median follow-up of 4.9 years, the primary endpoint (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina or coronary revascularisation) was significantly reduced. In addition, a significant reduction of cardiovascular mortality, myocardial infarctions and strokes were observed. This positive treatment effect was independent from the plasma levels of triglycerides before and after treatment initiation. Regarding adverse events, a higher risk of atrial fibrillation and an associated increased hospitalization rate was observed under IPE treatment. Severe bleeding complications tended to be higher in the IPE group (not statistically significant) but were not associated with fatal bleeding complications or an increased risk of hemorrhagic strokes.

On the basis of this data, the treatment option with IPE was already included in the guidelines of international societies (European Society of Cardiology, American Stroke Association). **J Kardiologie 2024; 31 (3–4): 64–7.**

Key words: Icosapent-ethyl, atherosclerotic cardiovascular disease, type-2 diabetes mellitus, REDUCE-IT study

■ Einleitung

Patienten mit vorbekannter atherosklerotischer Herz-Kreislauferkrankung (ASCVD), aber auch Typ-2-Diabetiker (DM2) mit zusätzlichem Risikofaktor (beispielsweise einer chronischen Niereninsuffizienz) weisen ein hohes Risiko für

ischämische Ereignisse auf [1–3]. Bei solchen Hochrisiko-Patienten sind eine sorgsame Erfassung sowie die Behandlung und Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren von zentraler Bedeutung [4, 5]. Die Senkung des „Low-density-lipoprotein-Cholesterins“ (LDL-C) ist neben einer optimalen Blutdruck-Kontrolle und antidiabetischen Therapie eine der zentralen Säulen der kardiovaskulären Sekundärprophylaxe [5–7]. Aber auch bei intensiver Behandlung dieser Risikofaktoren ist die Rate an ischämischen Ereignissen weiterhin hoch (kardiovaskuläres Restrisiko) [8, 9]. Neben vaskulären inflammatorischen Mechanismen wird eine erhöhte Plasmakonzentration an Triglyzeriden mit dem Auftreten von ischämischen Ereignissen assoziiert [10, 11]. Die Hypertriglyceridämie könnte daher als Marker verwendet werden, um Patienten mit hohem kardiovaskulärem Restrisiko zu identifizieren. Diese könnten von zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen profitieren [10, 12]. Zusätzlich zu einer lipidsenkenden Basistherapie mit Statinen konnte zuletzt für die Therapie mit Icosapent-ethyl (IPE) aus

Eingelangt und angenommen am 26.02.2024.

Aus der ¹3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien; der ²Sigmund-Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien; der ³5. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wien; dem ⁴Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Diabetes- und Fettstoffwechselsambulanz, Wien; der ⁵Klinischen Abteilung für Kardiologie, Klinik Floridsdorf, Wien; dem ⁶Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien; der ⁷Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien; der ⁸Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Wien; der ⁹Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz und der ¹⁰Klinischen Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: DDr. Achim Leo Burger, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: achim.burger@gesundheitsverbund.at

dem Kreis der Omega-3-Fettsäuren eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse nachgewiesen werden [13].

■ Datenlage zur Therapie mit Icosapent-ethyl (IPE)

Der klinische Einsatz von IPE zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos wurde in der randomisierten, doppel-blinden REDUCE-IT-Studie untersucht [13] (Abb. 1). Es wurden 8179 Patienten mit bereits bestehender atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung oder mit vorbestehendem DM2 und einem zusätzlichen Risikofaktor wie arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz oder Nikotin-Abusus eingeschlossen [13]. Die Studienteilnehmer mussten vor Therapiebeginn einen Triglyzeridspiegel zwischen 135–499 mg/dL und LDL-C-Werte von 41–100 mg/dL unter bereits bestehender Statin-Therapie aufweisen [13].

Der primäre Endpunkt war eine kombinierte Ereignisrate aus kardiovaskulärem Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt, nicht-fatalem Schlaganfall, koronare Revaskularisation und instabile Angina pectoris [13]. Die Patienten wurden auf eine Behandlung mit täglich 2 × 2 g IPE versus Placebo randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 4,9 Jahren beobachtet [13]. Der primäre Endpunkt konnte durch die Therapie mit IPE um 25 % (17,2 % vs. 22,0 %, $p < 0,001$) gesenkt werden. Ebenso konnte die kardiovaskuläre Mortalität signifikant reduziert werden (4,3 % vs. 5,2 %, $p = 0,03$) [13]. Die Reduktion des primären Endpunktes war unabhängig vom Ausgangswert und unabhängig von einer Senkung der Triglyzeride zu beobachten [13]. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigte sich eine geringere Häufigkeit an gastrointestinalen Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo auf Mineralöl-Basis (33,0 % vs. 35,1 %, $p = 0,04$) [13]. Jedoch wurde in der Therapiegruppe mit IPE ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (5,3 % vs. 3,9 %, $p = 0,003$) und eine damit verbundene erhöhte Hospitalisierungsrate beobachtet (3,1 % vs. 2,1 %, $p = 0,004$) [13]. Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern hatten eine vergleichbare relative Risikoreduktion hinsichtlich des primären und der sekundären Endpunkte im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehendes Vorhofflimmern [14]. Die Rate an schweren Blutungsereignissen war mit 2,7 % in der IPE-Gruppe verglichen mit 2,1 % in der Placebo-Gruppe tendenziell erhöht ($p = 0,06$). Kein Unterschied bestand hingegen im Auftreten von hämorrhagischen Schlaganfällen oder fatalen Blutungsereignissen [13].

In der Folge sind die Lehren aus der REDUCE-IT-Studie [13] aus Sicht verschiedener Fach-Experten angeführt.

■ Therapeutische Anwendung von IPE aus neurologischer Sicht

Bei einem Viertel der Patienten mit ischämischen Schlaganfall ist eine Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien die mögliche oder wahrscheinliche Ursache der Erkrankung und bei zwei Drittel der Patienten ist eine Atherosklerose insgesamt

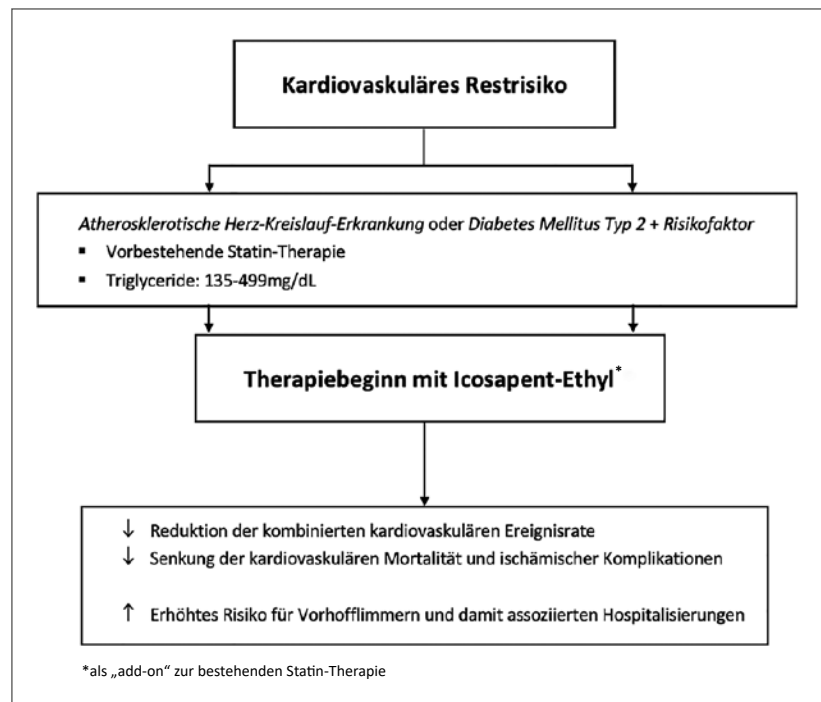


Abbildung 1: Überblick zum möglichen Einsatz einer IPE-Therapie und des zu erwartenden klinischen Effekts auf Basis der REDUCE-IT-Studie [13]. © A.L. Burger

nachweisbar [15]. Bedeutsam ist, dass diese Patientenpopulation im Vergleich zu anderen Ätiologien ein besonders hohes Risiko für Rezidiv-Ereignisse aufweist und demnach eine sorgsame Sekundärprophylaxe besonders wichtig erscheint [16]. Im Rahmen der REDUCE-IT-Studie wurde auch der Einfluss einer IPE-Therapie auf zerebrovaskuläre Ereignisse untersucht [13]. Die Rate an fatalen und nicht-fatalen Schlaganfällen konnte durch eine Therapie mit IPA im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden (HR = 0,72, 95%-CI: 0,55–0,93, $p = 0,01$). Dieses positive Ergebnis konnte sowohl für Erstereignisse (HR = 0,72, 95%-CI: 0,55–0,93, $p = 0,01$) als auch für die Gesamtzahl an Schlaganfällen beobachtet werden (RR = 0,68, 95%-CI: 0,52–0,91, $p = 0,008$) [13, 17] und zeigte sich unabhängig von der Höhe der Triglyzeride vor Studieneinschluss [13]. Zu beachten sind jedoch das erhöhte Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern und die dadurch erhöhte Hospitalisierungsrate [13]. Folglich wird in den Richtlinien der amerikanischen Schlaganfall-Gesellschaft (American Stroke Association) eine Therapie mit IPE bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke bei vorbestehender Statin-Therapie und erhöhten Triglyzeriden (135–499 mg/dL) und LDL-C (41–100 mg/dL) mit einer Klasse-IIa-Indikation empfohlen, wenn die Anamnese hinsichtlich Vorhofflimmern unauffällig ist [18].



*vgl. Fig. 4 „Hierarchical Testing of End Points“ in:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1812792>

■ Therapeutische Anwendung von IPE aus angiologischer Sicht

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) haben aufgrund der meist fortgeschrittenen Atherosklerose ein hohes Risiko für koronare, zerebrovaskuläre und peripher-arterielle ischämische Ereignisse [19]. In der REDUCE-IT-Studie wurde eine Subpopulation von 688 Patienten mit pAVK eingeschlossen [13]. Nach dem medianen Beobachtungszeitraum von 4,9 Jahren zeigte sich in der *Post-hoc*-Analyse dieser Subgruppe eine signifikante Risikoreduktion in der Gesamtereignisrate (RR = 0,68, 95%-CI: 0,47–0,97, $p = 0,03$) [20]. Das Vorliegen einer pAVK wurde im Rahmen der REDUCE-IT-Studie über einen erniedrigten „ankle-brachial-index“ (ABI) definiert. Eine Charakterisierung der pAVK-Subgruppen anhand der zugrundeliegenden Klinik ist bislang jedoch nicht verfügbar [13]. Eine solche klinische Beurteilung wäre interessant, da das Risiko für ischämische Ereignisse insbesondere bei Patienten mit chronisch beinbedrohender Ischämie („chronic limb-threatening ischemia“ [CLTI], ident mit einem pAVK-Fontaine-Stadium III oder IV) hoch ist und diese Population daher besonders von einer intensiven kardiovaskulären Risikoreduktion profitiert [21].

■ Therapeutische Anwendung von IPE aus diabetologischer Sicht

In der REDUCE-IT-Studie wurden insgesamt 4730 Patienten (57,8 % der Gesamt-Population) mit vorbekanntem DM2 eingeschlossen [13]. Der positive Effekt der IPE-Therapie zeigte sich dabei sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne DM2 (p -Wert für Interaktion $p = 0,56$). In einer primärpräventiven Strategie wurde der Einsatz von IPE in der Subpopulation von 2396 (29,3 %) Patienten mit DM2 und zumindest einem zusätzlichen Risikofaktor (u. a. Nikotin-Abusus, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, hsCRP > 3,0 mg/L) untersucht [13, 22]. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für diese Gruppe in der Primärprävention per se keine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (HR = 0,88, 95%-CI: 0,70–1,10, $p = 0,14$), wofür die Studie auch nicht gepowert war [13]. Es zeigte sich keine signifikante Heterogenität zum Ergebnis der Gesamtpopulation (p for interaction 0,14) [13].

In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Herzgesellschaft („European Society of Cardiology“ [ESC]) zur Behandlung des DM2 wird bei Höchststrisiko-Patienten mit bereits bestehender atherosklerotischer Herz-Kreislaufkrankung primär der Einsatz von SGLT-2- („sodium glucose linked-transporter-2“) Inhibitoren und GLP1- („glucagon-like peptide 1“) Rezeptor-Agonisten empfohlen [5]. Die Therapie mit IPE kann bei Patienten mit DM2 und Triglyzeriden von 150–499 mg/dL unter Statin-Therapie erwogen werden (Klasse-IIb-Indikation) [5]. Auch die Leitlinien der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft empfehlen, dass zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit ASCVD und erhöhten Triglyzeriden (135–499 mg/dL) unter Statin-Therapie eine IPE-Therapie erwogen werden kann [23].

■ Therapeutische Anwendung aus kardiologischer Sicht

Patienten mit ASCVD bedürfen einer exakten kardiovaskulären Sekundärprophylaxe. Diese Patienten haben jedoch auch nach optimaler LDL-C-Senkung und nach Kontrolle der klassischen Risikofaktoren beachtlich hohe ischämische Ereignisraten, die durch das kardiovaskuläre Restrisiko bestimmt sind [10]. In der REDUCE-IT-Studie konnte durch den Einsatz von IPE gezeigt werden, dass neben einer signifikanten Senkung der kardiovaskulären Mortalität in der Gesamtpopulation insbesondere auch Patienten mit bereits stattgehabtem Myokardinfarkt hinsichtlich des primären Endpunktes profitierten (HR = 0,74, 95%-CI: 0,65–0,85, $p < 0,001$) [24]. Zudem konnte in der Hochrisiko-Subpopulation bei Patienten mit rezentem akutem Koronarsyndrom (ACS) innerhalb der zwölf Monate vor Studieneinschluss ($n = 840$) eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate beobachtet werden (HR = 0,63, 95%-CI: 0,48–0,84, $p = 0,002$) [25]. Auch das Risiko für fatale und nicht-fatale Myokardinfarkte in der Gesamtpopulation konnte durch die IPE-Therapie signifikant gesenkt werden (HR = 0,69, 95%-CI: 0,58–0,81, $p < 0,001$) [25].

Auf Basis der REDUCE-IT-Studie wird in den aktuellen Leitlinien der ESC zur Dyslipidämie die Therapie mit IPE mit einer Klasse-IIa-Empfehlung bei Patienten mit vorbestehender Statin-Therapie und Triglyzeriden von 135–499 mg/dL empfohlen [7, 13].

■ Zusammenfassung

Patienten mit bereits bestehender ASCVD als auch Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und zusätzlichen Risikofaktoren sind Hochrisiko-Patienten mit hohen kardiovaskulären Ereignisraten auch nach optimaler LDL-C-Kontrolle. Die Hypertriglyzeridämie könnte zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Restrisiko beitragen. Unter einer Therapie mit IPE bei Hochrisiko-Patienten mit Hypertriglyzeridämie kann – unter fortbestehender Statintherapie – eine signifikante Reduktion von ischämischen Folgeereignissen, aber auch eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität erwartet werden. Ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern und eine damit assoziierte erhöhte Hospitalisierungsrate muss jedoch in die therapeutischen Überlegungen einer IPE-Strategie miteinbezogen werden. Diese Therapie ist anhand der bisher vorliegenden Daten insgesamt als effektiv und gut verträglich einzuschätzen.

■ Interessenkonflikt/Disclosure

Die Erstellung dieses Manuskripts erfolgte mit finanzieller Unterstützung durch das Unternehmen Amarin.

Literatur:

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22.
2. Song J, Murugiah K, Hu S, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of recurrent acute myocardial infarction in China. *Heart* 2020; 107: 313–8.

3. Sacre JW, Magliano DJ, Shaw JE. Heart failure hospitalisation relative to major atherosclerotic events in type 2 diabetes with versus without chronic kidney disease: A meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Metab* 2021; 47: 101249.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
5. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44: 4043–140.
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
8. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20: 685–95.
9. Usman M, Khunti K, Davies MJ, Gillies CL. Association and relative importance of multiple risk factor control on cardiovascular disease, end-stage renal disease and mortality in people with type 2 diabetes: A population-based retrospective cohort study. *Prim Care Diabetes* 2021; 15: 218–26.
10. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J* 2021; 42: 113–31.
11. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011; 270: 65–75.
12. Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, et al. Triglycerides revisited: is hypertriglyceridaemia a necessary therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9: 570–82.
13. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22.
14. Olshansky B, Bhatt DL, Miller M, et al. Cardiovascular benefits of icosapent ethyl in patients with and without atrial fibrillation in REDUCE-IT. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e026756.
15. Lavallée PC, Charles H, Albers GW, et al. Underlying causes of TIA and minor ischemic stroke and risk of major vascular events. *JAMA Neurology* 2023; 80: 1199–208.
16. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *New Engl J Med* 2016; 374: 1533–42.
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Abstract 57: Reduction in ischemic stroke with icosapent ethyl – insights from REDUCE-IT. *Stroke* 2021; 52 (Suppl 1): A57-A.
18. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: e364–e467.
19. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–26.
20. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Abstract 10627: Benefits of icosapent ethyl in patients with prior peripheral artery disease: REDUCE-IT PAD. *Circulation* 2021; 144 (Suppl 1): A10627-A.
21. Agnelli G, Belch JJF, Baumgartner I, et al. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis* 2020; 293: 94–100.
22. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial. *Clin Cardiol* 2017; 40: 138–48.
23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S158–S190.
24. Gaba P, Bhatt DL, Steg PG, et al. Prevention of cardiovascular events and mortality with icosapent ethyl in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1660–71.
25. Steg PG, Bhatt DL, Miller M, et al. Benefits of icosapent ethyl in patients with recent acute coronary syndrome (ACS): REDUCE-IT ACS. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81 (8 Suppl): 1113.



8

Varianten –

für eine individuelle
Lipidtherapie.

Fachkurzinformation siehe Seite 87

AROSUVA[®]
rosuvastatin



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

Akuter Hauptstammverschluss

N. Redl, F. Glaser

Klinische Abteilung für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Krems an der Donau

Abkürzungen:

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
AV	Atrioventrikulär
CX	Ramus circumflexus
EKG	Elektrokardiogramm
LAD	Left Anterior Descending Artery
LM	Linker Hauptstamm (Left Main Coronary Artery)
NSTEMI	Non-ST-Hebungsinfarkt
RCA	Right Coronary Artery
STEMI	ST-Hebungsinfarkt

Klinische Situation

Eine 55-jährige Patientin wird im Dezember 2023 mit dem Notarzthubschrauber mit der Diagnose „STEMI“ in den Schockraum gebracht. Sie berichtet über seit einer Woche rezidivierende AP-Beschwerden. Nun besteht seit drei Stunden erneut AP mit Ausstrahlung in den Rücken und den linken Arm. Bei Ankunft präsentiert sich die Patientin im kardiogenen Schock und respiratorisch insuffizient (SpO_2 82 % bei 15L O_2). Die arterielle Laktatkonzentration liegt bei 5,2 mmol/L (0,6–1,7 mmol/L). Es erfolgt sofort die endotracheale Intubation und Beatmung, der Katecholaminbedarf ist von Anfang an hoch. Bei der akuten Koronarangiographie zeigen sich ein Verschluss des linken Hauptstamms sowie eine hochgradige, jedoch nicht flusslimitierende Stenose der dominanten rechten Kranzarterie und des Ramus interventricularis posterior (Abb. 1). Es gelingt zwar, den Hauptstamm teilweise wieder zu eröffnen, es kommt jedoch während der Intervention zur irreversiblen elektromechanischen Dissoziation und die Patientin verstirbt.

EKG-Analyse

Das EKG zeigt eine Sinustachykardie mit einer Frequenz von 103/Minute, mit normaler AV-Überleitung. Die QRS-Dauer wird bei der automatischen Messung mit 96 msec angegeben. In den Extremitätenableitungen besteht eine deutliche ST-Streckenhebung in I und aVL, sowie eine noch ausgeprägtere spiegelbildliche Senkung in den inferioren Ableitungen, am ausgeprägtesten in III. In den Brustwandableitungen findet sich eine signifikante ST-Hebung in V_2 bis V_6 . Der Analysealgorithmus erkennt einen anterolateralen Infarkt.

Weitere EKG-Details

Bei genauer Betrachtung beträgt die tatsächliche QRS-Breite 120 msec: In V_1 und V_6 , sowie den Extremitätenableitungen ist deutlich erkennbar, dass der terminale Anteil des QRS verbreitert und auch fraktioniert (V_5 , V_6) ist. Dementsprechend muss auch der J-Punkt richtig angelegt werden. In aVL findet sich eine QR-Konfiguration des Kammerkomplexes. Die QRS-Gesamtamplitude ist in V_4 – V_6 reduziert, die S-Welle in V_5 eindeutig hochgezogen (Abb. 2).

Diskussion

Wie oben berichtet, bestand ein akuter kompletter Verschluss des linken Hauptstamms. Üblicherweise findet sich angiographisch bei einem akuten Koronarsyndrom auf Basis einer ursächlichen Hauptstammläsion entweder eine subtotale Stenose mit Flussreduktion oder – seltener – ein kompletter Hauptstammverschluss mit kollateraler Zirkulation. Das EKG zeigt dann als Ausdruck einer nahezu globalen subendokardialen Ischämie das Bild eines NSTEMI mit sieben oder mehr Ableitungen mit ST-Senkung und Hebung in aVR, oft verbunden mit Hebung in V_1 , wobei letztere üblicherweise geringer ausgeprägt ist als in aVR [2] (siehe Beispiel in Abbildung 3).

Die linke Koronararterie liefert mehr als 80 % des Blutflusses zum linken Ventrikel [3], weswegen bei einem kompletten akuten LM-Verschluss nur wenige Patienten das Krankenhaus lebend erreichen. Unter der Gesamtzahl aller Angiographien findet sich nur bei etwa 0,1–1 % ein Hauptstammverschluss, bei etwa 4–5 % eine signifikante Hauptstammläsion (Stenose oder Verschluss) [4, 5]. Die EKGs der Patienten mit LM-Verschluss bieten ein buntes Bild als jene mit LM-Stenose: Bei 75 % zeigt sich das Bild eines STEMI als Ausdruck der transmuralen Myokardischämie [6]. In den früheren Serien betreffend ACS mit ursächlicher LM-Läsion wurde nicht zwischen LM-Verschluss und subtotaler LM-Stenose unterschieden, sodass mit „Hauptstamm-EKG“ nahezu ausschließlich das

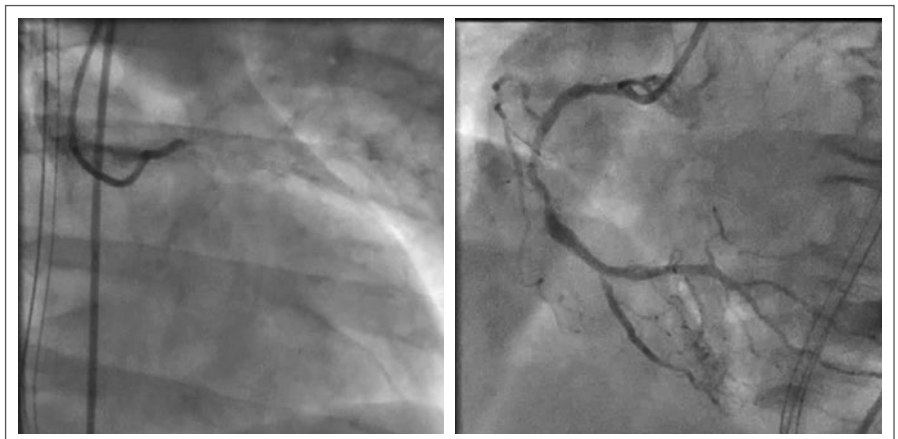
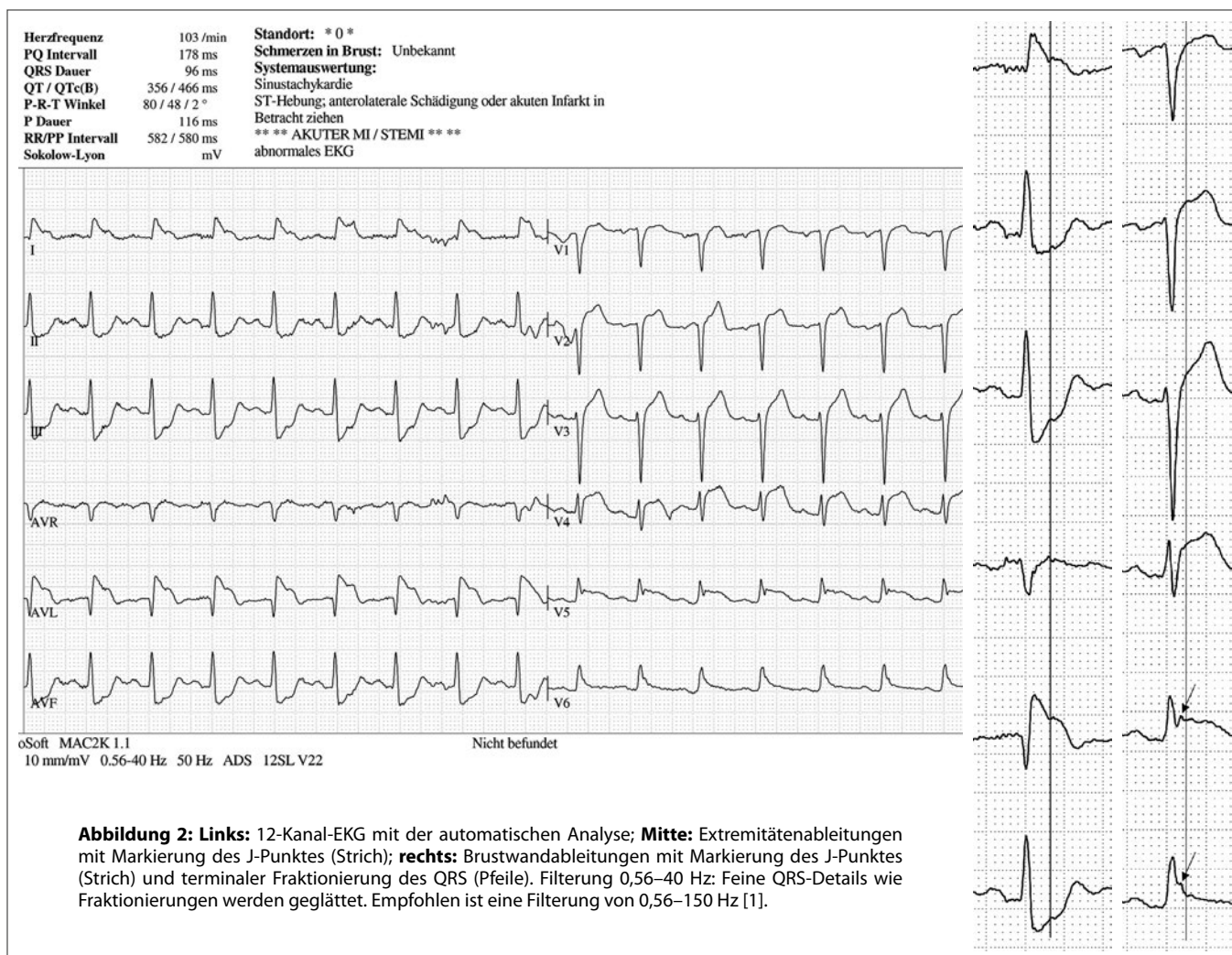


Abbildung 1: Links: Verschluss des linken Hauptstamms; rechts: hochgradige Stenose der dominanten RCA und des Ramus interventricularis posterior.



oben diskutierte Bild der globalen subendokardialen Ischämie assoziiert wird. Natürlich besteht auch bei ACS-Patienten mit diesem EKG-Muster entsprechend der ausgedehnten Ischämie eine schlechte Prognose und somit die Indikation zur akuten Revaskularisation [7].

Die bei unserer Patientin vorliegende Kombination von ST-Hebung in I, aVL, V₂–V₆ und massiven spiegelbildlichen Senkungen in den inferioren Ableitungen ist eines von mehreren typischen

EKG-Bildern bei komplettem Verschluss des linken Hauptstamms [2, 6]. Die automatische Analyse „Anterolateralinfarkt“ ist richtig: Idente Bilder kann man auch bei einem Verschluss eines diagonalen Astes der LAD finden (Beispiel: Abb. 4). Die Erklärung ist, dass ein LM-Verschluss eine Kombination aus extensivem LAD- und CX-Infarkt ist. Bei extensivem LAD-Infarkt weist der ST-Vektor in der Frontalebene nach superior, bei CX-Infarkt zwischen inferior und lateral. Der Summenvektor weist je nach Verteilungstyp und eventuell vorhandener asym-

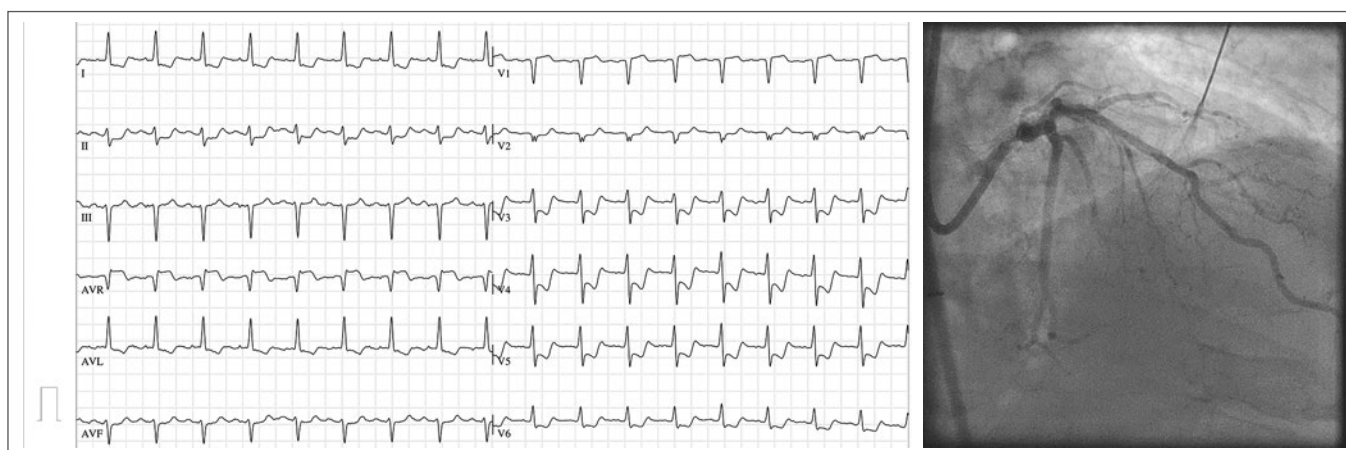
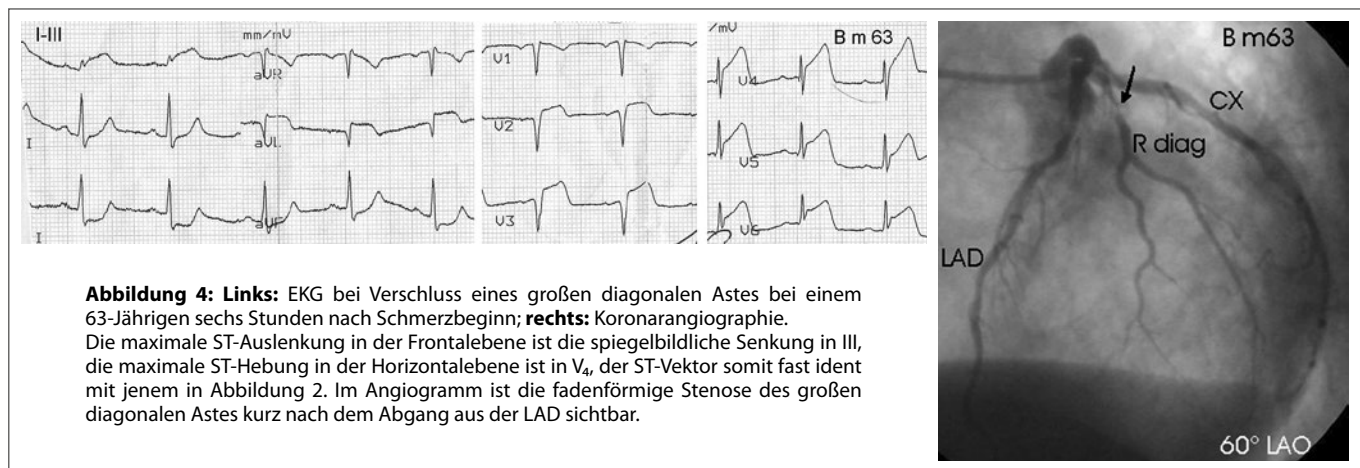


Abbildung 3: Links: EKG eines 80-jährigen mit kritischer Stenose des LM drei Stunden nach Schmerzbeginn; rechts: Koronarangiographie. Es besteht eine ST-Hebung in aVR, geringer in V₁. Acht der übrigen Ableitungen weisen ST-Senkungen im Sinne einer diffusen Innenschichtischämie auf. Gleiche Bilder findet man bei LM-Verschluss mit Kollateralisierung [6].



metrischer Kollateralisierung in Richtung anterolateral, weg von III. Für die Horizontalebene gilt: Bei extensivem LAD-Infarkt weist der ST-Vektor nach anterior Richtung V₁–V₆, bei CX-Infarkt nach posterior und lateral [4]. Der Summenvektor weist in Richtung V₄ oder V₅, woraus ein isoelektrischer ST-Abgang in V₁ resultiert. Grundprinzip ist also, dass beim LM-Verschluss in beiden im EKG abgebildeten Ebenen weitgehend entgegengesetzt gerichtete Vektoren einen Summenvektor ergeben, die dem Vektor, der bei einem Diagonalast- (oder hohen Marginal-) Verschluss entsteht, entspricht.

Zwei Veränderungen des terminalen QRS sind zu bemerken: Verlust der S-Welle in V₅, verbunden mit dem Abgang des angehobenen ST-Segments von der absteigenden R-Welle. Dieses Phänomen ist schon lange bekannt und hat sowohl prognostische als auch diagnostische Bedeutung: Patienten mit dieser Veränderung haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich Mortalität im Vergleich zu Patienten mit STEMI ohne terminale QRS-Veränderung [9]. Wenn vorhanden, tritt es sehr früh im Infarktverlauf auf, ist also ähnlich wie ein „Erstickungs-T“ ein Hinweis für ein noch sehr frühes Infarktstadium [10].

Die zweite Veränderung ist die Verbreiterung des terminalen QRS. In V₅ und V₆ ist eine diskrete Fragmentierung (zusätzliche Zacke) zu sehen, die die Verbreiterung des QRS verursacht. Ursächlich ist eine lokal verzögerte Depolarisation. Patienten mit dieser Form der QRS-Verbreiterung haben eine bis zu 4× höhere Spitalmortalität [11]. Zu bemerken ist, dass das EKG leider mit einer Low-Pass-Filterung von 40 Hz geschrieben wurde, wodurch feine QRS-Fragmentierungen (diese wären bei ordnungsgemäßer Filtereinstellung von 150 Hz vermutlich auch in den QRS-Komplexen der Extremitätenableitungen zu sehen) weggefiltert werden.

Das „Hauptstamm-Verschluss-EKG“

Wie erwähnt, erfüllen etwa ¼ aller EKGs bei akutem komplettem Verschluss des linken Hauptstamms STEMI-Kriterien (signifikante ST-Hebung in zwei zusammengehörigen Ableitungen). Die Verteilung der Ableitungen mit Hebungen ist wie folgt (Zahlen gerundet, Summe daher 99 %) [6]:

- I, aVL, Brustwand ohne V₁: ca. 54 % (das Muster unserer Patientin)
- I, aVL, Brustwand mit V₁: ca. 25 %
- I, aVL, aVR ca. 14 %
- andere Verteilung: ca. 6 %

Ein Viertel aller EKGs bei akutem komplettem Verschluss des linken Hauptstamms weist keine STEMI-Kriterien auf. Die Verteilung der Ableitungen mit ST-Hebungen bei diesen „NSTEMI-EKGs“ ist:

- aVR: ca. 39 %
- aVR, aVL: ca. 45 % (siehe Abb. 5)
- aVR + V₁: ca. 15 %

Patienten mit Hebung in aVR oder aVR + V₁ weisen im Sinne einer ausgedehnten Innenschichtischämie ausgedehnte ST-Senkungen in sechs oder mehr Ableitungen auf. Laut Liu et al. [6] kommt es aufgrund ausreichender Kollateralisierung nicht zur transmuralen Ischämie mit Ausbildung eines STEMI. Die Sonderstellung von aVR ist die, dass diese Ableitung auf die Innenseite des Herzens gerichtet ist und daher bei diffuser Innenschichtischämie eine ST-Hebung aufweist.

Eine Hebung in aVR + aVL ist ebenfalls mit diffuser Innenschichtischämie vereinbar. Bei weitgehendem Fehlen von ST-Senkungen in der Mehrzahl der Ableitungen V₂–V₆ muss jedoch von einer transmuralen Ischämie ausgegangen werden (vgl. Legende zu Abb. 5).

Bei 50 % aller Patienten besteht auch ein Rechtsschenkelblock, ein links anteriorer Hemiblock oder eine Kombination aus beiden (Abb. 5). Ein Linksschenkelblock ist selten.

■ Zusammenfassung

EKGs von Patienten mit angiographisch nachgewiesenem, akutem vollständigem Verschluss des LM sind selten. Klinisch präsentieren sich die Patienten hämodynamisch, oft auch rhythmologisch und respiratorisch instabil. Im Gegensatz zu früheren Berichten (und verbreiteter Meinung) erfüllen ca. ¼ der EKGs bei akutem LM-Verschluss die Kriterien eines STEMI. Das EKG-Bild kann dem eines vergleichsweise „harmlosen“ Anterolateralinfarkts gleichen.

Patienten mit NSTEMI weisen eine Hebung in aVR auf, oft auch in V₁ oder aVL, verbunden mit ausgedehnten ST-Senkungen in den übrigen Ableitungen. Dieses Bild (außer der Kombination Hebung in aVR + aVL) findet sich auch bei der kritischen Hauptstammstenose oder bei schwerer Mehrgefäßerkrankung.



Abbildung 5: Links: EKG eines 71-Jährigen mit akutem Verschluss des LM drei Stunden nach Schmerzbeginn; **rechts:** Angiographie. Es bestehen ein breiter bifaszikulärer Block, geringe ST-Hebung in aVR, deutlich in aVL. Formal liegt ein NSTEMI vor. Massive ST-Senkung in den inferioren Ableitungen, geringer in V₆. Der isoelektrische ST-Abgang in V₁–V₅ spricht dafür, dass entgegengesetzt gerichtete Verletzungsvektoren Richtung anterior und posterior vorliegen, wie am Beispiel unserer Patientin (Abb. 2, Diskussion) beschrieben. Die QRS-Amplitude ist in vielen Ableitungen reduziert. Es ist somit von massivem Verlust an Myokardmasse und Transmuralität des Infarkts auszugehen. Gerade bei Infarkten, die aufgrund ihrer Größe gegenüberliegende Myokardareale betreffen, wird die Definition eines STEMI oft nicht erfüllt.

Bei 50 % aller Patienten mit LM-Verschluss besteht zusätzlich ein Rechtsschenkelblock, ein links anteriorer Hemiblock oder ein bifaszikulärer Block, ähnlich wie beim LAD-Verschluss vor Abgabe des ersten septalen Astes.

Patienten mit kritischer LM-Stenose, vor allem aber Patienten mit LM-Verschluss, haben eine schlechte Prognose und bedürfen der akuten Revaskularisation. Patienten mit den diskutierten Bildern der globalen subendokardialen Ischämie müssen der Gruppe „Very high-risk NSTEMI-ACS“ entsprechend den ACS-Guidelines 2023 [7] zugeordnet, akut invasiv abgeklärt und revaskularisiert werden.

Literatur:

1. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society; et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society:

endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2007; 115: 1306–24.

2. Fiol M, Carrillo A, Rodríguez A, et al. Electrocardiographic changes of ST-elevation myocardial infarction in patients with complete occlusion of the left main trunk without collateral circulation: differential diagnosis and clinical considerations. *J Electrocardiol* 2012; 45: 487–90.

3. Cerci RJ, Arbab-Zadeh A, George RT, et al. Aligning coronary anatomy and myocardial perfusion territories: an algorithm for the

CORE320 multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 587–95.

4. Showkathali R, Yalamanchi RP. Contemporary left main percutaneous coronary intervention: A state-of-the-art review. *Interv Cardiol* 2023; 18: e20.

5. Édes IF, Ruzsa Z, Lux Á, et al. Acute, total occlusion of the left main stem: coronary intervention options, outcomes, and recommendations. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2018; 14: 233–9.

6. Liu C, Yang F, Hu Y, Zhang J, et al. Combining electrocardiographic criteria for predicting acute total left main coronary artery occlusion. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 936687.

7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 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.

8. Andersen MP, Terkelsen CJ, Sørensen JT, et al. The ST injury vector: electrocardiogram-based estimation of location and extent of myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 2010; 43: 121–31.

9. Mulay DV, Mukhedkar SM. Prognostic significance of the distortion of terminal portion of QRS complex on admission electrocardiogram in ST segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J* 2013; 65: 671–7.

10. Barnhill JE 3rd, Tendera M, Cade H, et al. Depolarization changes early in the course of myocardial infarction: significance of changes in the terminal portion of the QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 143–9.

11. Luo G, Li Q, Duan J, et al. The predictive value of fragmented QRS for cardiovascular events in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2020; 11: 1027.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Nicolas Redl
Klinische Abteilung für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Krems an der Donau
A-3500 Krems, Mitterweg 10
E-Mail: Nicolas.Redl@krems.lknoe.at

Aortenstenose und kardiale Amyloidose

Teil 1: Epidemiologie, Prävalenz, Symptomatik

C. Nitsche

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

Vorliegender Beitrag stellt den ersten Teil einer Serie zur dualen Pathologie aus Aortenstenose und kardialer Amyloidose (AS-KA) dar. In rezenter Vergangenheit hat das gemeinsame Auftreten dieser beiden Herzerkrankungen zunehmendes wissenschaftliches und klinisches Interesse hervorgerufen. Dies ist einerseits auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten für die KA, wie auch auf die Verfügbarkeit von effektiven Therapiemöglichkeiten für sowohl AS als auch KA zurückzuführen. Ziel dieser Serie ist die Wissensbildung und -erweiterung zu Häufigkeit, klinischem Erscheinungsbild, Erkennen und Screening-Möglichkeiten bis hin zu Therapie und Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit AS-KA.

■ Epidemiologie und Pathophysiologie

Die kardiale Amyloidose stellt eine infiltrative Herzerkrankung dar, bei welcher sich fehlgefaltetes Protein im extrazellulären Raum von Herzstrukturen abgelagert. Die beiden mit Abstand häufigsten Subtypen der KA sind die Transthyretin-KA (ATTR-KA) und die Leichtketten-KA (AL-KA). Zur Diagnostik kommen in einem ersten Schritt die Knochenszintigraphie mit Amyloid-affinen Tracern (im europäischen Raum meist ^{99}Tc -DPD und ^{99}Tc -HMDP) und die Leichtketten-Analyse aus Serum und Harn zum Einsatz. Sollte eine eindeutige Diagnose durch

diese beiden Methoden nicht möglich sein, müssen ggf. weitere Diagnostika durchgeführt werden (Herz-MRT, Organ-Biopsie, Massenspektrometrie).

Auf die Diagnostik der dualen Pathologie soll im zweiten Teil dieser Serie genauer eingegangen werden.

Schätzungen zur Prävalenz der KA in der Allgemeinbevölkerung sind komplex, da hierfür eine lückenlose Testung einer (gesunden) Referenzpopulation notwendig wäre. Vergleichbare Bestrebungen wurden aufgrund ethischer Bedenken wegen der mit der Knochenszintigraphie assoziierten Strahlenbelastung (also der wichtigsten Untersuchungsmethode zur nicht-invasiven Diagnosestellung der ATTR-KA) zurückgewiesen. Somit basieren unsere Schätzungen zur Prävalenz der ATTR-KA derzeit auf der Analyse von konsekutiven Patienten, die aus nicht-kardialer Ursache für eine Knochenszintigraphie zugewiesen wurden. Die Prävalenz in der größten vergleichbaren Studie betrug $< 1\%$, wobei die Häufigkeit eine deutliche Zunahme mit dem Alter aufwies. So lag die Prävalenz bei >80 -Jährigen bei $\sim 3\%$ [1] (Abb. 1).

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch auf den Unterschied zwischen Erkrankungs-Prävalenz und -Inzidenz hingewiesen. Am Beispiel der KA lässt sich dieser Unterschied gut

darstellen, da eine Verbesserung in den Diagnosemöglichkeiten und damit einhergehend eine gesteigerte Achtsamkeit für die Erkrankung zu einem vermehrten Erkennen der KA – also zu einer ansteigenden Inzidenz – geführt haben. Die Erkrankungs-Prävalenz der KA hat sich in den letzten Jahrzehnten also mit großer Wahrscheinlichkeit nicht verändert. Sie wird lediglich häufiger und in früheren Stadien entdeckt [2].

Kenntnisse über die Prävalenz der KA in der „Allgemeinbevölkerung“ sind essenziell, um klinische Phänotypen mit einer überdurchschnittlichen Erkrankungshäufigkeit definieren zu können. Hierzu zählt das Kollektiv von älteren Patienten mit degenerierter kalzifizierter AS. In der bis dato größten multizentrischen Registerstudie, welche konsekutive Patienten mit hochgradiger AS einschloss, die für eine transkathetergestützte Aortenklappen-Intervention (TAVI) vorgesehen waren, lag die Prävalenz von dualer Pathologie AS-KA bei 1:8. [3]. Eine Meta-Analyse ergab einer Erkrankungshäufigkeit von 11% [4]. Die überwiegende Mehrheit dieser Fälle waren Patienten mit ATTR-KA, wobei auch einige wenige Fälle mit AS und AL-assoziiierter KA detektiert wurden [5]. Im Vergleich zu einer Alters-korrigierten Vergleichspopulation ist die KA also bei bestehender AS in etwa $4\times$ so häufig. Dies wirft die Frage nach zugrunde liegenden Erkrankungsmechanismen auf.

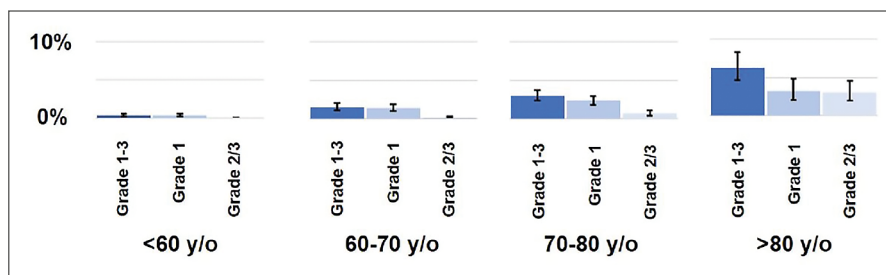


Abbildung 1: Prävalenz der kardialen Amyloidose in der Allgemeinbevölkerung, stratifiziert nach Patientenalter. Grad 1 bedeutet leichte kardiale Anreicherung in der Knochenszintigraphie (mögliche kardiale Amyloidose). Grad 2/3 bedeutet deutliche Anreicherung in der Knochenszintigraphie, gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer gesicherten kardialen Amyloidose. (Aus [1]. © C. Nitsche) y/o: year old.

Verantwortliche pathophysiologische Aspekte sind bisher nicht vollständig geklärt. Die am häufigsten formulierte Hypothese besagt, dass die erhöhte Nachlast bei bestehender AS möglicherweise zu einer vermehrten Spaltung der TTR-Tetramere in Monomere mit anschließender myokardialer Ablagerung bedingen könnte. Ebenso wurde eine mögliche Rolle der Amyloidablagerung in der Pathogenese der AS diskutiert [6]. Dieser Mechanismus ist jedoch weniger wahrscheinlich, da es sich beim

Amyloid-Subtyp im Klappengewebe um Apolipoprotein A1 handelt, welches im entzündlichen Milieu des Klappenkalks gebildet werden kann – und welches sich somit vom myokardialen Amyloid (ATTR oder AL) unterscheidet [7].

■ Klinisches Erscheinungsbild

Die klinische Symptomatik stellt einen der Hauptgründe dar, wieso eine begleitende KA bei Patienten mit AS oft unbeachtet bleibt. Beide Herzerkrankungen – also sowohl AS als auch KA – gehen mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz einher. Aufgrund der häufig anzutreffenden diastolischen Dysfunktion (Mechanismus: Hypertrophie) und in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium auch systolischen Dysfunktion stellt die belastungsabhängige Dyspnoe ein Kardinalsymptom der AS dar. Dies deckt sich mit der KA, welche als restriktive Kardiomyopathie bei längerem Bestehen unweigerlich zum Auftreten von Dyspnoe führt. Zusätzlich kommt es bei der AS durch die meist signifikanten linksventrikulären (LV) Umbauprozesse (Hypertrophie, Fibrose) zur belastungsabhängigen myokardialen Minderperfusion. Dieser Mechanismus der mikrovaskulären Ischämie besteht ebenso bei Patienten mit KA. Amyloidablagerungen lassen sich auch in kleinen myokardialen Gefäßen finden – ein Phänomen, welches die vasodilatative Antwort auf körperlichen Stress beeinträchtigt und zu einem myokardialen Angebots-/Bedarfs-Mismatch führt. Als klinisches Korrelat bedingt diese Minderperfusion das Auftreten von belastungsabhängigen Angina-pectoris-Beschwerden. Ebenso können beide Erkrankungen eine Abnahme der funktionellen Leistungskapazität bedingen. Hierbei weisen in einer Studie Patienten mit AS-KA durchschnittlich niedrigere 6-Minuten-Gehstrecken im Vergleich zu Patienten mit alleinistehender AS auf [3] (Abb. 2).

Im fortgeschrittenen Stadium führen beide Erkrankungen zum „Rückwärts-Versagen“ und zur kardialen Dekompensation. Erhöhte LV-Füllungsdrücke stellen ein Markenzeichen von restrikti-

ven Kardiomyopathien (wie der KA) dar und können aufgrund der häufig vorliegenden diastolischen Dysfunktion auch bei AS vorhanden sein. Dem linken Vorhof kommt hierbei eine Reservoirfunktion zu, er dilatiert und es entwickelt sich häufig ein Vorhofflimmern. Der Wegfall der atrialen Kontraktion geht erneut mit einer beeinträchtigten diastolischen LV-Füllung einher und kann die oben beschriebene Symptomatik schlagartig verschlechtern. Im Extremfall kommt es zum Lungenödem, was sich klinisch durch die klassischen Akut-Beschwerden

(v.a. Dyspnoe) auszeichnet. Bei langem Erkrankungsprozess bilden sich erhöhte Drücke im pulmonalen Kreislauf, die durch den Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast in weiterer Folge auch eine rechtsventrikuläre Dekompensation mit systemisch venösem Rückstau bedingen können (Beinödeme, Zeichen der Stauungsleber, gastrointestinale Beschwerden) (vgl. Fig. 1 in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020232/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0>).

Aufgrund der sich überlappenden Beschwerdesymptomatik stellt das klinische Erscheinungsbild keine hilfreiche Stütze dar, um zwischen alleinistehender AS und AS-KA zu unterscheiden. Vielmehr bedingt die Ähnlichkeit, dass bei Patienten mit AS eine gleichzeitig bestehende KA oft übersehen wird.

Literatur:

1. Nitsche C, Mascherbauer K, Calabretta R. Prevalence and outcomes of cardiac amyloidosis in all-comer referrals for bone scintigraphy. *J Nucl Med* 2022; 63: 1906–11.
2. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. *Circulation* 2022; 146: 1657–70.
3. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 128–39.
4. Arshad S, Goldberg YH, Bhopalwala H, et al. High prevalence of cardiac amyloidosis in clinically significant aortic stenosis: A meta-analysis. *Cardiol Res* 2022; 13: 357–71.
5. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1852–62.
6. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J* 2016; 37: 3525–31.
7. Nitsche C, Mascherbauer J. Double trouble: severe aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 705–7.
8. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017; 38: 3351–8.

Teil 2 dieser Serie folgt in Ausgabe 5–6/2024 des „Journals für Kardiologie“

Korrespondenzadresse:

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

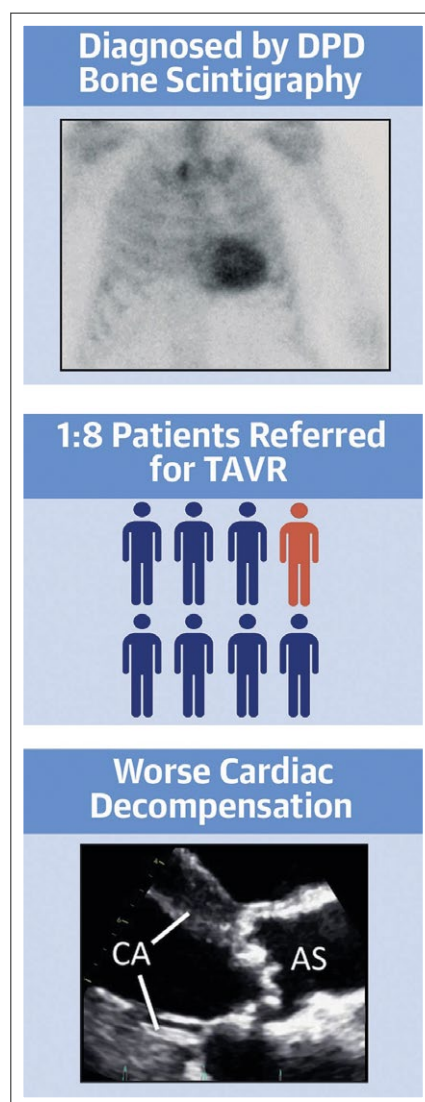


Abbildung 2: Die Prävalenz der dualen Pathologie AS-KA betrug in der größten bisher durchgeführten Registerstudie 1 aus 8 Patienten, die für eine Therapie mittels TAVI zugewiesen wurden. Der absolute Großteil dieser AS-KA-Patienten wies eine ATTR-KA auf, welche mittels Knochenszintigraphie festgestellt wurde. (Aus [3]. © C. Nitsche)

Komplexe Intervention des linken Hauptstammes mit 2-Stent-Strategie und einem DCB über einen schleusenlosen transradialen Zugang

M. Stöckl

Abkürzungen:

2-VD	2-Vessel disease
AP	Angina pectoris
BMI	Body-mass-Index
CABG	Coronary artery bypass graft
DM	Diabetes mellitus
DCB	Drug coated balloon
KHK	Koronare Herzerkrankung
LM	Left main stem, linker Hauptstamm
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie

■ Einleitung

Aktuelle Daten und Leitlinien zeigen einen Benefit von CABG gegenüber PCI bei Patienten mit KHK und LM-Beteiligung, insbesondere bei Diabetes mellitus [1, 2].

■ Anamnese

Ein 74-jähriger Patient wird vom niedergelassenen Internisten aufgrund von AP-Symptomatik sowie ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil zur Herzkatheteruntersuchung zugewiesen.

Es sind ein DM II, eine arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie sowie Adipositas mit einem BMI von 42 vorbekannt.

■ Diagnostik

In der diagnostischen Koronarangiographie zeigt sich eine koronare Dreifäßerkrankung mit hochgradiger Stenose des LM-Ostiums, des CX-Ostiums bei dominanter CX, sowie beim Abgang eines großen Marginalastes des CX (Abb. 1, Abb. 2). Die RCA ist klein und nicht stenosiert.

Seitens des Patienten wird eine CABG-OP bereits im Rahmen der Diagnostik strikt abgelehnt. Dennoch erfolgt bei Klasse-Ia-Empfehlung für CABG und nur Ila-Empfehlung für PCI eine Besprechung im Heart-Team (vgl. <https://academic.oup.com/view-large/138380110>).

SYNTAX Score I:	21
SYNTAX Score II:	
PCI	
SYNTAX Score II:	38,4
PCI 4 Year Mortality:	13,3 %
CABG	
SYNTAX Score II:	40,8
CABG 4 Year Mortality:	16,0 %
Treatment recommendation:	
CABG or PCI	

<https://syntaxscore.org>

Hier wird hinsichtlich eingeschränkter Revaskularisierungsmöglichkeit des dominanten CX-Hauptastes, der Adipositas *per magna* sowie dem Patientenwunsch entsprechend, eine Sanierung mittels PCI beschlossen.

■ Intervention

Aufgrund der komplexen Koronarmorphologie mit ostialer LM-Stenose wird ein VISTA BRITE TIP™ XB 3,5 7F Interventionskatheter mit Sideholes mittels RAILWAY™ schleusenlosem Zugangssystem (Cordis) verwendet.

Vorab wurde eine 2-Stent-Strategie LM/LAD sowie CX mittels TAP-Technik bzw. Reverse DK-Crush geplant. Bei sehr proximaler Abgangsstenose des OM und schwieriger Stentimplantation in der LM-Bifurkation soll der OM mittels DCB behandelt werden.

Es werden LAD, CX und OM/CX mit Koronardrähnen sondiert und zuerst das LM-Ostium bis in die LAD dila-

tiert (IKAZUCHI ZERO™ 3,0/20 mm, Kaneka Corporation) (Abb. 3).

Danach Dilatation des OM/CX bis in den LM mittels IKAZUCHI ZERO™ 2,5/15 mm (Kaneka Corporation), wodurch sowohl das CX-Ostium als auch die proximale Stenose des OM/CX abgedeckt sind, mit folgender Kissing-PTCA LM/OM/CX (Abb. 3–5).

Nun erfolgt ein Stenting des LM-Ostiums bis in die proximale LAD mit einem Xience Skypoint (Abbott) 3,5/18 mm, Hochdruck-PTCA RAIDEN3™ 3,5/15 mm (Kaneka Corporation) und POT (NC Quantum Apex 3,5/8 mm, Boston Scientific) im implantierten Stent.

Neuerliches Sondieren der CX sowie des OM/CX, Ballondilatation, Stenting der proximalen CX mit einem Xience Skypoint (Abbott) 3,0/12 mm in der zuvor geplanten TAP-Technik.

Hochdruck-PTCA LM/LAD mit RAIDEN3™ 3,5/15 mm (Kaneka Corporation) um den in den LM stehenden Teil des Stents zu crushen, Kissing PTCA LM/LAD-CX mittels RAIDEN3™ 3,5/15 mm und RAIDEN3™ 3,0/13 mm (Kaneka Corporation).

Nun wird der OM/CX neuerlich sondiert, Triple-Kissing LM/LAD-CX-OM/CX mit RAIDEN3™ 3,25/15 mm, RAIDEN3™ 3,0/13 mm und IKAZUCHI ZERO™ 2,0/15mm (Kaneka Corporation).

Danach Behandlung des proximalen OM/CX mit einem DCB mit anschließendem neuerlichen Triple-Kissing mittels RAIDEN3™ 3,25/15mm, RAIDEN3™ 3,0/13 mm (Kaneka Corporation) sowie des DCB Delivery-Ballons (Abb. 6).

Letztlich finales POT (NC Trek 4,0/8 mm, Abbott) mit zufriedenstellendem Stentimplantations- sowie PTCA-Ergebnis des LM, der proxima-

len LAD und CX, sowie des OM/CX (Abb. 7–9).

Der schleusenlose Zugang

Das RAILWAY™ schleusenlose Zugangssystem ist ein radiales Zugangssystem ohne Schleuse, das mit 5F-, 6F- und 7F-Führungskathetern kompatibel ist. Die Gefäßdilatoren verfügen über eine gleitfähige hydrophile Beschichtung und erleichtern die perkutane Einführung eines Führungskatheters, indem sie einen glatten atraumatischen Über-

gang von der Haut durch das subkutane Gewebe in das Gefäß bilden. Dadurch kann das RAILWAY™ schleusenlose Zugangssystem ohne Schleuse sowohl zur direkten Gefäßpunktion oder nach Entfernung einer Schleuse im Sinne eines Upsizing verwendet werden.

■ Diskussion

Aktuelle Leitlinien zur Entscheidung ob PCI oder CABG, empfehlen weiterhin

CABG bei LM-Stenose sowie vorbestehendem Diabetes mellitus.

Trotz koronarer 2-VD mit LM-Beteiligung muss letztlich auf den Patientenwunsch hinsichtlich einer Operation Rücksicht genommen werden.

Bei komplexer Koronarmorphologie ist die Verwendung eines DCB eine sinnvolle Option – auch in *De-novo*-Läsionen, um insbesondere Bifurkationen im LM-Bereich interventionell einfach zu halten.



Abbildung 1



Abbildung 2



Abbildung 3

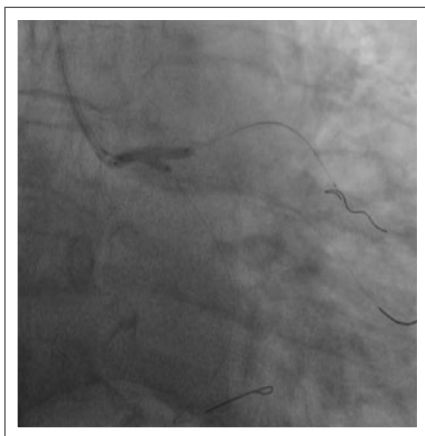


Abbildung 4



Abbildung 5

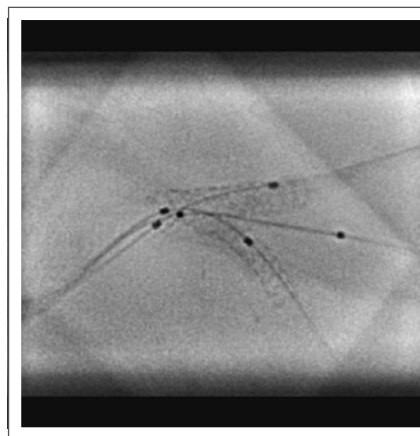


Abbildung 6



Abbildung 7

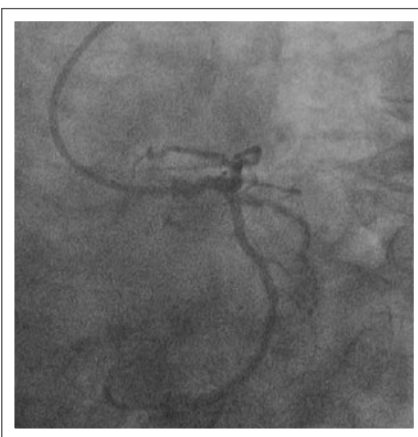


Abbildung 8

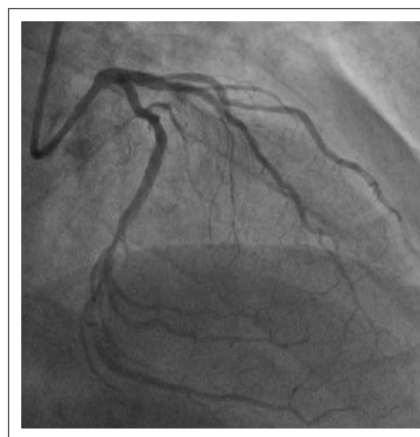


Abbildung 9

Zudem zeigen rezente Daten, dass DCB auch in *De-novo*-Läsionen ausgezeichnete Langzeitergebnisse erzielen können [3, 4].

Literatur:

1. Neumann FJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165.

2. Byrne RA, et al. 2022 Joint ESC/EACTS review of the 2018 guideline recommendations on the revascularization of left main coronary artery disease in patients at low surgical risk and anatomy suitable for PCI or CABG. Eur Heart J 2023; 44: 4310–20.

3. Costa RA, et al. Sirolimus-coated balloon with a microsphere-based technology for the treatment of de novo or restenotic coronary lesions. Cardiovasc Revasc Med 2022; 45: 18–25.

4. Ahmad WAW, et al. Treatment of coronary de novo lesions by a sirolimus- or paclitaxel-coated balloon. JACC Cardiovasc Interv 2022; 15: 770–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Mathias Stöckl
Leiter Herzkatheterlabor
Krankenhaus Eisenstadt
A-7000 Eisenstadt
Johannes-von-Gott-Platz 1
E-Mail: mathias.stoeckl@bbeisen.at

Dieser Artikel wurde zu Bildungszwecken verfasst und gibt die unabhängige Einschätzung und Meinung des Autors wieder, unabhängig vom Unternehmen, das diesen Artikel sponsert. Dr. Mathias Stöckl wird von Cordis vergütet und präsentiert im Namen von Cordis und muss die Informationen in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen präsentieren.

Nur für medizinisches Fachpersonal.

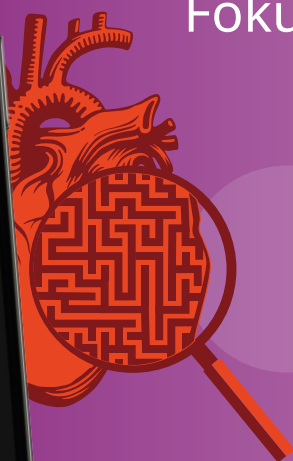
Wichtige Information: Bitte kontaktieren Sie Ihren Cordis-Vertreter für weitere Produktinformationen. Vor Verwendung der Produkte lesen Sie bitte die mitgelieferten Gebrauchsanweisungen zu Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und empfohlenem Vorgehen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen. Im Rahmen seiner kontinuierlichen Produktentwicklung behält sich Cordis das Recht vor, Produktspezifikationen ohne vorherige Ankündigung vorzunehmen. CORDIS, Cordis LOGO, RAILWAY sind Marken von Cordis und können in den USA und/oder in anderen Ländern eingetragen sein. IKAZUCHI ZERO und RAIDEN3, CE 0123, werden von Kaneka Corporation hergestellt und von Cordis vertrieben. Andere erwähnte Medizinprodukte sind unter CE 2797 geführt. Alle anderen Marken sind das Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.



Der Podcast für Kardiolog*innen

MEIN KNIFFLIGSTER FALL

Fokus seltene Kardiomyopathien

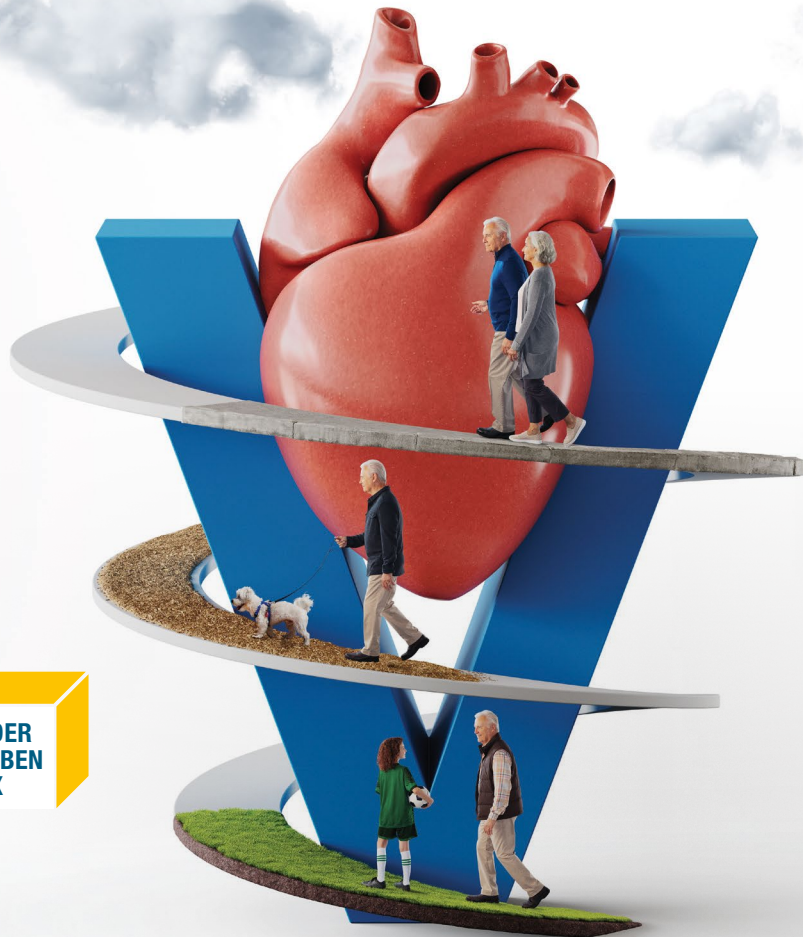


www.pfi.sr/SKq

Jetzt anhören
& gleich folgen

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

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

Relative Risikoreduktion
-30%
p=0.026

Relative Risikoreduktion
-32%
p<0.0001

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 87

Amlovalsax®-HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) ab 01.04.2024 in der Grünen Box [1]

Die Fixkombination Amlovalsax®-HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit verschiedenen, sich ergänzenden Wirkmechanismen, die aufgrund ihres additiven antihypertensiven Effektes den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie wirksamer kontrollieren als jede Komponente allein [2].

Amlovalsax®-HCT befindet sich ab dem 01.04.2024 in der Grünen Box und ist in folgenden Wirkstärken als echte Monatspackung zu 30 Stück verfügbar [1, 3]:

- 5 mg/160 mg/12,5 mg
- 5 mg/160 mg/25 mg
- 10 mg/160 mg/12,5 mg
- 10 mg/160 mg/25 mg

Förderung der Compliance durch die Marken-Fixkombination Amlovalsax®-HCT

Hypertonie-Studien zeigen, dass für das Erreichen des Blutdruckziels eine Kombinationstherapie erforderlich ist [4]. Fixkombinationen sind eine wich-



tige Strategie, um bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und insbesondere bei fehlenden Symptomen die häufig schlechte Therapieadhärenz zu verbessern [5]. Bei Nicht-Erreichen der Blutdruckziele durch die Zweifach-Kombination kann auf die Dreifach-Kombination zurückgegriffen werden [4].

In der START-Studie wurde bei der Fixkombination Amlodipin/Valsartan/HCT eine **Senkung der Gesamtmortalität um 50 %** sowie eine **deutlich höhere Adhärenz (+ 49 %)** im Vergleich zu den Monokomponenten ermittelt [6].

Durch die einmal tägliche Einnahme von nur einer Filmtablette Amlovalsax®-HCT mit drei Wirkstoffen wird nicht nur die Compliance der Patienten gefördert, sondern somit auch die Blutdruckziele bei bis zu 90 % der Patienten erreicht [6, 7].

Literatur:

1. Heilmittel-Evaluierungs-Kommission 08.02.2024
2. Aktuelle Fachinformation Amlovalsax®-HCT. Stand: 11/2023.
3. WVZ 02/2024
4. Weber T, et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 6): 489–590.
5. Dechend D, Derer W. Relevanz der Kombinationstherapie für kardiovaskuläre Patienten: Blutdruck- und Cholesterinsenkung im Fokus – Update 2019. CME-Verlag. Download: <https://www.cme-kurs.de/kurse/kombinationstherapie-fuer-kardiovaskulaere-patienten/> (zuletzt gesehen: 12.02.2024).
6. Schmieder RE, et al. Improved persistence to medication, decreased cardiovascular events and reduced all-cause mortality in hypertensive patients with use of single-pill combinations: Results from the START-Study. Hypertension 2023; 80: 1127–35.
7. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023; 41: 1874–2071.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Carina Haar, MA
G.L. Pharma GmbH

AT-01/02.2024

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 79

Amlovalsax-HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg bzw. 10 mg/160 mg/12,5 mg bzw. 5 mg/160 mg/25 mg bzw. 10 mg/160 mg/25 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg bzw. 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose 6 cPs, Macrogol 4000, Talkum. Filmüberzug (5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg, und 5/160/25 mg Filmtabletten): Titandioxid (E171). Filmüberzug (10/160/12,5 mg Filmtabletten): Eisenoxid, rot (E172). Filmüberzug (10/160/12,5 mg, 5/160/25 mg, und 10/160/25 mg Filmtabletten): Eisenoxid, gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid, die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase; schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten; gleichzeitige Anwendung von Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²); therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie; schwere Hypotonie; Schock (einschließlich kardiogener Schock); Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose); hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen; ATC-Code: C09DX01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 30 Stück.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

Stand der Information: 11/2023

Amlovalsax[®]-HCT

JETZT NEU¹

GRÜNE
BOX²

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Referenzprodukt: Exforge HCT[®]

Eine gute Strategie bei Hypertonie Blutdruckziele mit Amlovalsax[®]-HCT verfolgen



- Verbesserte Compliance^{3,*}
1 Filmtablette = 3 Wirkstoffe
- Laktosefrei⁴
- Echte Monatspackung
zu 30 Stück (OP III)²

Fachkurzinformation siehe Seite 78

* Die Gabe von Fixkombinationspräparaten empfiehlt sich, um die Adhärenz zu verbessern.

Quellen: ¹ Eintritt in die No Box mit WVZ 10/2023; ² Eintritt Grüne Box mit 01.04.2024, lt. Bescheid vom Dachverband der Sozialversicherungsträger vom 19.02.2024; ³ Weber et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. Wien Klin Wochenschr 2019;131[Suppl 6]:489-590; ⁴ Aktuelle Fachinformation Amlovalsax[®]-HCT

Colctab®

Colchicin: Einzigartiger und komplexer anti-inflammatorischer Wirkstoff [1]

Colchicin wird seit Jahrzehnten zur Prävention akuter inflammatorischer Schübe von Gicht und familiärem Mittelmeerfieber eingesetzt. Klinische Studien mit > 1600 Patienten haben zudem gezeigt, dass Colchicin^a bei Patienten mit akuter und rezidivierender Perikarditis das Rezidivrisiko halbiert (RR 0,50; 95%-KI: 0,42–0,60) [1].



Wirkmechanismus [1]

Colchicin wird reichlich von Leukozyten aufgenommen. Seine Eigenschaft, an Tubulin zu binden und die mikrotubuläre Zellfunktion zu stören, beeinflusst die Expression von Zytokinen und Interleukinen sowie die Fähigkeit der Neutrophilen zur Margination, Ingression, Aggregation und Expression von Superoxid, zur Freisetzung von Neutrophilen extrazellulären Fallen und zur Interaktion mit Thrombozyten.

Darüber hinaus verringert Colchicin die Expression von L-Selektin durch Neutrophile und moduliert die Expression von E-Selektin auf der Oberfläche von Endothelzellen, was die Rekrutierung von Neutrophilen beeinträchtigt. Außerdem kann Colchicin die Interaktionen zwischen Neutrophilen und Thrombozyten stören, die bei der Atherothrombose eine Rolle spielen.

Sicherheit und Langzeitverträglichkeit [1]

Die wohlüberlegte Anwendung von Colchicin in Dosen von 0,5–1,0 mg täglich hat sich als sicher erwiesen. Dies wurde durch die Beobachtung eines breiten Spektrums an Patienten mit u. a. FME, Gicht und Perikarditis über einen Zeitraum von 10 Jahren nachgewiesen. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden zwar häufig beobachtet, limitieren jedoch nur bei etwa 10 % der Patienten die Anwendung von Colchicin.

Auch wenn einzelne Fallberichte bekannt sind, kommt es bei einer Dosis von 0,5–1 mg täglich nur selten zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken bis starken CYP3A4-Inhibitoren/-Kompetitoren oder P-Glykoprotein-Inhibitoren/-Kompetitoren, sofern keine fortgeschrittene Nieren- oder Lebererkrankung vorliegt^b.

Colctab® Anwendungsgebiete [2]

- Akute Gichtanfälle [3]
- Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie [3]
- Primärbehandlung einer akuten oder rezidivierenden Perikarditis als Ergänzung zu NSAR [4]
- Anfallsprophylaxe und Vorbeugung von Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber (FMF) [5]

Erstlinien-Therapie gem. EULAR-Empfehlungen (Gicht, FMF) [3, 5] und ESC-Guidelines (Perikarditis) [4].

Colctab® Verordnungshinweise

- Grüne Box
- Packungen zu 10 und 30 Stück
- Teilbare 1-mg-Tablette [2]

Literatur:

1. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. Eur Heart J 2021; 42: 2745–60.
2. Fachinformation Colctab 1 mg Tabletten, Stand: 08/2022.
3. Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017; 76: 29–42.
4. Adler Y, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 2015; 36: 2921–64.
5. Ozen S, et al. EULAR recommendations for the management of familial mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016; 75: 644–51.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Kwizda Pharma GmbH
Andrea Potuzak
A-1160 Wien, Effnergasse 21
E-Mail: a.potuzak@kwizda.at

^a Add-on zu nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)

^b Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (KRCL < 10 ml/min) ist Colchicin kontraindiziert; ebenso bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 81

Bezeichnung des Arzneimittels: Colctab 0,5 mg Tabletten / Colctab 1 mg Tabletten. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Colctab 0,5 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,5 mg Colchicin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 24,5 mg Lactose (als Monohydrat) und 10 mg Saccharose. / Colctab 1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 1 mg Colchicin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 49 mg Lactose (als Monohydrat) und 20 mg Saccharose. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: – Akute Gichtanfälle; – Zur Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie; – Als Primärbehandlung einer akuten oder rezidivierenden Perikarditis als Ergänzung zu nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) (z. B. Aspirin). **Erwachsene, Kinder und Jugendliche:** – Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) zur Anfallsprophylaxe und Vorbeugung von Amyloidose. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; – Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 10 ml/min); – Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung; – Patienten mit Blutdyskrasie; – Schwangerschaft und Stillzeit, ausgenommen familiäres Mittelmeerfieber (siehe Abschnitt 4.6); – Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit einem P-Glycoprotein- oder starkem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, ohne Effekt auf den Harnsäuremetabolismus ATC-Code: M04AC01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Saccharose, Gummi arabicum, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 08/2022. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation**

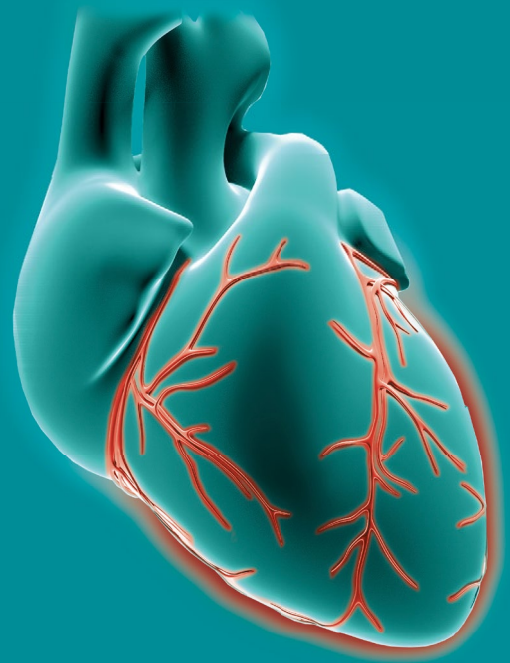
Referenzen:

1 als Ergänzung zu nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Aspirin)

2 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases European Heart Journal (2015) 36, 2921–2964

Pericarditis

Ergänzungstherapie



Colctab

1 mg Colchicin

auf den Punkt genau

- ergänzende¹ Primärbehandlung
- bei akuter und rezidivierender Pericarditis
- verbessert das Ansprechen auf NSAR-Therapie²
- halbiert die Rezidivraten²
- erhöht die Remissionsraten²
- entspricht ESC-Guideline²:
1st line Therapie & punktgenaue Dosis



Weitere Indikationen:

- Gichtanfälle (akut und Prophylaxe*)
- Familiäres Mittelmeerfieber (Anfallsprophylaxe und Amyloidose-Prävention)

CandAm® – Die Nummer 1 in Österreich*

CandAm® ist die meistverordnete Sartan-Kombination Österreichs!*

Die Fixkombination CandAm® vereint die beiden antihypertensiven Wirkstoffe Candesartan und Amlodipin zur Kontrolle des Blutdrucks bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie**.

Das Kombinationspräparat von Genericon steht Ihnen in **3 Wirkstärken** zur Verfügung, die frei aus der Grünen Box (OP II) verordenbar sind:

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

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

Die empfohlene Dosierung von CandAm® beträgt eine Hartkapsel täglich [1]. Das erleichtert Ihren Patientinnen und Patienten die tägliche Einnahme. Das vereinfachte Einnahmeschema trägt zu einer **Verbesserung der Therapietreue** bei und steigert so den Therapieerfolg. Aus diesem Grund werden Fixkombinationen auch in den aktuell gültigen ESC-Guidelines zur Behandlung der Hypertonie empfohlen [2].

Das Kombinationspräparat **CandAm® vom heimischen Anbieter Genericon** steht somit für eine leitliniengerechte und preiswerte Therapie mit bewährten Wirkstoffen.



Entscheiden Sie sich für Genericon, Ihren Kombinationsexperten!

Literatur:

1. Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 07/2022.
2. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H

E-Mail: genericon@genericon.at

*CandAm® ist die meistverordnete Sartan-Kombination am österreichischen Markt, laut Insight Health, MAT 2023.12, Absatz (EH).

**CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 07/2022.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der Sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm 16 mg/10 mg Hartkapseln: Titandioxid (E171); Gelatine. **Schwarze Drucktinte bei CandAm 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Häodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm mit Alikiren-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_PR_01_01

Künstliche Intelligenz im Fokus der modernen Echokardiographie

ACUSON Origin™ Ultraschallsystem

Innovative Ultraschalltechnologien gebündelt mit künstlicher Intelligenz verbessern die Diagnosesicherheit und erhöhen den Anwenderkomfort. Das neue Premium-Ultraschallsystem ACUSON Origin™ von Siemens Healthineers bietet eine Reihe von herausragenden KI-gestützten Funktionen für automatische Messungen, Erkennung von Herzansichten und bietet Unterstützung zur bestmöglichen Bildgebung. Durch modernste Techniken der künstlichen Intelligenz integriert das System das Wissen von klinischen Experten, indem es lernt, wie jede Aufgabe aus einer großen Datenbank von annotierten Beispielen ausgeführt wird. Die KI-Funktionen des ACUSON Origin wurden auf der weltweit größten kardialen Bilddatenbank trainiert. Sie können dem Anwender bei diagnostischen Echo-Untersuchungen Zeit sparen, indem sie unter anderem automatische, genaue und reproduzierbare Messungen liefern. Mehr als 500 KI-gestützte Messungen in der transthorakalen und transösophagealen Echo-



kardiografie wurden entwickelt, um kardiovaskuläre Arbeitsabläufe zu verbessern und die Variabilität von einerseits unterschiedlichen Anwendern wie auch Patienten zu reduzieren.

4D Heart^{AI} – schnelle und genaue Analyse des gesamten Herzens

Durch die Nutzung der neuen Matrix-Array Schallköpfe ermöglicht 4D Heart^{AI} die Visualisierung und Interpretation des Herzens als einheitliches Gebilde, dessen Funktion durch die Synergie der einzelnen Komponenten bestimmt wird. 4D Heart^{AI} nutzt KI-Technologie, um



Abbildung 1: ACUSON Origin von Siemens Healthineers.

die 3D-Form der Herzkammern klar zu identifizieren und ihre Bewegung während des Herzzyklus zu verfolgen. 4D Heart^{AI} basiert auf state-of-the-art KI-Techniken und bezieht das Wissen von großen Datenbanken, die mit klinischen Experten erstellt wurden.

AI Assist – KI-Technologie bringt Benutzerfreundlichkeit auf die nächste Stufe

AI Assist ist eine neue KI-gesteuerte Funktion zur Workflow-Verbesserung, die Tastenanschläge reduziert, Untersuchungszeit verkürzt und die Standardisierung von Untersuchungen und damit die Wiederholbarkeit erhöht. In Echtzeit, während der Untersucher schallt, genügt ein einziger Knopfdruck auf die AI-Taste auf dem Bedienfeld oder Touchscreen, um die Farb-Doppler-Box und/oder den Doppler-Cursor auf einer bestimmten Region innerhalb der kardialen Darstellung automatisch zu positionieren.

AI Measure – halbautomatische kardiologische Messungen basierend auf KI-Technologie

AI Measure kombiniert automatische kardiologische Messungen auf einen Tastendruck mit fortschrittlichen AI-Technologien, um die Effizienz, Konsistenz und Zuverlässigkeit von routinemäßigen Herzmessungen zu verbessern. Die Funktion wurde außerdem entwickelt, um die Untersuchungsdauer zu verkürzen und die Arbeitsabläufe zu optimieren. AI Assist vereinfacht den Arbeitsablauf des Arztes, ohne zu behindern.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Gerald Ferrari

E-Mail: gerald.ferrari@siemens-healthineers.com,

Tel.: +43 (664) 6152478

Web: www.siemens-healthineers.com/at/ultrasound

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Umfang: max. 4–5 Druckseiten (ca. 24.000–30.000 Zeichen, Schrift: Times New Roman, 10 pkt; 1,5 Zeilen Abstand)

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Rammer M, Punzengruber C, Weber T, Porodko M, Ammer M, Laßnig E, Eber B. Management der oralen Antikoagulation bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. J Kardiologie 2009; 16; 417–21.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen, externe Links

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer Nachdruck-

genehmigung an; diese kann kostenpflichtig sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen (max. je 3):** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweispfeilen kennzeichnen.
- Für die Inhalte von verlinkten Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich. Bei passwortgeschützten Seiten obliegt die Erbringung des Passwortes dem Leser.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/kardiologie

Herausgeber/Chief Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Sigmund Freud Privatuniversität
Medizinische Fakultät
Campus Prater
A-1020 Wien, Freudplatz 1
E-Mail: kurt.huber@meduniwien.ac.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 6x im Jahr

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

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

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

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

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

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



FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber (Klagenfurt)
und OA Dr. Martin Untermoser, MSc (Villach)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)
und OA Dr. Markus Salbrechter (Klagenfurt)

anhand aktueller Fallbeispiele

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten)
und Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn (Villach)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

OA Priv.-Doz. DDr. Martin Gröbler (Wr. Neustadt)
und Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)

9.00–13.00 Uhr

Sa 19. Oktober 2024

Klagenfurt – Lakeside Spitz



Ranolazin Genericon® 375 mg Retardtabletten. Ranolazin Genericon® 500 mg Retardtabletten. Ranolazin Genericon® 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg Ranolazin. Jede Tablette enthält 500 mg Ranolazin. Jede Tablette enthält 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose 101 (E460), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Natriumhydroxid (E524), Hypromellose E50 (E464), Magnesiumstearat (E470b). Filmüberzug AquaPolish P white: Hypromellose E5 und E15 (E464), Hydroxypropylcellulose (E463), Macrogol 8000 (E1521), Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** Ranolazin Genericon® ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder die anti-anginöse Erstlinientherapie (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel. ATC-Code: C01EB18. **Ranolazin Genericon® 375 mg, 500 mg und 750 mg Retardtabletten, je OP30 und OP60 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. 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_03_RanolazinGenericon®_JfK_01_01

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Jardiance 10 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. *Jardiance 25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2)- Hemmer, ATC Code: A10BK03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Typ-2-Diabetes mellitus. Jardiance wird 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.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: CAMZYOS 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg Hartkapseln. Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB24. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg bzw. 5 mg bzw. 10 mg bzw. 15 mg Mavacamten. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: Siliciumdioxid-Hydrat, Mannitol (Ph.Eur.)(E421), Hypromellose (E464), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171); 2,5 + 15 mg Hartkapseln: Eisen(II,III)-oxid (E172); 2,5 + 10 mg Hartkapseln: Eisen(III)-oxid (E172); 5 mg Hartkapseln: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid (E172), Schellack (E904), Propylenglycol (E1520), Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527), Kaliumhydroxid (E525). **ANWENDUNGSGEBIETE:** CAMZYOS wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation). Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patienten mit CYP2C19-Metabolisier-Phänotyp „langsam“ und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **INHABER DER ZULASSUNG:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig

STAND: 08/2023

Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie* Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie 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.**

Arosuva 5 (10, 20, 40) mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10, 20, 40) mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 16,6 (33,3, 66,5, 133,0) mg wasserfreie Laktose, Gelborange S (E110), Tartrazin (E102), Indigokarmin (E132). Bei 10, 20, 40 mg zusätzlich Allurarot AC (E129). **Hilfsstoffe:** Tablettenkern: Kalzium Citrat, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Mannitol, wasserfreie Laktose, Crospovidone, Magnesium-Stearat. Tablettenhülle: Arosuva 5 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Allurarot AC (E129), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). **Anwendungsgebiete:** *Behandlung von Hypercholesterinämie:* Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. *Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:* Vorbeugung signifikanter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1), in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Rosuvastatin ist kontraindiziert: – bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten, sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können – asiatische Patienten – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **ATC - Code:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A07. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 5, 10, 20, 40 mg: Blisterpackungen zu 14, 28 Stück. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Oktober 2020. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg (10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/10 mg) Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5,20 (10,40; 20,80; 41,60) mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 5 (10; 20; 40) mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern (alle Stärken): Mikrokristalline Cellulose (E460), hochdispertes Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E572), Povidon (E1201), Croscarmellose-Natrium (E468), Natriumdodecylsulfat (E487), Lactose Monohydrat, Hypromellose, Filmüberzug: *Opadry gelb (5 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b), Eisenoxid rot (E171). *Opadry beige (10 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172). *Vivacoat gelb (20 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b). *Opadry weiß (40 mg/10 mg):* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521). **Anwendungsgebiete:** Arosuva plus Ezetimib ist begleitend zu einer Diät zur Substitutions-Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden, adäquat kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Arosuva plus Ezetimib ist kontraindiziert: – Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. – Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten, andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN). – Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei gebärfähigen Frauen, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden. – Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min). – Bei Patienten mit Myopathie. – Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen. Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- / Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können – Patienten asiatischer Abstammung – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **ATC - Code:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA06. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** Packungen zu 30 Filmtabletten in Blistern (OPA/AL/PVC/AL). **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** April 2022. **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.**

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

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln

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

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 86

*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.

AMGEN