



01/21

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



4. – 6. März 2021, Congress Innsbruck



23. Kardiologie-Kongress Innsbruck



Wissenschaftliche Leitung: **Univ.-Prof. Dr. Axel Bauer**



Rapid Rate Control. No Compromise.

Höchste
Kardio-
selektivität^{2,3}
255:1
β1:β2

Schnelles und präzises Management von **akutem Vorhofflimmern**.³
First Line bei **kardial eingeschränkten Patienten**.¹

- **Schnellste Herzfrequenzsenkung**²
- **Limitierter Effekt** auf Blutdruck und Inotropie²⁻⁵
- **Vorteilhaftes Sicherheitsprofil**^{3,5}
- **Präzise Steuerbarkeit**⁶
Wirkeintritt: 1 Minute, HWZ: 4 Minuten



Der einzige
Argipressin-
Vasopressor mit
Zulassung im
„Septischen
Schock“^{9*}

Ein Fortschritt im **Hämodynamik-Management** bei **refraktärem septischen Schock**.
Explizite Leitlinien-Empfehlung.¹⁰

- **Überlebenschancen erhöhen**
Empesin® frühzeitig im septischen Schock⁷
- **Hämodynamische Stabilisierung**
Vasopressin-Mangel Ausgleich⁸
- **Katecholamintoxizitäten ausgleichen**
Dekatecholaminisierung ermöglichen⁷

Bezeichnung des Arzneimittels: Rapibloc 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Landiololhydrochlorid entsprechend 280 mg Landiolol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml 6 mg Landiololhydrochlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Supraventrikuläre Tachykardie und wenn eine schnelle Kontrolle der Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen erwünscht ist und eine kurzdauernde Kontrolle der Kammerfrequenz mit einer kurzwirksamen Substanz angebracht ist. Nicht-kompensatorische Sinustachykardie wenn nach dem Urteil des Arztes die hohe Herzfrequenz eine besondere Intervention erfordert. Landiolol eignet sich nicht zur Behandlung von chronischen Erkrankungen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, schwere Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute), Sinusknotensyndrom, schwere Störungen der atrioventrikulären (AV) - Knotenleitung (ohne Herzschrittmacher): AV-Block 2. oder 3. Grades, kardiogener Schock, schwere Hypotonie, dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern sie als nicht mit der Arrhythmie zusammenhängend betrachtet wird, pulmonale Hypertonie, unbehandeltes Phäochromozytom, akuter Asthmaanfall, schwere, unkorrigierbare metabolische Azidose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv; ATC-Code: C07AB14. **Inhaber der Zulassung:** Amomed Pharma GmbH, Storchengasse 1, 1150 Wien, Österreich. **Stand der Information:** 09.2020. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Bezeichnung des Arzneimittels: Empesin 40 I.E./2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Argipressinacetat entsprechend 40 I.E. Argipressin (entsprechend 133 Mikrogramm). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Eisessigsäure zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Empesin ist zur Behandlung der Katecholamin-refraktären Hypotonie im Rahmen septischer Schockzustände bei Patienten über 18 Jahren indiziert. Eine Katecholaminrefraktäre Hypotonie liegt vor, wenn trotz adäquater Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen der mittlere arterielle Blutdruck nicht auf Werte im Zielbereich stabilisiert werden kann. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Vasopressin und Analoga ATC-Code: H01BA01 **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Rezept- und apothekenpflichtig Nebenwirkungen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, sonstige Wechselwirkungen, Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH, Wintergasse 85/1B, 3002 Purkersdorf Austria **Stand der Information:** 11/2020

1 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J (2020) 00, 1-126. Available at: doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. 2 Krümpal G., et al.: Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in a healthy caucasian group. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73:417-428. 3 Fachinformation Rapibloc®, aktueller Stand. 4 Tsuchiya H., et al.: Characteristic interactivity of landiolol, an ultra-short-acting highly selective β-1-blocker, with biomimetic membranes: comparisons with Narrow-1-selective esmolol and non-selective propranolol and alprenolol. Front Pharmacol 2013 Dec 2; 4:150. 5 Syed Y. Y.: Landiolol: A Review in Tachyarrhythmias. Drugs 2018; 78:377-388. 6 Plosker G.L.: Landiolol: a review of its use in intraoperative and postoperative tachyarrhythmias. Drugs 2013; 73:959-977. 7 Russell JA.: Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. Crit Care. 2011; 15(226):1-19. 8 Landry DW et al.: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 1997; 95:1122-1125. 9 Fachinformation Empesin, aktueller Stand 10 Rhodes A et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-377. * Der einzige Argipressin-Vasopressor mit Zulassung „Septischer Schock“ in Europa.

01/21

Inhalt

brief der herausgeber

2 Editorial

Axel Bauer, Christoph Brenner, Bernhard Metzler, Innsbruck

beiträge

4 COVID und HERZ

Sebastian Reinstadler, Innsbruck

5 Perkutane Revaskularisation der unteren Extremitätenarterien

Marianne Brodmann, Graz

6 Neue Therapieoptionen bei HFrEF

Matthias Frick, Feldkirch

8 Behandlung der akuten Lungenembolie

Markus Theurl, Innsbruck

11 COVID-19 – Interaktion mit dem Renin-Angiotensin-System

Axel Bauer, Innsbruck

13 Frequenz- oder Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern

Franz Xaver Roithinger, Wiener Neustadt

14 Akute Herzinsuffizienz

Henrike Arfsten, Wien

18 Innovationen in der antibradykarden Therapie

Clemens Steinwender, Linz

20 Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion

René Rettl und Diana Bonderman, Wien

23 Kardiogener Schock Kompakt

Stefan Dunzendorfer, Innsbruck

26 Transkatheter-Aortenklappenersatz

Georg Goliash, Max-Paul Winter und Christian Hengstenberg, Wien

2 Impressum

23. Kardiologie-Kongress Innsbruck

4. bis 6. März 2021,
Congress Innsbruck
VIRTUELL



Willkommen!

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

sehr herzlich begrüßen wir Sie zum 23. Kardiologie-Kongress Innsbruck!

Die Pandemie hat uns dieses Jahr vor neue Herausforderungen gestellt. Erstmals muss der Kongress in diesem Jahr daher rein virtuell stattfinden.

Wir haben ein attraktives und vielseitiges Programm gestaltet, welches neben neuen Entwicklungen in den Bereichen der Kardiologie und Angiologie zahlreiche neue Formate beinhaltet. So werden erstmals die „Cardiologists of Tomorrow“ über spannende Probleme ihres noch jungen Klinikalltags berichten. Mit den kardiologischen „Quicktakes“ stehen Expert*innen vor der Herausforderung, komplexe Themen auf den Punkt zu bringen. In einer hochaktuellen COVID-Sitzung spannen wir den Bogen von der Akutsituation in der Notaufnahme hin zur Wissenschaft und bieten Ihnen aus erster Hand faszinierende Einblicke in die innovative Impfstoff- und Therapieentwicklung unter österreichischer Beteiligung.

Wir senden über drei Tage live aus dem Kongresszentrum und freuen uns auf Ihre interaktive Teilnahme vom 4. bis 6. März 2021!

Mit herzlichen Grüßen

Ihr

Univ.-Prof. Dr. Axel Bauer

Priv.-Doz. Dr. Christoph Brenner

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Metzler, MSc

Organisationskomitee der Universitätsklinik für Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie



© privat

**UNIV.-PROF. DR.
AXEL BAUER**

Direktor der Universitäts-
klinik für Innere Medizin III
– Kardiologie und Angiologie

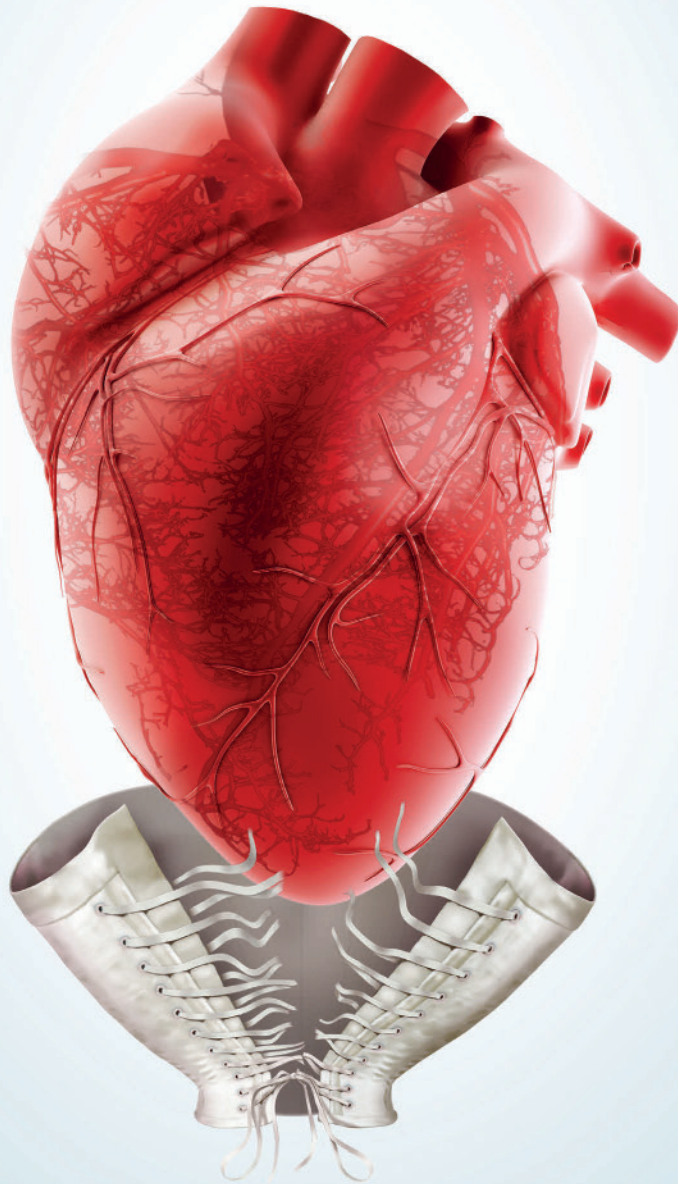
IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at;
Geschäftsführung: Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger;
Produktion und Layout: K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2021;
Erscheinungsweise: 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien;
Herstellungsort: Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 18, Heft 01/2021; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. 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. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz.
Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren: Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Produkthaftung: 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 dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 3-4/2021. **Offenlegung gem. § 25 Abs. 1 bis 3 Mediengesetz:** Unternehmensgegenstand: Verlag von wissenschaftlichen Büchern und Zeitschriften. An der Springer-Verlag GmbH ist beteiligt: Springer Austria Holding GmbH, Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Austria, zu 100 % **Geschäftsführer:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber.

Tiefenentspannung fürs Herz. Ranexa®.

Für verbesserte Mikrozirkulation und
Symptomkontrolle bei stabiler Angina pectoris¹

FREQUENZ NEUTRAL.^{2,3} **BLUTDRUCK NEUTRAL.**^{2,3}



A. MENARINI PHARMA

¹ Jacobshagen et al., Dtsch Med Wochenschr 2013; 138:842-7

² Fachinformation Ranexa®

³ Savarese G. et al. Int J Cardiol. 2013 Nov 15;169(4):262-70.

Ranexa®
Ranolazin

COVID und HERZ

Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System

Die Relevanz einer möglichen kardiovaskulären Beteiligung durch die neuartige COVID-19-Erkrankung wird bereits seit Beginn der Pandemie diskutiert. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Observationsstudien, die darauf hinweisen, dass durch die Pandemie beträchtliche indirekte kardiovaskuläre Kollateralschäden verursacht wurden (und werden).

Kardiovaskuläre Beteiligung

Die Infektion mit SARS-CoV-2 umfasst ein großes Spektrum von möglichen kardiovaskulären Manifestationen mit unterschiedlichsten zugrundeliegenden Mechanismen. Am häufigsten kann eine myokardiale Schädigung, definiert durch einen Anstieg des kardialen Troponins, nachgewiesen werden (~25% der hospitalisierten Patienten). Vor allem bei Betroffenen mit schweren COVID-19-Verläufen als auch bei Personen mit chronischen kardiovaskulären Erkrankungen tritt eine Myokardschädigung gehäuft auf und ist mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden. Prinzipiell gilt es festzuhalten, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 das Potenzial hat, sowohl direkt als auch indirekt kardiovaskuläre Schäden zu induzieren.

Das Herz ist eines der Organe mit relativ hoher Expression des Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE2)-Rezeptors, jenen Rezeptor, über den das Virus in die Zelle eindringt. Somit ist eine direkte Infektion von Kardiomyozyten möglich, indem sich das Virus über sein Spike-Protein an ACE2-Rezeptoren der Kardiomyozyten anheftet und durch Verschmelzung von viraler und zellulärer Membran in die Zellen eindringt.

Mittlerweile gibt es eine Reihe von klinischen Daten als auch Beobachtungen aus experimentellen Arbeiten, die zeigen, dass die direkte Infektion von Kardiomyozyten ein möglicher Mechanismus der myokardialen Schädigung durch COVID-19 ist.

Neben der direkten Infektion von Kardiomyozyten können diese auch durch eine schwere systemische Entzündungsreaktion, durch Dysregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems oder einer gestörten Durchblutung (z. B. durch eine Endothelitis) indirekt geschädigt werden.

Aber ist nun die direkte Myokardinfektion durch das Virus der dominante Mechanismus der kardiovaskulären Beteiligung im Rahmen von COVID-19 oder sind indirekte Ursachen häufiger? Obwohl die Erkenntnisse über die kardiovaskuläre Beteiligung im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung noch unzureichend erforscht sind, weist die Mehrheit der Patienten vor allem einen indirekten Myokardschaden auf. Tatsächlich ist gerade bei schwer an COVID-19 erkrankten Patienten gezeigt worden, dass die Myokardschädigung vor allem das Grundrisiko, die Komorbiditäten sowie die zugrunde liegende Multisystemorgandysfunktion widerspiegelt.

Kardiovaskulärer Kollateralschaden

Neben den bereits erwähnten kardiovaskulären Auswirkungen zeigte sich bereits im Frühjahr 2020, dass es durch die Pandemie wahrscheinlich auch einen erheblichen Kollateralschaden für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gibt. Die Ursachen hierfür sind vielschichtig.

Zum einen haben viele Betroffene mit Herz-Kreislaufbeschwerden wahrscheinlich aus Angst vor einer Ansteckung eine Abklärung ihrer Beschwerden verzögert oder gar nicht durchgeführt. So ist in vielen Regionen der Welt gezeigt worden, dass im Rahmen der 1. Welle die Aufnahmen wegen Myokardinfarkten signifikant (~20–40%) abgenommen haben. Eine Beobachtung, die sich auch in der 2. Welle zu wiederholen scheint. Auch hat COVID-19 zu einer Änderung der Priorisierung von Versorgungskapazitäten intra- und extramuraler Einrichtungen geführt. Dies hat den Zugang zu medizinischen Leistungen für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erschwert und vor allem die Anzahl von elektiven Interventionen / Operationen verringert. So konnte in einer prospektiven Analyse während der COVID-19-Pandemie gezeigt werden, dass ein Aufschub einer Aortenklappenintervention (versus einer beschleunigten Intervention nach vordefinierten Kriterien) bei symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose mit einem erhöhten Risiko einer Hospitalisierung wegen klappenbedingter Symptome oder einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz verbunden ist. Auch die Rettungsketten bzw. Rettungsdienste sind unter erhöhtem Druck. Dies könnte ein weiterer Grund für verspätete Einlieferungen (z. B. von Herzinfarktpatienten) in Krankenhaus geführt haben.

Fazit

Zusammengefasst ist bei COVID-19 eine kardiale Mitbeteiligung häufig und mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert. Spezifische therapeutische Konsequenzen jedoch sind davon bisher in der Mehrheit der Fälle nicht abzuleiten. COVID-19 verursacht auch einen beträchtlichen kardialen Kollateralschaden, welchen wir im Zuge dieser anhaltenden Pandemie auf verschiedenen Ebenen entgegenwirken müssen. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Zur Person



Priv.-Doz. Dr. Sebastian Reinstadler, PhD

Universitätsklinik für Innere Medizin III –
Kardiologie und Angiologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: sebastian.reinstadler@tirol-kliniken.at

Perkutane Revaskularisation der unteren Extremitätenarterien

State of the Art

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine objektiv zunehmende und auch subjektiv deutlicher wahrgenommene Erkrankung. Epidemiologische Daten zeigen, dass Menschen ab dem 65. Lebensjahr zu > 30 % daran erkranken, mit zunehmenden Alter steigt die Prävalenz. Immer mehr Patient*innen zeigen auch typische Symptome, vor allem die Inzidenz der kritischen Extremitätenischämie nimmt enorm zu. Da die PAVK-Patient*innen immer älter sind, wenn sie sich mit typischen Symptomen präsentieren, und immer mehr Komorbiditäten aufweisen, fand in den letzten Jahren eine enorme Trendwende in der Therapie der peripheren Arterien statt. Ein Umkehrschwung von der offenen Chirurgie, in der Regel Bypasschirurgie, hin zur minimal invasiven endovaskulären Therapie. Hier haben enorme Entwicklungsschritte stattgefunden, vor allem seit etwa 2009 mit dem Einzug medikamentenbeschichteter Therapieoptionen, wie sie in der koronaren Therapie schon längst Standard sind.

Procedere Regionspezifisch

Was muss jedoch beachtet werden? Es gibt kein „One fits all“. Die Therapieform richtet sich nach der Extremitätenregion.

Im Bereich der Beckenarterien/Iliakalgefäße ist seit Jahren die primäre Stentimplantation mit ballonexpandierbaren Stents eine etablierte Therapie mit ausgezeichneten Langzeitergebnissen. Die Langzeitoffenheitsrate ist > 80 % und somit vergleichbar einer chirurgischen Sanierung, jedoch mit dem Vorteil einen geringeren Invasivität, geringeren Komplikationsrate und Mortalität [1].

Im Bereich des femoropoplitealen Gefäßsegmentes gestaltet sich die Therapie schwieriger. Dies ist vor allem auf die spezifische Anatomie dieses Gefäßabschnittes zurückzuführen: extrem hohe Kräfteinwirkung von außen durch Torquierungen, Kontraktionen und Bewegungseinflüsse. Aus diesem Grund möchte man hier so wenig „starres Metall“, also Stents, wie möglich zurücklassen. Die reine Ballondilatation mit unbeschichteten Ballonkatheter,

Zur Person



© LKH Univ.-Klinikum Graz

ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Marianne Brodmann

Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz

E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at

genannt, POBA (plain old balloon angioplasty) ergibt echt schlechte Ergebnisse. Die 12 Monatsoffenheitsrate z. B. beträgt nur knapp > 50 %. Mit der additiven Implantation von unbeschichteten Stents (bare metal stents – BMS,) kann diese auf ca. 70 % erhöht werden, es ergibt sich dadurch aber das Problem der schwer behandelbaren Instentrestenose, die in bis zu 40 % auftreten kann.

Medikamentenbeschichtete Ballone

Die ab 2009 gut überprüfte Therapieform der medikamentenbeschichteten Ballone, kurz DCBs genannt, brachte hier die Trendwende. Und dies nicht nur in Form besserer Therapieergebnisse. Erstmals wurden auf dem Gebiet der peripheren Gefäßintervention die gleich gut aufgesetzten randomisiert kontrollierten Studien wie im koronaren Bereich durchgeführt. Die Ergebnisse waren überwältigend, mit 12 Monatsoffenheitsraten um die 90 % [2]. Und dies mit möglichst wenig Metall als additive Therapie. Die These von „leave nothing behind“ oder „as less metal as possible behind“ als Therapieform war eine Trendwende. Die Ballonkatheter in der Peripherie sind im Unterschied zum koronaren Einsatz Paclitaxel-beschichtet. Die präklinischen Studien haben auch eine adäquate Sicherheit dieser Devices nachgewiesen. Dies gepaart mit der hohen Effizienz hat die Therapie im femoropoplitealen Gefäßsegment verändert: Adäquate Gefäßpräparation (vessel preparation) mit guter und langer langsamer Vordilatation

mit einem unbeschichteten Ballonkatheter, Dilatation mit einem drug coated balloon (DCB) und falls nötig (bei Vorhandensein von flusslimitierenden Dissektionen, hochgradigen Reststenosen) Implantation eines unbeschichteten Stents in der kürzesten Ausführung (as short as possible).

Die femoropopliteale Bypassoperation sollte nur mehr dann zur Anwendung kommen, wenn perkutane Verfahren scheitern bzw. eine autologe Bypassvene vorhanden ist.

Eine publikumswirksame Metaanalyse, die von der Methodik her schlecht ist (Katsanos et al.) [3], hat im Dezember 2018 für diese Therapieform einen enormen Rückschritt gebracht, vor allem da der Autor eine erhöhte Mortalität nach einem längeren Beobachtungszeitraum > 2 Jahren in der Gruppe der Patient*innen sah, die mit Paclitaxel-beschichteten Devices behandelt worden waren. Die FDA hat darauf reagiert und in einem Panel im August 2019 schließlich entschieden, dass Studien weitergeführt werden können und dass Vorsicht geboten ist, aber Patient*innen mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Reobstruktion von dieser Therapieform profitieren. Immer mehr Daten aus großen Patientendatensätzen, zuletzt eine Analyse aus der VOYAGER-Studie, ergaben keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Mortalität und Paclitaxel-beschichteten Devices, im Gegenteil sogar einen Vorteil nicht nur in Offenheit, sondern auch Mortalität.

Die Meinung aller auf diesem Gebiet erfahrenen Expert*innen richtet sich nach

wie vor nach den durch die Studien erbrachten Erkenntnissen und folgt dem initial eingeschlagenen Weg.

Unterschenkelarterien

Im Bereich der Unterschenkelarterien gibt es derzeit keine bessere Therapieform als Ballondilatation mit unbeschichteten Devices und wenn nötig Implantation eines unbeschichteten Stents so kurz als möglich. Hier werden derzeit unwahrscheinlich viele innovative Therapieformen erprobt. Eine endgültige Empfehlung in die eine oder andere Richtung kann nicht getroffen werden. Allerdings steht fest, dass diese Patient*innen sicherlich die schlechtesten Kandidat*innen für eine offene chi-

rurgische Behandlung sind. Patient*innen mit Unterschenkelarterienobstruktionen weisen in der Regel (> 80 %) eine kritische Extremitätenischämie auf und sind daher vom Operationsrisiko aufgrund ihrer Komorbiditäten und der schlechten anatomischen Voraussetzungen am Unterschenkel/Fuß hierfür nur seltenst geeignet.

Fazit

Zusammenfassend darf gesagt werden, dass die endovaskuläre Therapie der PAVK der unteren Extremitätenarterien heute State of the art ist, die offene Bypasschirurgie einen Stellenwert in speziellen Situationen hat und dies ein extrem innovatives Forschungsgebiet darstellt. ■

LITERATUR

1. **Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, et al (2013)** Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 20(4):443-455.
2. **Laird JA, Schneider PA, Jaff MR, et al (2019)** Long-Term Clinical Effectiveness of a Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 12(6):e007702.
3. **Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, et al (2018)** Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 7(24):e011245.

Matthias Frick, Feldkirch

Neue Therapieoptionen bei HFrEF

Wege zur individualisierten Therapie

Die Herzinsuffizienz ist eine progressive Erkrankung mit erheblicher Mortalität und Morbidität. Insbesondere die rezidivierenden Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz verursachen, neben den negativen Konsequenzen für die Patienten selbst, enorme Kosten für das Gesundheitssystem. Aus diesen Gründen wird die Herzinsuffizienz auch häufig als Epidemie des 21. Jahrhunderts genannt.

In der Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener bzw. gering reduzierter Linksventrikelfunktion (HFpEF und HFmrEF) hat sich bisher in den Studien noch keine effektive Therapie etabliert. Im Gegensatz dazu konnten in den letzten

Jahren die Weiterentwicklung der ätiologischen Differenzierung und die Einführung neuer Substanzklassen mit hoher Wirksamkeit die Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion (HFrEF) revolutionieren. Dadurch ergeben sich neue Wege zur individualisierten Therapie für diese Patientengruppe.

Ätiologische Differenzierung

Eine differenzierte Abklärung der Ursache der HFrEF ist Grundlage für eine individualisierte Therapie. Neben dem Ausschluss einer ischämischen Genese haben sich vor allem die Magnetresonanztomogra-

phie und nachfolgende Endomyokardbiopsie als entscheidend herausgestellt. Beispielfhaft sei hier die Virus-negative inflammatorische Kardiomyopathie erwähnt. Eine 6-monatige immunsuppressive Therapie führt zu einer signifikanten Verbesserung der Linksventrikelfunktion und Zunahme der Wegstrecke in diesem Patientenkollektiv.

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibition (ARNI)

Die Einführung von Sacubitril/Valsartan als ersten Vertreter der ARNI führte zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung der HFrEF-Patienten. Im Vergleich zur Standardtherapie konnte die Therapie mit Sacubitril/Valsartan alle primären, sekundären und tertiären Endpunkte signifikant reduzieren. In den immer noch gültigen europäischen Richtlinien von 2016 wird Sacubitril/Valsartan aber erst nach Ausdosierung von ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralrezeptor-Antagonisten empfohlen. Neuere Daten (z. B. PIONEER-HF-Studie) deuten darauf hin, dass Sacubitril/Valsartan auch bei ACE-Hemmer naiven Patienten sicher begonnen

Zur Person



Prim. Priv.-Doz. Dr. Matthias Frick
 Abteilung Innere Medizin I (Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie, Diabetologie, Intensivmedizin)
 Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch
 Carinagasse 47
 6800 Feldkirch
 E-Mail: matthias.frick@vlkh.net

© Krankenhaus Feldkirch

VASTAREL® 35mg
1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten

Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

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

ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfiehlt Vastarel®

2013
Management of stable coronary artery disease⁴

2016
Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵



Vastarel®
erhöht die Energie-
produktion in den
Herzmuskelzellen um

33%³

1 Fachinformation Vastarel, Stand 10.2017. 2 Sellier et al. 2003, Am J. Cardiovasc. Drugs 2003, 3 (5): 361-369. 3 Fragasso et al. 2006, Eur Heart J, 2006; 27:942-948.

4 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. 5 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016 May 20. doi: 10.1002/ehf.592.

werden kann. Immer mehr Experten fordern deshalb den frühzeitigen Beginn einer ARNI-Therapie.

Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2)-Hemmer

Die neueste Substanzklasse, die Eingang in die Behandlung der HFrEF Patienten gefunden hat, sind die SGLT2-Hemmer. Die ursprünglich zur Glukosesenkung bei Diabetikern eingesetzte Medikamentengruppe konnte bereits in den ersten Studien bei Patienten mit etablierten vaskulären Erkrankungen oder Risikopatienten zeigen, dass Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz signifikant reduziert werden konnte. Die DAPA-HF- sowie die EMPEROR-Reduced-Studie konnten für Dapagliflozin und Empagliflozin nachweisen, dass bei Patienten mit HFrEF signifikant der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) reduziert werden konnte, wenn die SGLT2-Hemmer on top der Standardtherapie verwendet wurden. In einer Metaanalyse aus beiden Studien konnte zudem gezeigt werden, dass auch die Gesamtmortalität signifikant gesenkt

werden konnte. Daneben konnte auch das renale Outcome deutlich verbessert werden, womit die SGLT2-Hemmer bei Patienten mit kardio-renalem Syndrom eine wichtige Therapieoption in der Zukunft werden könnten. Ganz entscheidend ist, dass der positive Effekt der SGLT2-Hemmer auf den primären Endpunkt sowohl bei Diabetiker als auch bei Nicht-Diabetiker nachzuweisen war.

Über die Mechanismen der SGLT2-Hemmung bei Patienten mit HFrEF wird aktuell sehr viel publiziert, aber auch spekuliert. Neben einem positiven Einfluss auf das sympathische Nervensystem, werden auch verschiedenste reno-protective Effekte der SGLT2-Hemmung diskutiert.

Blick in die Zukunft

Die europäischen Richtlinien zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz werden heuer zum Euro Heart Failure Congress 2021 aktualisiert werden. Es bleibt abzuwarten, wie das Guidelinekomitee bezüglich der SGLT2-Hemmer, aber auch der Position der ARNI entscheiden wird. Milton Packer und Jon McMurray, zwei führende Herzinsuffizienzspezi-

alisten, haben dazu rezent eine Stellungnahme in „Circulation“ abgegeben. Darin fordern sie einen pragmatischen Zugang mit einem nahezu gleichzeitigen, raschen Aufdosieren aller effektiven Medikamentengruppen in der HFrEF, wobei als ersten Schritt mit Beta-blockern und SGLT2-Hemmern gefolgt von ARNI begonnen werden sollte. Es bleibt abzuwarten, wie die Guideline-Verantwortlichen die Situation beurteilen werden.

Resümee

ARNI und SGLT2-Hemmer haben die Optionen in der Behandlung der HFrEF deutlich verbessert. Die europäischen Richtlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz, welche in diesem Jahr aktualisiert werden, werden den Weg für den zukünftigen Einsatz dieser Substanzgruppen vorgeben. Die ersten Experten fordern bereits den frühzeitigen Einsatz dieser Substanzgruppen bevor die klassische neurohumorale Therapie optimiert wird. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Markus Theurl, Innsbruck

Behandlung der akuten Lungenembolie

Neue Aspekte, neue Studien

Die akute venöse Thromboembolie, zu der die tiefe Venenthrombose und die akute Lungenembolie gehören, zählt zu den häufigsten kardiovaskulären Todesursachen und wird nur vom Myokardinfarkt und dem Schlaganfall übertroffen.

Unbehandelt ist die Lungenembolie mit einer hohen Mortalität verbunden, insbesondere bei Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion. So liegt die In-Hospital-Mortalität circa bei 7% für alle Patient*innen mit Lungenembolie und bei circa 33% für Patient*innen mit hämodynamischer Instabilität (Casazza F. et al., 2012). Die letzten Leitlinien zur Behandlung der Lungenembolie wurden von der europäischen kardiologischen Gesellschaft 2019 erlassen. Zwischenzeitlich publizierte Studien beschäftigten sich unter

anderem mit dem ambulanten Management oder den Karzinom-assoziierten Lungenembolien.

Pathophysiologie

Im Rahmen der akuten Lungenembolie kommt es, bedingt durch die thrombotisch bedingte Obstruktion, die hypoxämische Vasokonstriktion und die Freisetzung pulmonalarterieller Vasokonstriktoren, zu einem abrupten Anstieg des pulmonalvasculären Widerstands sowie der rechtsventrikulären Nachlast. In weiterer Folge kommt es zum akuten rechtsventrikulären Versagen, im schlimmsten Fall zur abrupten Dekompensation mit Hypotension, kardiogenem Schock und Herz Kreislaufstillstand.

Einteilung der Lungenembolie

Entsprechend der ESC-Guidelines wird die Lungenembolie in eine niedrig Risiko-, intermediär Risiko- und hoch Risiko-Lungenembolie unterteilt. Bei der Lungenembolie mit intermediär-hohem Risiko unterscheidet man zusätzlich, abhängig vom Auftreten einer rechtsventrikulären Dysfunktion sowie positivem Nachweis kardialer Biomarker, eine intermediär-niedrig Risiko-Lungenembolie (entweder positiver Biomarker oder rechtsventrikuläre Dysfunktion) von einer intermediär-hoch Risiko-Lungenembolie (positiver Biomarker und rechtsventrikuläre Dysfunktion). In die Kategorie hoch Risiko-Lungenembolie fallen Patient*innen mit Herz Kreislaufstillstand, obstruktivem Schock und anhalten-

der Hypotension, definiert als systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder einem Blutdruckabfall von ≥ 40 mmHg (nicht bedingt durch Arrhythmien, Hypovolämie oder Sepsis).

Klinische Vortestwahrscheinlichkeit und D-Dimer

Zu Beginn jedes Algorithmus steht die Erhebung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit, welche unter anderem mit dem Wells-Score oder dem Hestia-Score erfolgen kann. Rezent publizierte Studien haben bei niedriger klinischer Vortestwahrscheinlichkeit nun einen D-Dimer-Cut-off von 1000 ng/l angesetzt. Bei hoher klinischer Vortestwahrscheinlichkeit wurde der ursprüngliche Cut-off Wert von 500 ng/l beibehalten. Durch diese neue Strategie kam es zu keinem Mortalitätsnachteil (YEARS-Studie, Van der Hulle T. et al., 2017; PEGED-Studie, Kearon C. et al., NEJM 2019; RELAX-PE Studie, Robert-Ebadi et al., Präsentation ESC 2020), sehr wohl jedoch zu einer Reduzierung unnötiger Computertomographien. Interessant diesbezüglich ist auch die ARTEMIS-Studie (Van der Pol L. et al., NEJM 2019), welche dasselbe Konzept bei Schwangeren verfolgte, wobei zusätzlich noch eine Beinvenensonographie vor der CT-Untersuchung dazwischengeschaltet wurde. Durch diesen Algorithmus konnte die Anzahl an CT-Untersuchungen, ohne Mortalitätsnachteil, im ersten Trimenon um knapp 60 % und im zweiten und dritten Trimenon um knapp 30 % reduziert werden. Alternativ wird in den aktuellen Leitlinien die Verwendung eines altersadaptierten D-Dimer cut-offs empfohlen, wodurch ebenso CT-Untersuchungen ohne Nachteil für die Patient*innen eingespart werden können (Nobes J. et al., BMJ Journals 2016).

Niedrig Risiko-Lungenembolie: ambulantes Management?

Den größten Anteil an Lungenembolien machen die niedrig Risiko-Lungenembolien aus, welche sich durch das Fehlen kardialer Biomarker und Rechtsherzbelastungszeichen auszeichnen. Die Mortalität ist im Vergleich zur den beiden anderen Kategorien deutlich geringer, so dass in rezenten Studien ein Fokus auf das ambulante Management gelegt wurde. In der HoT-PE-Studie zeigte sich, dass ein ambulantes Management bzw. eine frühe Entlassung ohne erhöhtes Mortalitätsrisiko

möglich ist. Diese Empfehlung wurde auch bereits in den Leitlinien von 2019 niedergeschrieben. Am letztjährigen ESC wurde eine Subgruppenanalyse zu fragilen Patienten mit niedrig Risiko-Lungenembolie (definiert als Alter > 75 Jahre, Kreatinin-Clearance < 50 ml/min oder BMI < 18,5 kg/m²) präsentiert (Hohbom L. et al., Präsentation Hotline Session ESC 2020). Auch bei diesen Patienten war das ambulante Management mit keinem Nachteil für die Patient*innen assoziiert. In dieselbe Kerbe schlägt die französische Home-PE Studie, welche ebenso am letztjährigen ESC präsentiert wurde (Roy P. et al., Präsentation Hotline Session ESC 2020).

Intermediär-hoch Risiko-Lungenembolie und hoch Risiko-Lungenembolie

Eine unmittelbare Antikoagulation im therapeutischen Bereich stellt den Eckpfeiler in der Behandlung von Lungenembolien mit mittlerem und hohem Risiko da. Hierfür finden unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin mit anschließender oraler Antikoagulation Verwendung.

Da unfraktioniertes Heparin schnell reversibel ist, findet es bevorzugt Verwendung bei Patient*innen, die einer aggressiveren Therapie wie systemischer Fibrinolyse oder einer kathetergestützten Lyse oder gar operativen Embolektomie zugeführt werden.

Die Anwendung der systemischen Lyse bei der intermediär-hoch Risiko-Lungenembolie / submassiven Lungenembolie wurde in der PEITHO-Studie untersucht, der bislang größten randomisierten Studie zur fibrinolytischen Therapie bei massiver und submassiver Lungenembolie (Meyer G. et al., NEJM 2014).

Die unter der Federführung von Prof. Konstantinides geleitete Studie untersuchte den Einfluss der systemischen Fibrinolyse mit Tenecteplase und anschlie-

ßender Antikoagulation mit Heparin im Vergleich zu Heparin allein auf den primären Endpunkt der Gesamtmortalität oder des hämodynamischen Kollapses innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung. Die systemische Fibrinolyse reduzierte dabei die Häufigkeit des primären Endpunkts, wobei der größte Teil des Nutzens auf eine Reduktion der hämodynamischen Verschlechterung innerhalb von 7 Tagen zurückzuführen war. Dieser Vorteil wurde jedoch durch eine erhöhte Anzahl an schweren Blutungen erkaufte, wobei etwa 2 % der mit Tenecteplase behandelten Patient*innen eine intrakranielle Blutung erlitten. Aus diesem Grund wird die routinemäßige Verwendung einer systemischen Lyse bei Patient*innen mit submassiver Lungenembolie in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen.

Die kathetergestützte Therapie zur Behandlung der submassiven Lungenembolie und der hoch Risiko-Lungenembolie bei Kontraindikation zur systemischen Lyse erhielt im letzten Update der ESC-Guidelines eine Aufwertung im Sinne einer IIa-Empfehlung.

Eingesetzt werden hierfür verschiedene Anwendungssysteme. So stellt das FlowTrierer[®]-System (INARI Medical; Tu T. et al., FLARE Studie, JACC Cardiovascular Interventions 2019) ein rein mechanisches Thrombektomie-Verfahren dar, während beim EkoSonic[™]-System (Boston Scientific; Kucher N. et al., ULTIMA Studie Circulation 2014 und Piazza G. et al., SEATTLE II Studie, JACC Cardiovascular Interventions 2015) lokal über den Katheter das Fibrinolytikum verabreicht wird. Zusätzlich ist bei diesem System ein Ultraschallkern verbaut, dessen Anwendung die Auflösung des Embolus verbessern soll.

Ein Vorteil der kathetergestützten Therapie gegenüber der systemischen Lyse ist das verminderte Blutungsrisiko auf Grund der fehlenden Notwendigkeit beziehungsweise geringeren Menge an Fibrinolytikum. Wir verabreichen zum Beispiel an

Zur Person



© Dr. Thomas Schütz

Dr. Markus Theurl, PhD

Universitätsklinik für Innere Medizin III –
Kardiologie und Angiologie
Department für Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: markus.theurl@i-med.ac.at

unserer Abteilung routinemäßig 6 mg Alteplase für die einseitige und 12 mg Alteplase für die bilaterale kathetergestützte Lyse mit dem EkoSonic™-System (Tapson V. et al., OPTALYSE-PE-Studie, JACC Cardiovascular Interventions 2018). Mit Spannung darf man die HI-PEITHO erwarten, welche die größte randomisierte multizentrische Studie zur kathetergestützten Lyse mit dem EkoSonic™-System darstellen wird. Der Studienstart wird für 2021 erwartet.

Lungenembolie beim Antiphospholipidsyndrom und bei Karzinom

Eine wesentliche Neuerung der Guidelines ist die Empfehlung gegen eine Anwendung

von DOAK im Rahmen einer Lungenembolie beim Antiphospholipidsyndrom (Pengo V. et al., JTH 2020; Pengo V. et al., Blood 2018). Vor allem bei Patient*innen mit dreifach-positivem Antikörpernachweis und arteriellen Thrombosen sollen diese auf keinen Fall verwendet werden und die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten erfolgen. Hinsichtlich der Karzinom-assoziierten Lungenembolien gibt es aktuell für Edoxaban (Raskob G. et al., HOKUSAI-VTE Cancer, NEJM 2018), Rivaroxaban (Young A. et al., SELECT-D, JCO 2018) und Apixaban (Agnelli G. et al., CARAVAGGIO, NEJM 2020) sehr gute Daten, so dass der Einsatz von direkten oralen Antikoagulantien auch für die Karzinom-assoziierten Lungenembolien in den aktuellen ESC-Leitlinien empfohlen wird. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Springer Shop

Entdecken Sie alle aktuellen Angebote und Aktionen.

- Über 265.000 Titel aus allen Fachgebieten
- eBooks sind auf allen Endgeräten nutzbar
- Kostenloser Versand für Print Bücher weltweit



COVID-19 – Interaktion mit dem Renin-Angiotensin-System

Netto-Effekt unklar, Ergebnisse einer aktuellen Innsbrucker Studie werden erwartet

Die COVID-19-Pandemie stellt die Gesundheitssysteme weltweit vor ungeahnte Herausforderungen. Das individuelle Risiko, an COVID-19 zu versterben, variiert erheblich, wobei ein erhöhtes Alter und Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, chronische pulmonale Erkrankungen sowie Adipositas Risikofaktoren darstellen.

Funktioneller Rezeptor ACE2

Die Aufnahme von SARS-CoV-2, dem Erreger von COVID-19, erfolgt über Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), welcher als funktioneller Rezeptor fungiert [1]. ACE2 spielt eine bedeutende regulatorische Rolle im Renin-Angiotensin-System (RAS), indem es Angiotensin II metabolisiert, sodass Angiotensin 1-7 entsteht (Abb. 1). ACE2 ist in vielen Organsystemen wie Lunge, Herz, Gastrointestinaltrakt oder dem zentralen Nervensystem exprimiert. Dementsprechend könnten Faktoren, welche eine ACE2-Expression begünstigen, die Virusverbreitung im Körper beschleunigen. Da eine verstärkte ACE2-Expression jedoch auch antiinflammatorische Wirkungen entfaltet, könnten sich auch günstige Wirkungen einstellen, sodass der Netto-Effekt aktuell unklar bleibt.

Die Fragestellung

Besondere Bedeutung haben diese Überlegungen durch experimentelle Studien erfahren, die zeigen konnten, dass eine pharmakologische RAS-Blockade durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) zu einer gesteigerten ACE2-Expression führen kann. In der Bevölkerung und der Fachwelt entstand hierdurch eine große Verunsicherung, was die RAS-Inhibition im Kontext von COVID-19 bedeutet. So zählen ACE-Hemmer und ARB weltweit zu den am weitesten verbreiteten Medikamentengruppen. Professionelle Fachgesellschaften haben einheitlich dazu geraten, diese Medikamente auch im Rahmen von COVID-19 nicht abzusetzen [2, 3]. Zwar konnten retrospektive Beobachtungsstudien keinen Zusam-

menhang zwischen RAS-Inhibition und dem Risiko eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. dem Schweregrad eine COVID-19-Erkrankung nachweisen, allerdings lässt sich ein möglicher kausaler Zusammenhang nur durch prospektive randomisierte Studien nachweisen oder ausschließen.

Die Evidenzlage – randomisierte Studien

BRACE CORONA war die erste prospektive randomisierte Studie, welche die Fragestellung untersuchte, inwiefern ein Absetzen oder ein Weiterführen von RAS-Inhibitoren bei einer COVID-19-Erkrankung das Outcome beeinflusst (4). Bei BRACE CORONA handelt es sich um eine sogenannte Register-basierte „pragmatische“ unverblindete Studie, welche in 35 brasilianischen Zentren an 659 hospitalisierten Patienten mit COVID-19-Erkrankung und chronischer RAS-Inhibition durchgeführt wurde. Die Patienten wurden 1:1 auf das Absetzen oder das Weiterführen einer ACE-Hemmer oder ARB-Therapie randomisiert. Primärer Endpunkt war die Zahl an Tagen, die der Patient lebend und außerhalb des Krankenhauses innerhalb von 30 Tagen verbracht hat. Die Patienten waren mit durchschnittlich 55 Jahren allerdings relativ jung. Zudem betrug das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Randomisierung 8 Tage. Mit 2,7% war die 30-Tages-Mortalität für das Krankheitsbild gering. Nach 30 Tagen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien.

REPLACE COVID, eine zweite prospektive, unverblindete, randomisierte US-amerikanische Studie, untersuchte ebenfalls den Effekt des Absetzens einer RAS-Blockade an 152 Patienten mit frischer COVID-19-Erkrankung [5]. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde als primärer Endpunkt ein sogenannter Global-Rank-Score benutzt, welcher das Outcome der Patienten hierarchisch anhand verschiedener Einzelkomponenten (Tod, mechanische Beatmung / ECMO, Nierenersatzverfahren und Intensivscore) sortiert. Die Patienten waren mit durchschnittlich 62 Jahren zwar älter als in BRACE CORONA, entsprachen jedoch in ihrer Altersstruktur ebenfalls nicht wirklich einem Hochrisikokollektiv. Zudem bestand die Intervention nur für den Zeitraum der Hospitalisierung. Nach 30 Tagen ließ sich ebenfalls kein Effekt eines Absetzens einer bestehenden RAS-Inhibition nachweisen.

Diskussion und Ausblick

Die beiden Studien bestätigen somit die gegenwärtigen Empfehlungen der großen Fachgesellschaften. Wichtig bleibt festzuhalten, dass in keiner der beiden Studien ein Schaden durch das Absetzen einer RAS-Blockade nachweisbar war. Wichtige Fragen bleiben ungeklärt: Wie sind die Effekte bei älteren Patienten (> 70 Jahre), die dem eigentlichen Risikokollektiv angehören? Welchen Einfluss hat der Zeitraum zwischen Infektion und Intervention? Je mehr Zeit vergeht, desto weniger effektiv könnte eine Strategie des Absetzens sein.

Zur Person



Univ.-Prof. Dr. Axel Bauer

Klinikdirektor
Univ.-Klinik für Innere Medizin III –
Kardiologie und Angiologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: axel.bauer@tirol-kliniken.at

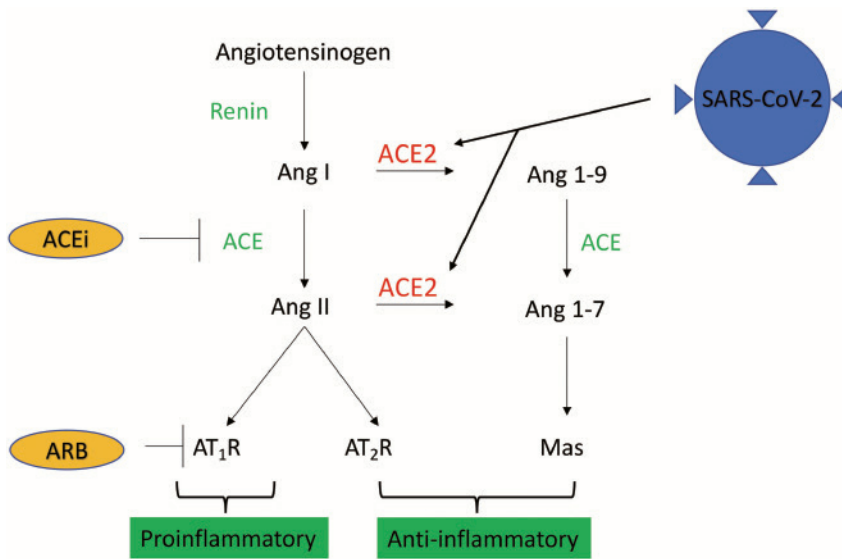


Abb. 1: Interaktion zwischen SARS-CoV-2 und dem Renin-Angiotensin-System (Aus: [6]. Mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press)

Gibt es Unterschiede zwischen ACE-Inhibitoren und ARB? Das Ausmaß einer ACE2-Expression und damit der mögliche Effekt eines Absetzens hängt von zahlreichen Faktoren wie auch der Grunderkrankung ab. Wie sieht ein möglicher Effekt bei Patienten mit Herzinsuffizienz aus, die in den aktuellen Studien ausgeschlossen wurden?

Im April 2020 haben wir an der Medizinischen Universität Innsbruck in Zusammenarbeit mit der Ludwig-Maximilians-Universität München mit ACEI-COVID eine prospektive, randomisierte FWF-geförderte Studie initiiert, welche aktuell an mehr als 30 österreichischen und deutschen Zentren durchgeführt wird. Bei ACEI-COVID handelt es sich um die erste europäische Studie zu dieser Fragestellung. Die Altersstruktur der Studienpopulation wird dabei der einer europäischen Hochrisikopopulation entsprechen. Patienten mit Herzinsuffizienz sind nicht generell ausgeschlossen. Der Zeitraum zwischen SARS-CoV-2-Nachweis und Randomisierung wird kürzer sein als in den beiden anderen Studien. Die Intervention, d.h. das Absetzen oder das Weiterführen der RAS-Inhibition, wird über volle 30 Tage aufrechterhalten. Patienten, die aus dem Krankenhaus in die ambulante Versorgung entlassen werden, werden aufwändig nachgesorgt. Dies inkludiert mehrtägliche ambulante Blutdruckselbstmessungen. Der sogenannte Sequential-Organ-Failure-Assessment (SOFA) Score wird täglich erfasst, um sensitiv den Funktionszustand lebenswichtiger Organe ab-

zubilden. Primärer Endpunkt ist der Effekt der Intervention auf den maximal erreichten SOFA-Score innerhalb von 30 Tagen. Erste Ergebnisse der Studie werden in Kürze erwartet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend besteht zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und dem RAS System ein enger, jedoch komplexer Zusammenhang, der in all seinen Facetten noch unzureichend verstanden ist. ACE2 ist der funktionelle Rezeptor, über welchen SARS-CoV-2 in die Zellen aufgenommen wird. Eine gesteigerte ACE2-Expression durch Einnahme von RAS Inhibitoren könnte somit den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ungünstig beeinflussen, wengleich auch gegenteilige Lungenprotektive Effekte durch ACE2 beschrieben sind. Verfügbare randomisierte Studien, welche keinen Effekt eines Absetzens einer RAS-Inhibition auf den Krankheitsverlauf nachweisen konnten, sprechen eindeutig für eine Weiterführung. Die Ergebnisse von ACEI-COVID, der ersten europäischen randomisierten Studie, werden in Kürze erwartet. ■

LITERATUR

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 16;181(2):271-280.e8.
- de Simone G (Chair, ESC Council on Hypertension, On behalf of the Nucleus Members) (13 Mar 2020) Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and

Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (accessed 01.02.2021).

3. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B (17 Mar 2020) HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> (accessed 02.02.2020).

4. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, et al (2021) Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 325(3): 254-264.

5. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al (2021) Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. Lancet Respir Med S2213-2600(20)30558-0. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0. Epub ahead of print.

6. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al (2020) Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. Clin Infect Dis 71(15):870-874. doi: 10.1093/cid/ciaa329.

Frequenz- oder Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern

Von Anfang an ernst nehmen

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung, und so vielfältig, wie die klinische Präsentation sein kann, so unterschiedlich schwerwiegend können auch die Folgen sein (Tab. 1). All diese Faktoren müssen berücksichtigt und diskutiert werden, wenn mit dem individuellen Patienten eine Strategie der Frequenzkontrolle oder der Rhythmuskontrolle vereinbart wird.

Empfehlungen der Guidelines

Die Empfehlungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft vom September 2020 sind sehr explizit: Eine Strategie der Rhythmuskontrolle ist bei symptomatischen Patienten zur Verbesserung der Symptomatik und zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen (Klasse 1, Evidenzlevel A), also derzeit nur eine Indikation für die vielen Folgen, die Vorhofflimmern haben kann (Tab. 1).

Frequenzkontrolle

Nach neueren Empfehlungen muss die Frequenzkontrolle nicht mehr ganz so strikt sein: anzustreben ist eine Herzfrequenz unter 110 pro Minute, idealerweise mit einem kardioselektiven Betablocker. Nur wenn keine Symptombefreiheit besteht oder eine Herzinsuffizienz auftritt, sollte der Puls unter 80 sein.

Rhythmuskontrolle

Initial sollte die Rhythmuskontrolle mit einem Antiarrhythmikum erfolgen, wobei

bei strukturell Herzgesunden die Klasse Ic zu bevorzugen ist (Flecainid, Propafenon). Bei Patienten mit Linkshypertrophie können Sotalol und Dronedaron zum Einsatz kommen, bei Herzinsuffizienz ausschließlich Amiodaron. Wenn die antiarrhythmische Therapie effektiv ist und toleriert wird, kann sie fortgesetzt werden, wenn nicht, ist die Katheterablation empfohlen (empirische Pulmonalvenenisolation). Wie immer und überall ist die Entscheidung des Patienten kritisch. So kann bei paroxysmalem Vorhofflimmern die Ablation auch ohne versuchtem Antiarrhythmikum erfolgen (IIa).

Frequenz- oder Rhythmuskontrolle: ältere Studien

Bei jeder Diskussion über Frequenz- oder Rhythmuskontrolle muss die fast zwanzig Jahre alte *AFFIRM-Studie* herhalten. Viertausend Patienten wurden randomisiert, die Mortalität war tendenziell eher in der Rhythmuskontroll-Gruppe höher, statistisch signifikant war der Unterschied nicht. Problematisch war, dass die Antikoagulation in der Rhythmus-Gruppe häufiger wieder abgesetzt wurde, und noch keine Ablation zum Einsatz kam. Auch in einer *Meta-Analyse* aus fünf großen Studien aus 2005 schnitten tendenziell die Frequenzkontroll-Patienten besser ab. In der *AF-CHF-Studie* aus dem Jahr 2008 wurden Patienten mit Herzinsuffizienz randomisiert, auch hier profitierten die Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte nicht von der versuchten Rhythmuskontrolle. Noch dazu verbrach-

ten in allen diesen Studien die Rhythmuskontroll-Patienten signifikant mehr Zeit im Krankenhaus. Neuere Studien verglichen die Ablation mit Antiarrhythmika in der Rhythmuskontrolle. In der *CASTLE AF-Studie* aus 2018 war die Mortalität bei Herzinsuffizienz-Patienten, die einer Ablation zugeführt wurden, signifikant niedriger. In der *CABANA-Studie*, die nach jahrelanger Rekrutierung 2019 endlich publiziert wurde, war wieder kein signifikanter Unterschied zwischen Ablation und Antiarrhythmika in der „intention-to-treat“-Analyse.

EAST-AFNET 4

Diese im Oktober 2020 im *New England Journal of Medicine* publizierte Studie sorgte für Aufruhr und Hoffnung nicht nur unter den Elektrikern in der Kardiologie. In einer internationalen multizentrischen akademischen Eigenstudie auf Initiative der Universität Münster wurden 2800 Patienten mit **rezentem** Vorhofflimmern randomisiert in eine Gruppe, in der mit allen möglichen Mitteln eine frühzeitige Rhythmuskontrolle angestrebt wurde, und in eine Gruppe, die konventionell behandelt wurde. In der Rhythmuskontroll-Gruppe erhielten nur 5 % der Patienten eine Frequenzkontrolle, dafür in 8 % eine initiale Ablation und in 87 % Antiarrhythmika (36 % Flecainid, 20 % Amiodaron, 17 % Dronedaron, 7 % Propafenon, Rest Sonstige). In der konventionellen Gruppe erhielten 96 % der Patienten eine initiale Frequenzkontrolle, auch nach zwei Jahren war dieser Anteil noch bei 85 %. Nicht überraschend war, dass Patienten in der frühzeitigen Rhythmuskontrolle nach fünf Jahren häufiger im Sinusrhythmus waren (82 % versus 61 %), doch überraschend war, dass kein Unterschied in der Lebensqualität der Patienten bestand. Nach fünf Jahren wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, weil der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Hospitalisierung in der Rhythmuskontroll-Gruppe signifikant seltener aufgetreten war (3,9 versus 5,0 pro 100 Patienten-Jahren, $p = 0,005$). Beim zweiten

Zur Person



Prim. Univ.-Doz. Dr. Franz Xaver Roithinger
Abteilung für Innere Medizin – Kardiologie und Nephrologie
Landesklinikum Wiener Neustadt
Corvinusring 3-5
2700 Wiener Neustadt
E-Mail: FranzXaver.Roithinger@wienerneustadt.lknoe.at

Endpunkt, der im Krankenhaus verbrachten Nächten, war kein Unterschied, ebenso nicht bei den Sicherheits-Endpunkten. Die Autoren folgern, dass durch eine frühzeitige Rhythmuskontrolle harte kardiovaskuläre Endpunkte günstig beeinflusst werden können, und dieser Meinung schließt sich auch der Verfasser des Editorials an.

Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund der Datenlage war es lange Jahre, einmal abgesehen von der Symptomatik, statistisch ziemlich egal, ob wir bei Patienten mit Vorhofflimmern eine Frequenzkontrolle oder eine Rhythmuskontrolle anstreben sollten. Das zu Ende gehende Jahr 2020 hat die Diskussion, wie wir diese Patienten betreuen sollten, nach jahrelangem Stillstand wieder etwas auf Touren gebracht. Die *EAST-AFNET 4-Studie* hat gezeigt, dass eine frühzeitige Rhythmuskontrolle dazu führt, dass diese Patienten länger und gesünder leben und deswegen noch nicht länger im Krankenhaus bleiben müssen. Die Studie impliziert auch, dass uns klar sein muss, und

TABELLE 1

Vorhofflimmern: Präsentation und Folgen

PRÄSENTATION	FOLGEN
Asymptomatisch, stabil	Asymptomatisch, stabil
Symptomatisch	Vermehrt Schlaganfälle
Palpitationen	Herzinsuffizienz
Atemnot, Müdigkeit	Kognitive Verschlechterung
Hämodynamisch instabil	Vaskuläre Demenz
Synkope, Hypotonie	Depression
Herzinsuffizienz	Reduzierte Lebensqualität
Myokardischämie	Krankenhausaufenthalte

dass wir auch unseren Patienten klarmachen müssen, dass Vorhofflimmern **von Anfang an Ernst genommen werden muss**, auch wenn ein beschwerdefreier Mensch das nicht sofort übernehmen wird. In diese Richtung sind auch die ESC-Empfehlungen vom September 2020 sehr explizit: Wichtig ist die Antikoagulation, um Schlaganfälle zu verhindern, wichtig ist, dass es dem Patienten gut geht, ganz essenziell ist es auch, dass das Umfeld, die Ko-Morbiditäten und Risikofaktoren nicht nur erkannt und gewürdigt, sondern frühzeitig und nachhaltig modifiziert werden.

Wenn wir Vorhofflimmern nicht nur als Unregelmäßigkeit im EKG betrachten, sondern frühzeitig versuchen, den vorgeesehenen Sinusrhythmus wiederherzustellen, und wenn wir das kardiovaskuläre Umfeld des Patienten würdigen und Risikofaktoren modifizieren können, wird das noch viele Leben retten. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Henrike Arfsten, Wien

Akute Herzinsuffizienz

Diagnostik und Akuttherapie

Die akute Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Diagnosen bei Krankenhauseinweisung und ist begleitet von hoher Mortalität: die Krankenhausmortalität liegt bei 4 %, steigt auf ~10 % in den ersten 3 Monaten nach Entlassung und hat eine 1-Jahres-Mortalität von bis zu 25–30 % [1].

Per definitionem handelt es sich um eine akute Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz (de novo Herzinsuffizienz) oder um die akute Symptomverschlechterung einer bereits vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz. Leitsymptome der akuten Erkrankung sind eine Flüssigkeitsfehlverteilung (Hyperhydratation, Dehydratation, Dyshydratation) und/oder eine akute Veränderung im Tonus der Widerstandsgefäße (Vasokonstriktion/Vasodilatation). Die fulminante Ausprägung der akuten Herzinsuffizienz ist der kardiogene Schock [1].

Die zugrundeliegende Ätiologie und Pathogenese der akuten Herzinsuffizienz, die in struktureller oder funktioneller kardialer Dysfunktion resultiert, sind heterogen und mit diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen verbunden. Häufigste primär kardiale Ursache vor allem der „de novo“ Herzinsuffizienz ist ein akutes kardiales ischämisches Event. Die Ursachen der Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz sind hingegen häufig multifaktoriell und berücksichtigen u. a. Infektionen, Bluthochdruck, Rhythmusstörungen oder unzureichende Therapie-Adhärenz, bleiben aber häufig auch ungeklärt [1, 2].

Ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache erfolgt die klinische Einteilung der Patienten therapieorientiert in der physikalischen Untersuchung anhand klinischer Symptome und Dekompensations-

zeichen in „feucht“ versus „trocken“ und/oder peripherer Hypoperfusion in „warm“ versus „kalt“ [1].

Diagnostik

Patienten, die sich mit einer akuten Herzinsuffizienz präsentieren, sind typischerweise dyspnoeisch/orthopnoeisch, erschöpft und belastungsintolerant. Die Symptome sind volumenbedingt und/oder primär vasotonisch, begleitet von peripheren Ödemen, Jugularvenenstauung, pathologischen Befunden in der kardialen und pulmonalen Auskultation oder Zeichen peripherer Hypoperfusion, wie kalte Extremitäten, Oligurie oder auch mentaler Einschränkung.

Um potentiell lebensgefährliche Akutereignisse mit speziellen therapeutischen

Konsequenzen (akutes Koronarsyndrom, maligne Rhythmusstörung, Pulmonalemolie, hypertensive Entgleisung) oder mögliche alternative Gründe mit ähnlicher Symptomatik zu diagnostizieren, starten Diagnostik und Triage prompt mit erstem Patientenkontakt.

Grundsätzlich steht bei Verdacht auf akute Herzinsuffizienz das NT-proBNP im Rahmen des differentialdiagnostischen Assessments ganz vorne. Natriuretische Peptide (NPs) haben eine hohe Sensitivität und können bei normwertigem Befund eine kardiale Ursache weitestgehend ausschließen (Grenzwerte: BNP 100 pg/mL, NT-proBNP 300 pg/mL, MR-proANP 120 pg/mL). Bestätigt sich jedoch die Herzinsuffizienz als zugrundeliegende Ursache, spiegelt die Höhe des NT-proBNP die Schwere des Ereignisses wider (Risikotriage) [1, 3, 4]. In der Laboranalyse sollten neben dem NT-proBNP (oder BNP) auch Blutbild und Chemie (Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktionsparameter, CRP), ggf. Schilddrüsenparameter, ggf. D-Dimer und Troponin bestimmt werden [1]. Das Troponin T dient zum einen dem Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms, ist aber auch Ausdruck massiver myokardialer Belastung (im Sinne eines Typ-II-Myokardinfarkts) und sollten daher nicht automatisch den Trigger für einen Koronarangiographie (bei Verdacht auf Typ-I-Myokardinfarkt) darstellen [5].

Die Erhebung der Vitalparameter ist durch folgende apparative Diagnostik zu ergänzen: Elektrokardiogramm (Rhythmus, Frequenz, ischämietypische Zeichen), Röntgen-Thorax (Stauung, Herzgröße), Laboranalyse und in weiterer Folge eine transthorakale Echokardiographie [1].

Therapie

Während es für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz viele prospektive Daten gibt und die optimal etablierte medikamentöse Therapie zumindest in der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion (HFrEF) mit einem deutlichen Überlebensbenefit einhergeht, ist die Therapie der akuten Herzinsuffizienz deutlich weniger evidenzbasiert und in den letzten Dekaden nahezu stagnierend.

Zu den Behandlungszielen zählen: Symptomverbesserung (Volumenmanagement, Sauerstoffgabe bei Hypoxämie), Rezidivprävention und Mortalitätsreduktion. Die überwiegende Mehrzahl der Pa-

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Henrike Arfsten

Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinischen Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-mail: henrike.arfsten@meduniwien.ac.at

tienten kann auf einer Normalstation stabilisiert werden. Nur für einen sehr geringen Teil instabiler kardiogen schockierter Patienten ist eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Patientencharakteristika, die auf ein hohes Mortalitätsrisiko hinweisen und ein engmaschiges Monitoring und Therapieadjustierung erforderlich machen, sind fortgeschrittenes Alter, niedriger systolischer Blutdruck, Nierenfunktionsstörung, periphere Hypoperfusion und ein akutes Koronarsyndrom [1].

Die intravenöse Gabe von Schleifenduretika ist zur Rekompensation bei Volumenüberladung (i.e. effektive Gewichtszunahme) indiziert (Empfehlungsgrad I, Evidenz B) [1]. Eine Evidenz zur Mortalitätsreduktion liegt nicht vor. Bei therapieresistenter Dekompensation unter Monotherapie (Diuretika-Resistenz) sollte eine Kombinationstherapie mit Hinzunahme von Thiaziden oder hoch dosiertem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA) etabliert werden. Eine engmaschige Gewichtskontrolle / Volumenbilanzierung und Kontrolle von Nierenwerten und Elektrolyten (Natrium, Kalium) ist unter der Therapie erforderlich [1]. Beim häufig beobachteten Anstieg des Serum-Kreatinins muss zwischen transientem Anstieg unter erfolgreicher Rekompensation (ESCAPE-Trial [6]) und Kreatinin-Anstieg bei Diuretikaresistenz (nephrotoxisch), dem eine Reduktion / Umstellung der Diurese (ggf. intermittierende Ultrafiltration) folgen sollte, unterschieden werden. Weiteres wird der Einsatz von Vasodilatoren bei peripherer Hypoperfusion zur Optimierung von Vor- (venöse Dilatation) und Nachlast (arterielle Dilatation), vor allem in hypertensiven Patienten durch die europäischen Leitlinien empfohlen [1]. Jedoch zeigen auch rezente prospektiv randomisierte Studien hier keine Mortalitätsreduktion (RELAX-AHF-2 [7], TRUE-AHF [8], GALACTIC [9]). Nicht zu vergessen ist, dass auch der Volumenersatz, vor allem bei Patienten mit peripherer Hypoperfu-

sion, unterstützend wirken kann. Vasokonstriktoren sollten allerdings dem kardiogenen Schock vorbehalten bleiben [10].

Dagegen sollte ein großer Fokus auf die frühzeitige Einleitung und konsequente Gabe der chronischen Herzinsuffizienz-Therapie, für die signifikante Effekte auf Rehospitalisationsrate und Überleben gezeigt wurden, gelegt werden. Für den Angiotensin-Rezeptor Neprilysin Inhibitor (ARNI) zeigten die PIONEER-HF- [11] und die TRANSITION-Studie [12], dass der frühzeitige, krankenhausinterne Start mit dem ARNI nach initialer Patientenstabilisierung, im Vergleich zur ACE-Hemmer/ARB Monotherapie, in Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction zu einer signifikanten Reduktion von NT-proBNP und Outcome (Herzinsuffizienz-Rehospitalisierung und Tod) führt. Weiteres gilt für Patienten mit einer EF < 50 % und einem Eisenmangel (Ferritin < 100 µg/L, oder 100–299 µg/L + Transferrinsättigung < 20 %), die intravenöse Eisensubstitution (Eisencarboxymaltose) vor Entlassung als Rehospitalisierungsraten senkend (AFFIRM-HF [13]).

Ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt, mit voraussichtlich prominentem Stellenwert, in den in diesem Jahr kommenden neuen europäischen Leitlinien zur Herzinsuffizienz-Therapie, ist die SGLT2-Hemmung (Gliflozine). Für das Medikament mit Ursprung in der Diabetes-Therapie liegen inzwischen einige Studien vor, die einen hoch positiven Einfluss in der Herzinsuffizienz belegen. Speziell die DAPA-HF-Studie [14] und die EMPEROR-Reduced-Studie [15] haben einen signifikanten Benefit hinsichtlich Mortalitäts- und Hospitalisierungsreduktion in der stabilen HFrEF, ungeachtet dem Vorliegen eines Diabetes gezeigt. Erste Daten gibt es auch bereits für die Phase nach akuter Dekompensation: SOLOIST-WHF [16] zeigte eine Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität und Herzinsuffizienz-Rehospitalisierung in herzinsuffizienten Diabetikern, wenn So-

tagliflozin zeitnah nach akuter Herzinsuffizienz (im Krankenhausaufenthalt oder kurz nach Entlassung) initiiert wurde. Und als zweiter Trial untersuchte die EMPA-RESPONSE-AHF-Studie [17] den Effekt von Empagliflozin in der akuten Herzinsuffizienz. Während im Vergleich zur Placebothherapie kein Unterschied hinsichtlich Dyspnoe, NT-proBNP Dynamik oder Dauer des Krankenhausaufenthaltes im akuten Setting gezeigt werden konnte, war das Medikament in dieser vulnerablen Patientenpopulation sicher, bewies einen harntreibenden Effekt und reduzierte den kombinierten Endpunkt Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Rehospitalisierung oder Tod im Kurzzeitverlauf.

Fazit

Somit stellt sich ein neuer therapeutischer Ansatz in der akuten Herzinsuffizienz dar. Nicht spezielle intravenöse Infusionen, sondern der rasche und effiziente Einsatz von Therapieformen, welche aus der chronisch stabilen Herzinsuffizienz bekannt sind, verringern signifikant harte Endpunkte.

Es lässt sich schlussfolgern, dass das Entlassungsmanagement von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz bereits nach initialer Stabilisierung während des stationären Aufenthaltes startet. Dies bedeutet für Patienten mit HFrEF die frühzeitige (!) Initiierung oder Optimierung evidenzbasierter oraler Herzinsuffizienzmedikation. Für alle Patienten mit Herzinsuffizienz ungeachtet der Linksventrikelfunktion (HFrEF, HFmrEF und HFpEF) gilt eine therapeutische Einstellung von

Komorbiditäten und Optimierung möglicher kardialer Risikofaktoren [1]. Eine entsprechende Patientenedukation und „Anbindung“ im niedergelassenen Bereich sollte für alle Patienten vor Entlassung erfolgen, und die diuretische Therapie sollte, sobald die Eurolämie erreicht ist (individuelles Trockengewicht), auf das maximal erforderliche Minimum reduziert werden. ■

LITERATUR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27):2129-2200.
2. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al (2008) Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 168(8):847-854.
3. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95(8):948-954.
4. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al (2018) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol* 71(11):1191-1200.
5. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, et al (2015) Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 17(12):1262-1270.
6. Fudim M, Loungani R, Doerfler SM, et al (2018) Worsening renal function during decongestion among patients hospitalized for heart failure: Findings from the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) trial. *Am Heart J* 204:163-173.
7. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al (2019) Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med* 381(8):716-726.
8. Packer M, O'Connor C, McMurray JVV, et al (2017) Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med* 376(20):1956-1964.
9. Kozuharov N, Goudev A, Flores D, et al (2019) Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(23):2292-2302.
10. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al (2011) Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 37(2):290-301.
11. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al (2019) Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation* 139(19):2285-2288.
12. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al (2019) Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 21(8):998-1007.
13. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al (2020) Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 396(10266):1895-1904.
14. McMurray JVV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al (2019) A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 21(5):665-675.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al (2021) Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 143(4):326-336. Erratum in: *Circulation* 143(4):e30.
16. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al (2021) Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 384(2):117-128.
17. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al (2020) Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 22(4):713-722.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Colctab 1 mg Tabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 1 mg Colchicin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 49 mg Laktose, und 20 mg Saccharose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: – Akute Gichtanfälle. – Zur Prophylaxe eines Gichtanfalls zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie. – Als Primärbehandlung einer akuten oder rezidivierenden Pericarditis als Ergänzung zu nichtsteroidalen 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: Laktose, Saccharose, Gummi arabicum, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 11/2019. **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:

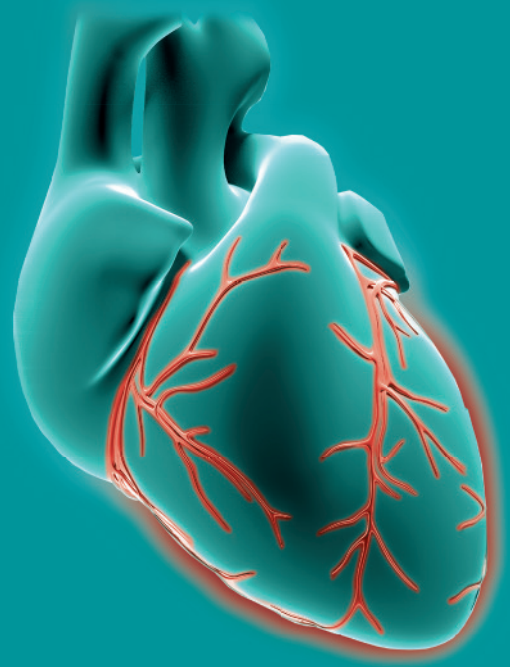
- 1 als Ergänzung zu nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Aspirin)
- 2 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases *European Heart Journal* (2015) 36, 2921–2964

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



● 10, 30 Stk. ● Grüne Box

Weitere Indikationen:

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

IHR ÖSTERREICHISCHER PARTNER
IN DER GESUNDHEIT

Kwizda
Pharma

Innovationen in der antibradykarden Therapie

Hohe Aktivität in technischen Weiterentwicklungen

Seit der ersten Implantation 1959 verbessern und verlängern Herzschrittmacher das Leben von Patienten mit bradykarden Rhythmusstörungen. Weltweit werden bei steigender Tendenz mehr als 1 Million Systeme pro Jahr implantiert. Technologisch ist seit den Anfängen der Herzschrittmacher-Therapie eine kontinuierliche Verbesserung zu beobachten. Meilensteine hierbei waren die Entwicklung von Sensoren zur Herzfrequenzsteuerung bei chronotroper Insuffizienz, die atrioventrikuläre Stimulation oder die Magnetresonanz-Kompatibilität der Systeme. In diesem Artikel soll der Fokus auf zwei rezente Innovationen gerichtet werden, die sondenlosen Herzschrittmacher und das His-Bündel Pacing.

Sondenlose Herzschrittmacher („Leadless Pacemakers“, LP)

Seit knapp 10 Jahren werden unter gewissen Umständen LP katheterbasiert über einen venösen Zugang (Vena femoralis) in den rechten Ventrikel implantiert. Zurzeit ist ein System, der Micra™ (Medtronic Inc.), kommerziell verfügbar. Geräte anderer Hersteller sind entweder nicht mehr (Nanostim™, St. Jude Medical) oder noch nicht implantierbar. Seit den ersten Studien 2013 und der folgenden globalen Marktzulassung wurden Zehntausende Micra™ implantiert und nachgesorgt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Implantation sicher und effektiv (Rate an erfolgreichen Implantationen > 99%) ist. Im Langzeitverlauf traten im Vergleich zu konventionellen transvenösen Systemen signifikant weniger

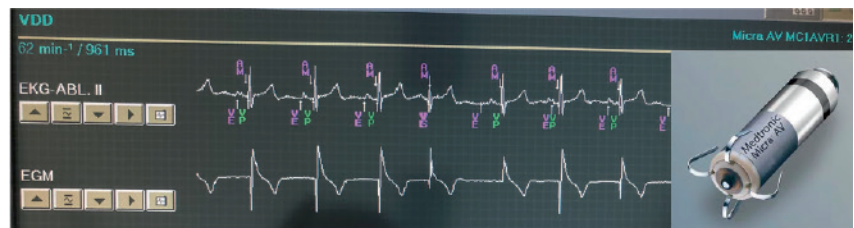


Abb. 1: Vorhof-gesteuertes Ventrikelpacing bei Sinusrhythmus und AV-Block (Programmer, Micra™ AV)

Komplikationen (63–66% relative Risikoreduktion) auf. Dislokationen und Infektionen fanden sich nur in Einzelfällen. Insbesondere die deutlich reduzierte Rate an Infektionen – auch nach Extraktion infizierter konventioneller Systeme – spricht vor allem bei älteren Patienten und solchen mit erhöhtem Infektionsrisiko (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz...) für die Implantation des Micra™ LP. Zusätzlich eröffnet dieser Optionen für Patienten mit komplexer Anatomie, Zustand nach Trikuspidalklappenersatz, etc.

Bis Ende 2019 war der Micra™ als VVI(R)-System (Micra™ VR) implantierbar und wurde neben oben genannten Spezialindikationen vor allem bei Patienten mit bradykardem Vorhofflimmern implantiert. Seit der Zulassung im Jänner (USA) bzw. Juni 2020 (EU) ist mit dem Micra™ AV ein sondenloses, im rechten Ventrikel implantiertes VDD(R)-System verfügbar, das bei Patienten mit Sinusrhythmus und höhergradigem AV-Block eine AV-sequentielle Stimulation ermöglicht. Innerhalb der unveränderten Micra™-Kapsel ermöglicht der sogenannte MARVEL-Algorithmus (Micra Atrial tRacking using a Ventricular accelerometer), die Vorhofkontraktionen

mittels Akzelerometer zu detektieren und damit eine Vorhof-gesteuerte Ventrikelpacing zu vermitteln (Abb. 1). In der MARVEL 2-Studie konnte gezeigt werden, dass der Algorithmus-vermittelte VDD-Modus bei Patienten mit Sinusrhythmus und AV-Block im Vergleich zum VVI-Modus die AV-Synchronität signifikant erhöht (median 94,3% vs. 26,9%). Fast alle Patienten (95%) wiesen im VDD-Modus eine AV-Synchronität > 70% auf, die im VVI(R)-Modus bei keinem Patienten (0%) erzielt wurde. Das Funktionieren des Algorithmus wurde auch durch fehlende Schrittmacher-induzierte Tachykardien oder Asystolien durch inhibierte Stimulation bestätigt.

Der Micra™ AV erweitert daher das Spektrum an Indikationen für LP auf Patienten mit Sinusrhythmus (ohne chronotrope Insuffizienz) und höhergradige AV-Blockierung.

His-Bündel Pacing (HBP)

Die rechtsventrikuläre Stimulation – unabhängig ob durch konventionelle oder LP vermittelt – beinhaltet durch die unphysiologische Erregung bei 10–25% der Patienten das Risiko einer Pacing-induzierten Kardiomyopathie mit konsekutiver Herzinsuffizienz.

Um dieses Risiko zu minimieren, gibt es seit Jahren Bestrebungen, durch eine Stimulation des His-Bündels eine physiologische ventrikuläre Erregungsausbreitung zu gewährleisten. Die Lokalisierung des His-Bündels und das Fixieren einer Stimulations-Schraubsonde ebendort sind jedoch herausfordernd. Alternativ kann mittels eines transeptalen Zugangs eine Sonde von rechtsventrikulär kommend

Zur Person



Prim. Priv.-Doz. Dr. Clemens Steinwender, FESC
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
Kepler Universitätsklinikum Linz
Med Campus III
Krankenhausstraße 9
4021 Linz
E-Mail: clemens.steinwender@kepleruniklinikum.at

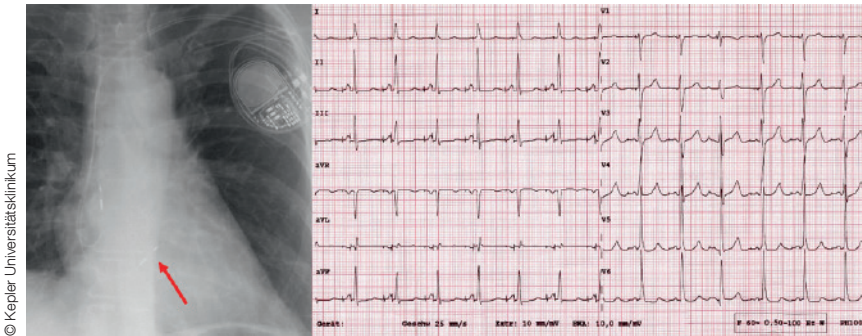


Abb. 2: Thorax-Röntgen mit typischer Sondenlage und schmale QRS-Komplexe bei His-Bündel Pacing

durch das interventrikuläre Septum bis zum linken Faszikel geschraubt werden. Beide Konzepte werden unter dem Begriff „Conduction System Pacing“ subsumiert und haben erst durch Innovationen in der Sonden-Technologie und zunehmende Erfahrung der Operateure eine breitere klinische Anwendung erfahren. Rezente Meta-Analysen berichten über einen Implantationserfolg mit suffizientem HBP von etwa 85 %. Das HBP führt hierbei zu einer signifikanten Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) um durchschnittlich 6 % (ein besonders starker Anstieg ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz-Anamnese und reduzierter LVEF zu beobachten). Komplikationen betreffen vor allem Device-assoziierte Ereignisse wie Sonden-Dislokationen oder Generatoraschen-Infektionen. Besondere Beachtung erfordert die beim HBP im Vergleich zur konventionellen rechtsventrikulären Stimulation höhere Stimulationsreizschwelle, die in einer großen Metaanalyse im Durchschnitt 1,7 V betrug und auch im Langzeit-Follow-up unverändert blieb. Durch die nachgewiesene Wirksamkeit im Verhindern einer Pacing-induzierten Kardiomyopathie soll HBP vor allem bei Patienten mit einem erwarteten Stimulationsanteil > 40 % angewendet werden. So wird HBP (auch in der eigenen Klinik) immer mehr zum Routine-Stimulationsverfahren bei Patienten mit totalem AV-Block. Re-

zente Publikationen unterstützen jedoch immer mehr die Anwendung von HBP auch bei Kandidaten für eine kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT). Es konnte gezeigt werden konnte, dass ein Stimulationsort im distalen His-Bündel zu einer Normalisierung der QRS-Dauer und damit einer Resynchronisation der Ventrikelregung führen kann (durch eine Stimulation unterhalb der proximal im His-Bündel gelegenen Blockade/Verzögerung des linken Faszikels – Konzept der Längsdissoziation des His-Bündels in rechten und linken Faszikel). Für eine routinemäßige Anwendung des HBP bei Kandidaten zur CRT müssen jedoch noch die Ergebnisse von prospektiven Langzeit-Studien abgewartet werden.

Derzeit sind erfreulicherweise mannigfaltige Aktivitäten der Device-Hersteller in Hinblick auf technologische Weiterentwicklung der Sonden, deren Delivery-Systemen und spezifische Simulationsalgorithmen zu beobachten. Damit werden der Implantationserfolg und die Effektivität von HBP weiter zunehmen und bei immer mehr Patienten sicher angewendet werden können (Abb. 2).

Zusammenfassung

Die beiden bemerkenswertesten Innovationen in der antibradykarden Therapie der letzten Jahre sind die Einführung der LP

und die Weiterentwicklung des HBP.

Seit etwa einem Jahr steht der Micra™ LP auch als VVD(R)-Gerät für Patienten mit Sinusrhythmus und AV-Block zur Verfügung und erweitert damit das LP-Indikationsspektrum. HBP vermittelt eine physiologische Erregung der Ventrikel und kann dadurch das Risiko der Entwicklung einer Pacing-induzierten Kardiomyopathie vermindern. Technologische Weiterentwicklungen werden hier in naher Zukunft das HBP vereinfachen.

Ob es in fernerer Zukunft eine Synthese beider Innovationen (= HBP durch LP) und der durch sie vermittelten Vorteile für unsere Patienten geben wird, ist derzeit noch nicht absehbar. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. *Nur für die 750 mg-Tablette:* Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 0,04 mg Tartrazin (E 102) und 12,0 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:** Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur) (Typ A; relative Molmasse: ca. 250000), mikrokristalline Cellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. *Zusätzlich für die 375 mg-Tablette:* Macrogol, Polysorbat 80, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). *Zusätzlich für die 500 mg-Tablette:* Macrogol, Poly(vinylalkohol), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Talkum. *Zusätzliche für die 750 mg-Tablette:* Triacetin, Lactose-Monohydrat, Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) und Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) • Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen • Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) • Begleitende 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. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 10.2020

Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion

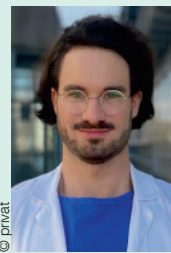
Die vielen Gesichter der HFpEF – von der Diagnose zur differenzierten Therapie

Die steigende Prävalenz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Linksventrikelfunktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) sowie auch deren Anstieg der relativen Prävalenz im Vergleich zur Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) führte in den letzten Jahren zu einem epidemiologischen Umbruch, sodass die HFpEF heutzutage die häufigste Subgruppe der Herzinsuffizienz in der westlichen Welt darstellt [1, 2, 3]. Während zur Behandlung der HFrEF bereits etablierte therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, lassen spezifische Therapiemöglichkeiten für HFpEF-PatientInnen jedoch weiterhin auf sich warten. Der folgende Artikel gibt Einblick in das aktuelle Verständnis der Pathogenese, in moderne diagnostische Algorithmen sowie in hoffnungsvolle, spezifische Therapieoptionen für PatientInnen mit HFpEF.

Hoher Leidensdruck

Das HFpEF-Patientenkollektiv wird vorwiegend von weiblichen Patienten höheren Alters mit zahlreichen Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Diabetes melli-

Zur Person



Dr. René Rettl

Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: rene.rettl@meduniwien.ac.at

Zur Person



Assoc. Prof. in Priv.-Doz. in Dr. in Diana Bonderman

5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
Klinik Favoriten
Wiener Gesundheitsverbund
Kundratstraße 3
1100 Wien
E-Mail: diana.bonderman@meduniwien.ac.at



© D. Bonderman
 LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel,
 LVEDP: „left ventricular end-diastolic pressure“,
 HFpEF: „heart failure with preserved ejection fraction“

Abb. 1: Pathophysiologie der rechtsventrikulären Dysfunktion bei HFpEF. Die Versteifung des linksventrikulären Myokards führt zu einer Druckerhöhung im linken System, welche sich in weiterer Folge in den Lungenkreislauf fortleitet (pulmonale Hypertension) und sich letztendlich in einer rechtsventrikulären Dysfunktion manifestiert.

tus sowie Adipositas dominiert. Aufgrund zunehmender Lebenserwartung sowie steigenden Prävalenzen an kardialen als auch nicht-kardialen Komorbiditäten, welche zur Genese einer HFpEF beitragen, liegt es nahe, dass auch die Prävalenz an HFpEF-PatientInnen in Zukunft weiterhin expandieren wird [4, 5]. Die betroffenen PatientInnen zeigen sich aufgrund zunehmender Belastungsdyspnoe, verringerter Leistungsfähigkeit und einer damit einhergehenden starken Einschränkung der Lebensqualität mit einem hohen Leidensdruck konfrontiert. Zusätzlich entwickeln viele Betroffene im Krankheitsverlauf auch periphere Ödeme, und nicht selten kommt es zu schleichenden oder akuten kardialen Dekompensation, welche in manchen Fällen auch einer Hospitalisation bedürfen.

Multifaktorielle Ursachen

Dem klinischen Erkrankungsbild liegt pathophysiologisch meist ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck durch myokardiale Versteifung zugrunde. Es besteht jedoch die Annahme, dass neben kardia-

len auch nicht-kardiale Komorbiditäten, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Adipositas, systemische Entzündungsprozesse, triggern können. Diese begünstigen durch eine verringerte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) fibrotische Umbauprozesse, welche wiederum eine Störung der koronaren Mikrovaskulatur und letztendlich eine Versteifung des linksventrikulären Myokards verursachen, die in weiterer Folge zur Entstehung der diastolischen Dysfunktion beiträgt [6, 7]. Die daraus resultierende Zunahme der intrakardialen Füllungsdrücke sowie eine begleitende Vergrößerung des linken Vorhofs begünstigen die Entstehung von Vorhofflimmern und tragen zu einer zusätzlichen Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei. Des Weiteren triggern erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke pulmonalvenöse Stauungen, wodurch bis zu 80 % der HFpEF-PatientInnen zusätzlich eine postkapilläre pulmonale Hypertension entwickeln [8]. Durch die physiologische Unfähigkeit des rechten Ventrikels, gegen dermaßen hohe Widerstände zu bestehen, folgen konsekutiv

eine Dilatation des rechten Ventrikels mit begleitender Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie eine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion, welche im Endstadium zum Rechtsherzversagen führt (Abb. 1).

Neue pathophysiologische Erkenntnisse legen den Verdacht nahe, dass die HFpEF, welche ehemals als „diastolische Herzinsuffizienz“ bezeichnet wurde, keineswegs allein durch das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion zu erklären ist. Betroffene PatientInnen weisen belastungsabhängig zusätzlich auch eine systolische Dysfunktion sowie eine Dysregulation der Vorhoffunktion, des autonomen Nervensystems und der Endothelfunktion auf, was wiederum für eine multifaktorielle Genese der HFpEF spricht [9].

Phänotypische Heterogenität

Die komplexe Pathogenese der HFpEF ist somit noch nicht vollständig geklärt und die zugrundeliegende phänotypische Heterogenität scheint zudem noch vielfältiger als bei der HFrEF zu sein [10]. Diesbezüglich schafften Shah et al. jedoch neue Erkenntnisse, indem HFpEF-PatientInnen mittels moderner „machine learning“ Algorithmen in drei Subgruppen mit jeweils unterschiedlichen klinischen Charakteristika und Prognosen klassifiziert wurden [11]. Dazu zählt neben dem sogenannten „hypertension phenotype“, der vorwiegend jüngere PatientInnen mit moderater diastolischer Dysfunktion umfasst, auch der „obesity phenotype“, welcher adipöse PatientInnen mit hoher Prävalenz für Schlafapnoe und einer stark beeinträchtigten linksventrikulären Relaxationsfunktion kategorisiert. Zum „right heart phenotype“ zählen wiederum ältere PatientInnen mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz sowie pulmonaler Hypertension. Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass aufgrund der phänotypischen Heterogenität die Notwendigkeit besteht, auch die Therapie individuell an den jeweiligen Patienten / an die jeweilige Patientin anzupassen.

Diagnostische Neuerungen – der HFA-PEFF Score

Während sich die Diagnostik der HFpEF bisher auf das Vorliegen von unspezifischen Symptomen wie Belastungsdyspnoe, Herzinsuffizienz-spezifischen Biomarkern sowie einigen echokardiografischen und invasiv hämodynamischen

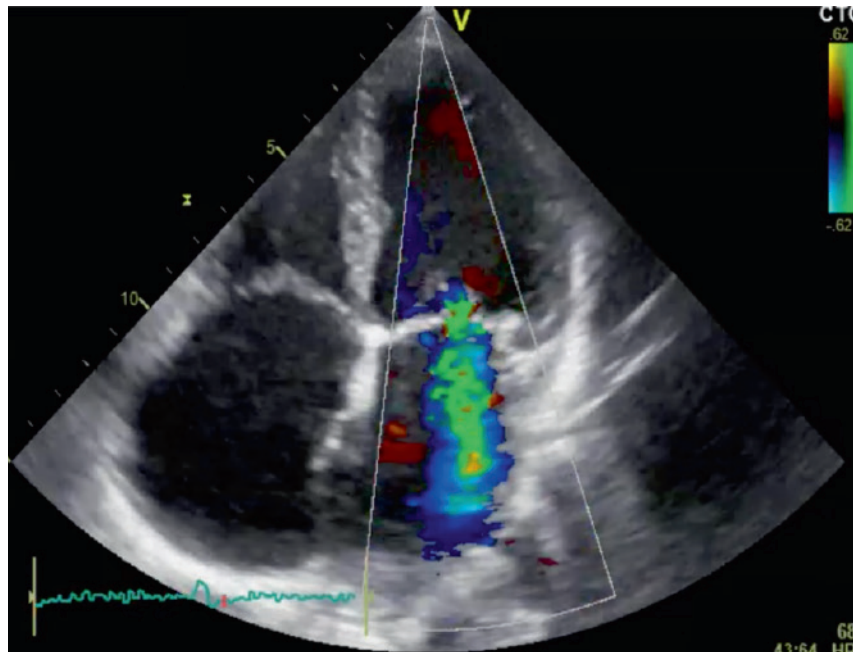


Abb. 2: Typisches echokardiographisches Bild einer Patientin mit symptomatischer HFpEF. Die Darstellung zeigt einen normal großen linken Ventrikel mit leichtgradiger Hypertrophie und deutlicher biatrialer Vergrößerung in Kombination mit einer bedeutsamen Mitralklappeninsuffizienz in der farbkodierten Dopplersonografie.

Parametern stützt (Abb. 2), findet nun zunehmend auch die Funktionsdiagnostik Einzug in die diagnostische Aufarbeitung. Im Rahmen dessen wurde von einem Komitee der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) ein neuer Diagnosealgorithmus entwickelt, welcher nunmehr verschiedene Patientencharakteristika und diagnostische Tests einbeziehen soll [12]. Anhand des sogenannten „HFA-PEFF Scores“ erfolgt der Weg zur Diagnose nun mit Hilfe eines stufenweisen Algorithmus (Abb. 3). Ausgangspunkt dafür stellt die Berechnung eines Scores aus laborchemischen und echokardiographischen Parametern dar, welcher die Wahrscheinlich-

keit für das Vorliegen einer HFpEF voraussagen soll und damit festlegt, ob entsprechende weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich sind. In Tab. 1 findet sich eine Zusammenstellung der empfohlenen Diagnostik bei Verdacht auf HFpEF.

Therapeutische Hoffnung

Trotz zunehmender Erkenntnisse hinsichtlich der komplexen pathophysiologischen Vorgänge sowie moderner Algorithmen zur Klassifizierung dieser heterogenen Patientenpopulation konnte bis heute keine spezifische medizinische

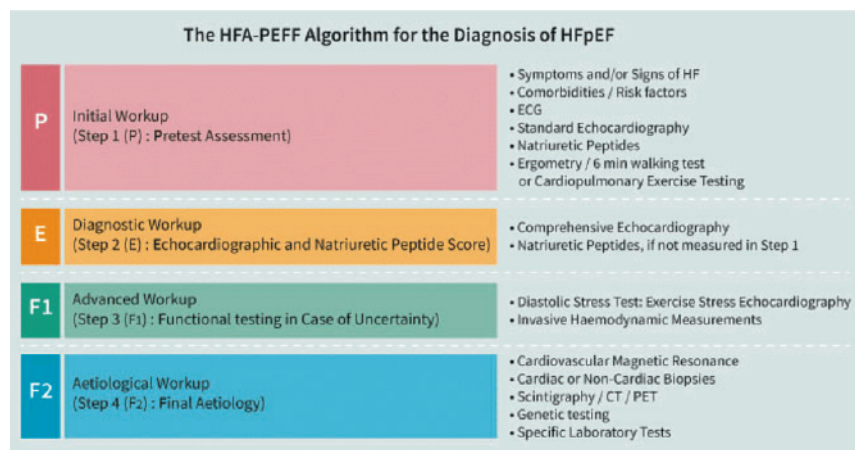


Abb. 3: HFA-PEFF Diagnosealgorithmus. Übersicht zur stufenweisen Diagnostik einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Linksventrikelfunktion (HFpEF). Aus [12], Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press.

TABELLE 1
Diagnostik der Herzinsuffizienz mit erhaltener Linksventrikelfunktion (HFpEF).

Untersuchung	Typische Befunde	
Klinik und Anamnese	- Belastungsabhängige Dyspnoe - Verminderte Leistungsfähigkeit - Periphere Ödeme/Zeichen der Überwässerung - Vorhofflimmern	
Kardiale Biomarker	- BNP > 35pg/ml - NT-proBNP >125 pg/ml	
Echokardiographie	In Ruhe	Stressechokardiographie
	- LVEF \geq 50 % - LAVI > 29 ml/m ² - LVMI > 115 g/m ² bzw. IVS \geq 12 mm - TI-Vmax > 2,8 m/s	- E/e' \geq 15 - TI-Vmax > 3,4 m/s
Funktionsdiagnostik - 6 Minuten Gehstest - (Spiro) Ergometrie	- Verringerte Gehstrecke - Eingeschränkte Leistungsfähigkeit - Verringerte VO ₂ max	
Hämodynamische Messung	In Ruhe	Unter Belastung
mittels Rechtsherzkatheter	- LVEDP \geq 16 mmHg - PCWP \geq 15 mmHg	- PCWP \geq 25 mmHg
<small>BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro brain natriuretic peptide; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAVI, linksatrialer Volumenindex; LVMI, linksventrikulärer Masseindex; IVS, intraventrikuläre Septumdicke; TI-Vmax, maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz; VO₂ max, Maximale Sauerstoffaufnahme; LVEDP, linksventrikulärer-enddiastolischer Druck; PCWP, pulmonalkapillärer Wedge Druck.</small>		

Behandlung einen klinischen Nutzen bei HFpEF-PatientInnen nachweisen [13]. Das derzeitige therapeutische Spektrum stützt sich auf eine ausreichende Diurese, einer Behandlung der Begleiterkrankungen sowie Ausdauertraining und Gewichtsreduktion. Eine rezent publizierte, multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (PARAGON-HF) gibt jedoch berechtigten Anlass zu Optimismus hinsichtlich der Wirksamkeit einer potentiellen neuen Therapiemöglichkeit für betroffene PatientInnen [14]. Im Rahmen der Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) im Vergleich zur Valsartan-Monotherapie in Hinblick auf Morbidität und Mortalität in insgesamt 4.822 HFpEF-PatientInnen evaluiert. Wenngleich der primäre zusammengesetzte Endpunkt, definiert als Herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod, nur knapp verfehlt wurde,

zeigte sich in zwei der insgesamt zwölf vordefinierten Subgruppen eine mögliche Heterogenität des Behandlungseffekts mit Hinweis auf therapeutische Wirksamkeit. Positive therapeutische Effekte wurden dabei insbesondere bei PatientInnen mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion \leq 57 % sowie bei weiblichen Patienten beobachtet. Da Letztere einen hohen Anteil am HFpEF-Patientenkollektiv einnehmen, wird Sacubitril/Valsartan (Entresto®) auch weiterhin als vielversprechende therapeutischen Hoffnung betrachtet.

In diesem Kontext konnte eine rezent publizierte Datenanalyse der klinischen Abteilung für Kardiologie an der Medizinischen Universität Wien jedoch demonstrieren, dass nach Umlegung der Ein- und Ausschlusskriterien von PARAGON-HF auf ein prospektives real-world HFpEF-Kollektiv bestehend aus insgesamt 427 PatientInnen weniger als 40 % der PatientInnen für eine Teilnahme an der Phase-III-Studie ge-

eignet wären [15]. Interessanterweise stellte sich dabei heraus, dass vor allem PatientInnen mit den höchsten kardiopulmonalen Füllungsdrücken und der daraus resultierenden eingeschränktesten rechtsventrikulären Funktion von PARAGON-HF theoretisch ausgeschlossen worden wären, obwohl sich dieses Kollektiv im Kohortenvergleich mit der eingeschränktesten Leistungsfähigkeit sowie der schlechtesten Prognose präsentierte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass diese Kohorte frappierende Ähnlichkeiten mit dem „right heart phenotype“ nach Shah et al. aufwies. Dies legt den Umstand nahe, dass diese PatientInnen von einer entsprechenden Behandlung mittels Sacubitril/Valsartan (Entresto®) womöglich am meisten profitiert hätten. Aufgrund fehlender Datenlage bleibt diese Annahme jedoch rein spekulativ, bestätigt jedoch erneut die Heterogenität des HFpEF-Patientenkollektivs und lässt vermuten, dass eine spezifische Therapie womöglich individuell an den jeweiligen Patienten / an die jeweilige Patientin angepasst werden muss.

Zusammenfassung

Die komplexe, multifaktorielle Pathogenese in Kombination mit der phänotypischen Heterogenität des HFpEF-Kollektivs stellt letztendlich eine große therapeutische Herausforderung dar. Trotz Hinweisen in Bezug auf den klinischen Nutzen in vordefinierten Subgruppen lässt eine spezifische medizinische Behandlung weiterhin auf sich warten. Zukünftige Bemühungen hinsichtlich spezifischeren Pheno- als auch Genotyping der Subpopulationen könnten jedoch zu einem besseren Verständnis des Patientenkollektivs beitragen und dadurch positiven Einfluss auf das Outcome zukünftiger klinischer Studien ausüben. ■

LITERATUR

- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM (2017)** Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 14(10):591-602.
- Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al (2014)** Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* 11(4):354-365.
- Roger VL (2013)** Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 113(6):646-659.
- Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al (2016)** Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 18(3):242-252.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al (2018)** Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart

Keypoints

- Das Erkrankungsbild der HFpEF weist aufgrund multifaktorieller Ursachen eine komplexe Pathophysiologie auf.
- Die phänotypische Heterogenität stellt eine zusätzliche Herausforderung hinsichtlich valider therapeutischer Wirkmechanismen dar.
- Bisher konnte keine spezifische medizinische Behandlung einen klinischen Nutzen in diesem heterogenen Patientenkollektiv nachweisen.
- Eine rezent publizierte Phase-III-Studie (PARAGON HF) gibt jedoch berechtigten Anlass zu Optimismus hinsichtlich der Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) in spezifischen Subgruppen.

Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 20(5):853-872.

6. Paulus WJ, Tschöpe C (2013) A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 62(4):263-271.

7. Kovács Á, Papp Z, Nagy L (2014) Causes and Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin 10(3):389-398.

8. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al (2009) Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Community-Based Study. J Am Coll Cardiol 53(13):1119-1126.

9. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA (2019) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Perspective. Circ Res 124(11):1598-1617.

10. Lenzen MJ, Scholte Op Reimer WJM, Boersma E, et al (2004) Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: A report from the EuroHeart Failure Survey. Eur Heart J 25(14):1214-1220.

11. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al (2015) Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 131(3):269-279.

12. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al (2019) How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus

recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 40(40):3297-3317.

13. Duca F, Bonderman D (2016) Lungenhochdruck bei Linksherzerkrankungen: Einsatzmöglichkeiten für moderne Vasodilatoren. Wiener Klin Mag 19(6):198-203.

14. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al (2019) Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 381(17):1609-1620.

15. Rettl R, Dachs TM, Duca F, Binder C, et al (2020) What type of patients did PARAGON-HF select? Insights from a Real-World Prospective Cohort of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. J Clin Med 9(11):3669.

Stefan Dünzendorfer, Innsbruck

Kardiogener Schock Kompakt

Stabilisierung und Reperfusion

Das klinische Bild eines Schocks beruht auf einer generalisierten Gewebshypoxie und einer dadurch bedingten exzessiven Laktatproduktion. Hämodynamisch können vier Schockformen unterschieden werden, die gemeinsame Endstrecke ist aber immer eine verminderte und nicht-adequate DO_2 . Von den drei beeinflussbaren Faktoren ist das HZV der Wichtigste und dessen Steigerung kann eine Hypoxie oder einen Hämoglobinverlust gut kompensieren. Umgekehrt geht das kaum, und so ist im kardiogenen Schock (KS) die wichtigste Stellschraube zur Kompensation selbst betroffen. Das erklärt die hohe Letalität dieses Krankheitsbildes, selbst in Zeiten moderner und technisierter Intensivmedizin [1].

Definition und Ursachen

Die häufigste Ursache für einen KS ist der akute ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), wobei hier die verbleibende Myokardmasse mortalitätsbestimmend ist [1, 2]. Nach der derzeit gültigen Definition besteht ein infarktbedingter kardiogener Schock (IKS), wenn (A) klinische sowie laborchemische Zeichen eines Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (Lunge, Leber, Darm, Niere, Gehirn) vorliegen, und (B) der systolische arterielle Blutdruck länger als 30 Minuten unter 90 mmHg liegt oder 30 mmHg unter dem Ausgangswert, wobei eine Hypovolämie als Ursache für die Hypotonie ausgeschlossen sein muss, oder

(C) zur Aufrechterhaltung eines $SAP > 90$ mmHg Katecholamine oder Maschinen notwendig sind [3, 4]. Ein Herzindex $< 2,2$ l/min/m² und der PCWP > 15 mmHg ist für die Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich [5]. Die Surrogatparameter $ScvO_2$, SvO_2 oder $avDO_2$, die auf einen drohenden IKS hinweisen können, sollten auch zur Diagnosestellung verwendet werden. Für mich einer der wichtigsten klinischen Parameter ist die $ScvO_2$, da sie einfach zu bestimmen und ihr Trend prädiktiv ist, bevor Laktat entsteht. In nicht wenigen Fällen des IKS kann durch reflektorische periphere Vasokonstriktion der Blutdruck erhalten sein und dennoch ein MODS mit Laktazidose vorliegen.

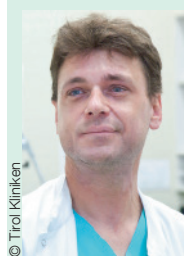
STEMI-assoziierte Komplikationen wie Ventrikelruptur und Tamponade, ischämischer VSD oder Papillarmuskellabriss tragen nicht unwesentlich zu einem schlechten Ausgang dieser Erkrankung bei. Weitere Ursachen umfassen akute

Myokarditis, Rhythmusstörungen, aber auch die akute Dekompensation einer bestehenden chronischen Kardiomyopathie. Es müssen aber klinische und laborchemische Zeichen eines Schocks bestehen, um die Diagnose KS stellen zu können. Liegen diese nicht vor, hat der hypotone Patient mit einem Herzindex $< 2,2$ l/min/m² und einem PCWP > 15 mmHg ein „Low-Output Syndrom“.

Diagnostik des IKS

Die Diagnose eines drohenden IKS sollte möglichst frühzeitig, am besten schon prähospital durch den Notarzt gestellt werden. Das 12-Kanal-EKG und klinische Zeichen sind hier entscheidend. Intrahospital soll umgehend eine Echokardiographie durchgeführt werden und bei drohendem Schock zumindest ein arterieller Zugang und ein ZVK in die obere Hohlvene ($ScvO_2!$) gelegt werden. Ein erweitertes in-

Zur Person



© Tirol Kliniken

ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Dünzendorfer

Universitätsklinik für Innere Medizin III –
Kardiologie und Angiologie | Intensivstation

Department für Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

6020 Innsbruck

E-Mail: stefan.dunzendorfer@i-med.ac.at

vasives Monitoring ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht notwendig und verzögert eher den Ablauf. Die Ergebnisse der Laboranalyse inklusive Troponin und eventuell CK-MB dürfen nicht abgewartet werden, um nicht unnötig Zeit zu verlieren.

Therapie des IKS

Das derzeit empfohlene Konzept [5] ist die **initiale Stabilisierung** und dann **rasche Reperfusionstherapie** mittels primärer PCI.

Häufig besteht im IKS ein relativer oder absoluter Volumenmangel. Ist der SVR erniedrigt, muss auch im kardiogenen Schock an eine distributive Komponente gedacht werden (kardiogenes SIRS). Initial werden 500 bis 1000 ml Kristalloide (außer im Rückwärtsversagen) gegeben, noch bevor Katecholamine begonnen werden. Die Volumentherapie wird nicht mehr anhand des ZVD gesteuert, sondern soll echokardiographisch überwacht werden, wobei Zeichen der „Überfüllung“ dringend zu vermeiden sind. Bei RV-Beteiligung kann auch mehr Volumen zur Vorlaststeigerung notwendig sein.

Als Katecholamine der Wahl haben sich Noradrenalin (α und β_1) und Dobutamin (β_1 und β_2) bestätigt. Dopamin oder Adrenalin sollen nicht mehr verwendet werden, da Patienten im IKS verglichen mit Noradrenalin deutlich schlechter abgeschnitten haben [6, 7]. In der klinischen Praxis wird vor allem bei Patienten mit einer Neigung zu Vorhofflimmern das reine α -Mimetikum Phenylephrin anstelle von Noradrenalin eingesetzt. Dazu gibt es keine Daten und auch keine Empfehlungen. Der Einsatz dieses reinen Vasopressors im IKS ist nach meiner Meinung ohne Kenntnis und des exakten Monitorings der SVR abzulehnen.

Die Indikation zur Intubation und zur kontrollierten maschinellen Beatmung sollte vor allem bei Rückwärtsversagen frühzeitig gestellt werden [8, 9]. Der Atemmodus muss lungenprotektiv mit moderatem PEEP zur Vorlastsenkung, Verbesserung der Atemmechanik und der Oxygenierung (SaO₂ 94-98 %) sein. Eine morphinbasierte tiefe Analgosedierung mit Benzodiazepinen zur Beatmung senkt den O₂-Verbrauch im Körper.

Bei allen supportiven und stabilisierenden Maßnahmen dürfen diese aber nicht zu einer Verzögerung der **Koronarrevaskularisation** führen. Nach individueller Einschätzung und wenn notwendig, muss sie auch beim instabilen Patienten durchgeführt werden. Die Datenlage ist in diesem

Fall eindeutig und als wichtigstes Ziel in der Therapie des hämodynamisch instabilen STEMI, aber auch NSTEMI, gilt die möglichst kurze Zeitspanne zur Revaskularisation [10]. Nach Gabe von 250–500 mg ASS intravenös und 5000–10.000 IE Heparin mit einer Ziel-ACT von 250–350s, soll bei der Akut-PCI nur das infarkt-erzeugende Gefäß eröffnet werden (culprit lesion only). Die verwendeten Stents sollen medikamentenbeschichtet sein (DES).

Wenn nötig und vernünftig, kann ein temporäres mechanisches Unterstützungssystem implantiert werden, falls der Patient im IKS sich unmittelbar nicht stabilisieren lässt (eCPR). Jedoch gibt es eine klare Empfehlung gegen den Einsatz der IABP bei primärer PCI [11].

Bei einem komplexen Befund in der Angiographie, der interventionell kein gutes Ergebnis erwarten lässt, oder nicht lösbar ist, sollte frühzeitig über eine operative Revaskularisation entschieden werden.

Nach erfolgreicher Eröffnung des Infarktgefäßes muss der Patient neuerlich klinisch auf ein anhaltendes oder sich auflösendes Schockgeschehen evaluiert werden.

Das Ziel ist ein „**grenzwertig stabiler Patient**“:

- MAP > 55 mmHg
- SR < 100/min oder bei bestehendem VHF < 110/min
- Laktatclearance > 10 % oder konstantes Laktat
- Diurese erhalten oder zunehmend
- Kreislauf nicht zentralisiert und Peripherie mit erhaltener Rekapillarisationszeit

In einer Phase, wo der Patient auf niedrigem Niveau kompensiert erscheint, sollten keine weiteren Katecholamine verabreicht und diese eher deeskaliert werden. CAVE: Ein künstliches und unnötiges Anheben des MAP geht nur auf Kosten des Herzzeitvolumens!

Gelingt es jedoch nicht eine grenzwertige Stabilität zu erreichen und der Patient befindet sich nach der Revaskularisation im **persistierenden Schock**, muss ein invasives hämodynamisches Monitoring (CI, SVRI, ZVD/PCWP, CPI, GEDI, ELWI, CFI) etabliert werden und die Therapie dementsprechend gesteuert werden (MAP – ZVD = HZV × SVR).

Der Trend in der Intensivmedizin geht in Richtung weniger invasiver Systeme [12], sprich transpulmonale Thermodilution. Nach wie vor hat der PAK in Studien nicht überzeugen können [13, 14]. Beide Systeme werden nach den Guidelines der ESICM

zur Identifizierung der Schockursache empfohlen, jedoch soll der PAK im Schock nicht routinemäßige eingesetzt werden.

Das Ziel ist eine adäquate DO₂ (Laktat ↓, ScvO₂ ↑) und die Parameter sind MAP und der Herzindex. Sehr hilfreich ist auch die Berechnung des Cardiac Power Output oder indiziert als Cardiac Power Index (CPI). Dieser Wert integriert den Blutfluss in Relation zum Blutdruck, und somit der Nachlast, und gilt als der einzige validierte Prognoseparameter im IKS. Mit einer **hämodynamisch gesteuerten Therapie** sollte es mit Noradrenalin gelingen, den MAP zwischen 65 mmHg und 75 mmHg einzustellen. Werte über 75 mmHg sind mit erhöhter Mortalität verbunden. Ist dieser Korridor erreicht und der gemessene Herzindex beträgt 2,5 l/min/m², kann von einer adäquaten Gewebsversorgung ausgegangen werden. Das wird ungefähr einem CPI > 0,4 W/m² entsprechen und sollte den Versuch nach sich ziehen, die Katecholamine vorsichtig zu reduzieren. Liegt der HI bei stabilem MAP deutlich unter 2,2 l/min/m², muss die SVR gesenkt werden. Dobutamin [10, 15-17] kann gesteigert oder ein anderer Inodilatator wie Levosimendan zusätzlich eingesetzt werden. PDE-III-Inhibitoren sind nicht mehr Mittel der 1. Wahl, da sie in einer Studie deutlich schlechter als der Calciumsensitizer Levosimendan abgeschnitten haben [18]. Die Verbesserung der Nierenfunktion und damit die Aufrechterhaltung der Diurese könnte auch eine zusätzliche Erklärung für die günstige Wirkung von Levosimendan sein [19]. Für den Einsatz von Phenylephrin oder Vasopressin im protrahierten IKS gibt es keine ausreichenden Daten, um eine Empfehlung abzugeben zu können.

Falls ein angemessener Therapiekorridor nicht erreicht wird, dann **kann** ein temporäres mechanisches Unterstützungssystem implantiert werden. Die Studien- und Daten zeigen keinen Überlebensvorteil der Impella[®] versus IABP, aber ein 30 % höheres Überleben mit der ECLS im Vergleich zur IABP, nicht aber verglichen mit der Impella[®] [11, 20].

Allgemein intensivmedizinische Maßnahmen

Analgosedierung

Dexmedetomidin kann alternativ zu Midazolam und Propofol verwendet werden. In der PRODEX- und der MIDEX-Studie war es den beiden Letztgenannten nicht unterlegen [21], wobei das Mittel der Wahl

für eine Langzeitsedierung Midazolam ist. Unnötig tiefe Sedierung muss vermieden werden, und es sollten Sedierungsscores wie der RASS verwendet werden. Die Anwendung von Etomidat wird aufgrund seiner supprimierenden Wirkung auf die Nebennierenrinde nicht empfohlen. Zur Analgesie sollten die Morphinderivate Sufentanil oder das sehr gut steuerbare Remifentanil verwendet werden.

Ernährungstherapie

Bei anhaltendem Schock soll keine enterale Ernährung durchgeführt werden. Nach hämodynamischer Stabilisierung ($NA < 1 \mu\text{g/kg/min}$) ist die enterale der parenteralen Ernährung vorzuziehen. Der Blutzuckerspiegel sollte unter 150 mg/dl betragen, wobei Hypoglykämien vermieden werden sollen [22]. Die aktuelle Datenlage spricht für eine klare Empfehlung gegen die „Immunonutrition“ mit Glutamin.

Nierenersatztherapie

Die Entwicklung eines Nierenversagens im Rahmen eines IKS ist ein schwerwiegender Prädiktor der 12-Monats-Letalität, auch wenn ein Nierenersatzverfahren durchgeführt wird. Bei gegebener Indikation, und hier vor allem die Überwässerung, sollte entweder ein kontinuierliches Verfahren oder eine intermittierende Hämodialyse durchgeführt werden. Die Studien-Datenlage ist jedoch nicht ausreichend, um eines dieser Verfahren zu favorisieren. In der klinischen Praxis wird der katecholaminpflichtige Schockpatient nur in den seltensten Fällen ein intermittierendes Verfahren hämodynamisch tolerieren. So bleibt nur die CVVH, wobei die Form der Antikoagulation sekundär erscheint. Die lokale Antikoagulation der Spule mit Citrat ist nach Expertenmeinung jedoch zu bevorzugen.

Leitlinie und Forschungsbedarf

Die aktuelle deutsch-österreichische S3 Leitlinie ist umfangreich und behandelt das Thema IKS umfassend aus kardiologischer, intensivmedizinischer und anästhesiologischer Sicht. Fast alle Empfehlungen basieren in Anlehnung an Quell-Leitlinien, die ohne Zweifel evidenzbasiert erstellt wurden. Wie groß der Forschungsbedarf dennoch ist, zeigt sich darin, dass die Autoren nur 7 Empfehlungen zum kardiogenen Schock abgeben konnten, die auf einer direkten studienbasierten Evidenz beruhen. ■

LITERATUR

- Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, et al (2018)** Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J* 39(13):1065-1074.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al (1999)** Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 341(9):625-634.
- Califf RM, Bengtson JR (1994)** Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 330(24):1724-1730.
- van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al (2017)** Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 136(16):e232-e268.
- Pilarczyk K, Werdan K, Russ M, et al (2020)** The German-Austrian S3 Guideline „Cardiogenic Shock Due to Myocardial Infarction: Diagnosis, Monitoring, and Treatment“. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020 Dec 24. doi: 10.1055/s-0040-1719155. Epub ahead of print.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al (2010)** Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362(9):779-789.
- Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al (2018)** Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 72(2):173-182.
- Lazzeri C, Valente S, Chiofalo M, et al (2013)** Mechanical ventilation in the early phase of ST elevation myocardial infarction treated with mechanical revascularization. *Cardiol J* 20(6):612-617.
- Kouraki K, Schneider S, Uebis R, et al (2011)** Characteristics and clinical outcome of 458 patients with acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation. Results of the BEAT registry of the ALKK-study group. *Clin Res Cardiol* 100(3):235-239.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al (2018)** 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39(2):119-177.
- Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, et al (2017)** Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 38(47):3523-3531.
- Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, et al (2016)** Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med* 42(9):1350-1359.
- Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al (2005)** Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294(13):1664-1670.
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al (2014)** Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40(12):1795-1815.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al (2012)** Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 367(14):1287-1296.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al (2016)** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27):2129-2200.
- Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al (2006)** Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 34(3):589-597.
- Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al (2008)** Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 36(8):2257-2266.
- Weber C, Esser M, Eghbalzadeh K, et al (2020)** Levosimendan Reduces Mortality and Low Cardiac Output Syndrome in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 68(5):401-409.
- Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al (2016)** Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 42(12):1922-1934.
- Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al (2012)** Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 307(11):1151-1160.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al (2009)** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360(13):1283-1297.

Transkatheter-Aortenklappenersatz

Was bringt die Zukunft?

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation („transcatheter aortic valve implantation“ [TAVI]) hat sich im vergangenen Jahrzehnt in der Behandlung der schweren symptomatischen Aortenklappenstenose (AS) bei Patienten mit hohem bis mittlerem Operationsrisiko, sowie bei Patienten in höherem Lebensalter etabliert [1]. Mit voranschreitender Evolution der Klappensysteme, der Standardisierung von Implantationstechniken, sowie konsequente Fort- und Weiterbildung der Implantateure ergeben sich nun neue Einsatzmöglichkeiten und Herausforderungen für diese Therapieform.

Konsequenterweise wurden zuletzt die amerikanischen Empfehlungen (ACC/AHA Leitlinien) [2] zum Einsatz dieser Therapieform adaptiert. Ähnliche Änderungen werden für die europäischen Richtlinien, welche im 3. Quartal 2021 erwartet werden, als wahrscheinlich angesehen. Im Vergleich zu den vorangegangenen Empfehlungen wird nun explizit die Bedeutung des „primary/comprehensive valve centers“ gestärkt, welche durch ihr integriertes, interdisziplinäres Modell und vertiefende Zusammenarbeit zwischen Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie eine ideale Basis für eine individuelle patientenzentrierte Therapie darstellen.

Die Bündelung von Expertise in diesen Zentren ermöglicht die Erweiterung der bestehenden interventionellen Therapieoptionen unter höchstmöglicher Patientensicherheit.

Alter als Diskriminante zwischen TAVI und chirurgischer AKE

Generell bleibt für die hochgradige Aortenklappenstenose bei Patienten unter 65 Jahren mit einer Lebenserwartung > 20 Jahren eine robuste Klasse I-Indikation (ACC/AHA Leitlinien) zum chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE). Neu ist aber, dass für Patienten ab dem 65. Lebensjahr die Indikation zur TAVI aufgewertet wurde. Durch positive Daten aus drei randomisierten Studien [2-4] zum TAVI-Einsatz in jüngeren Patienten mit einem niedrigeren peri-operativen Risiko ist nun bei Patienten zwischen dem 65. und 80. Lebensjahr die TAVI eine Klasse Ia-Indikation (ACC/AHA Leitlinien) und somit gleichwertig zum chirurgischen AKE. Die Indikationsstellung setzt eine umfassende Diskussion im Heart Team voraus unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen, der Lebenserwartung sowie explizit auch des Patientenwunsches. Ab dem 80. Lebensjahr soll generell die TAVI gegen-

über dem chirurgischen Aortenklappenersatz der Vorzug gegeben werden (ACC/AHA Klasse Ia), solange keine etwaige Kontraindikation besteht (Abb. 1) [5].

TAVI in neuen Indikationen

Valve-in-Valve TAVI

Der Einsatz von biologischen anstelle mechanischer Aortenklappenprothesen beim chirurgischen AKE bietet zwar den Vorteil, dass eine lebenslange Antikoagulation nicht notwendig ist, aber hat den Nachteil, dass das Risiko eines chirurgischen Zweiteingriffs wegen Klappendegenerationen erhöht ist [6]. Diese Zweiteingriffe sind komplexer und technisch anspruchsvoller, weshalb sie auch mit einem deutlich erhöhten Mortalitäts- und Komplikationsrisiko einhergehen [7]. Die Valve-in-Valve (ViV)-TAVI hat sich hier als risikoärmere Alternative zur Re-operation etabliert. So konnten hier bis dato zwei große Analysen aus nationalen und internationalen Registern die Praktikabilität und Sicherheit dieser neuen Technik bestätigen [8-10]. Wie die konventionelle Re-operation ist die ViV-TAVI technisch anspruchsvoller, und es muss eine genaue Evaluation des intra-individuellen Risiko-

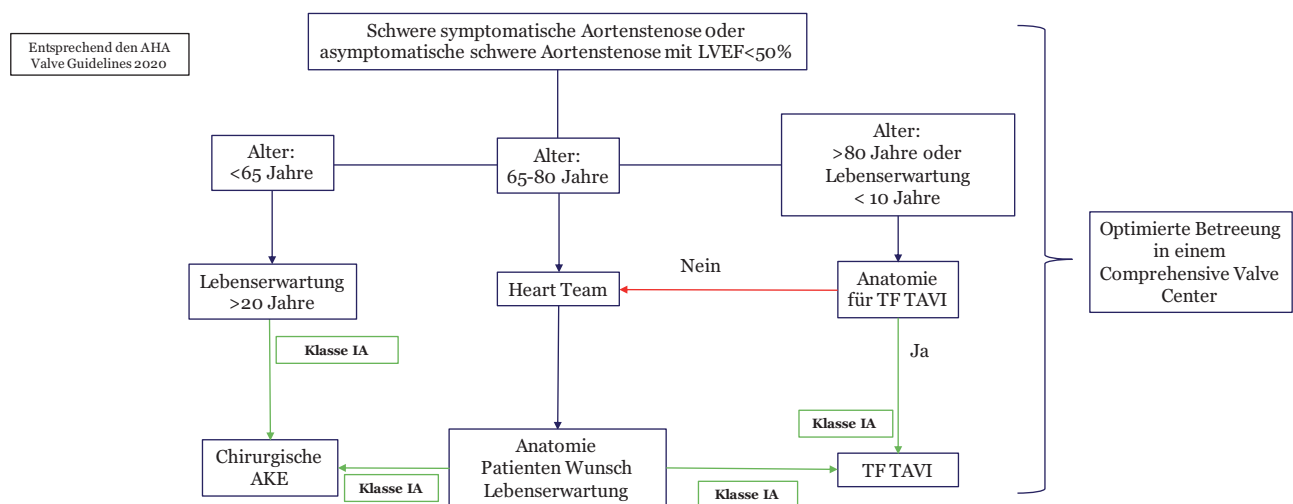


Abb. 1: Empfehlung zum Therapiealgorithmus für die schwere symptomatische Aortenstenose entsprechend AHA-Empfehlung 2020 [5]. AKE – Aortenklappenersatz, TF TAVI – Transfemorale TAVI, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

profils im Hinblick auf die Patientenanatomie (Aortenwurzel, Koronarabstände), des zu erwartenden Restgradienten und des vorher implantierten Prothesentyps erfolgen. Weiterhin bestehen bei sehr kleinen Bioprothesen die Gefahr eines signifikanten Patient-Prothesen-Mismatch mit nachteiliger Hämodynamik. Hier kann hier der Einsatz von supra-annulären Klappensystemen von Vorteil sein.

Für welchen Prothesentyp welche TAVI-Prothese geeignet ist, wurde im VI-VID-Register beschrieben [10]. In ausgewählten Patienten kann zusätzlich der alte Klappenring der implantierten Prothese mit einem Hochdruckballon frakturiert werden, um die Klappenöffnungsfläche und Hämodynamik zu verbessern [7, 11]. Aufgrund der nur geringen Erfahrung mit dieser neuen Technik und nur kleinen publizierten Fallzahlen kann keine generelle Empfehlung für eine VIV-TAVI bei kleinen (< 21 mm) chirurgischen Bioprothesen gegeben werden. Ein weiteres Caveat besteht im Design der vorimplantierten Klappe, so haben biologische Prothesen ohne Stent („stentless“) bzw. Prothesen mit innenliegenden Stent ein bis zu 7-fach erhöhtes Risiko für eine Koronarobstruktion [12]. Um dieses Problem zu adressieren und Patienten sicher zu behandeln, wurde eine interventionelle Technik entwickelt – die sogenannte BASILICA-Prozedur (Bioprosthetic or native Aortic Scallop Intentional Laceration to prevent Iatrogenic Coronary Artery obstruction during TAVR). Hierbei wird vor Klappenimplantation eines oder beide Segel der degenerierten Bioprothese interventionell lazeriert, um so die Gefahr der Koronarobstruktion bei der anschließenden Klappenimplantation zu minimieren [13]. Insgesamt gibt es für die VIV-Intervention derzeit eine Klasse ACC/AHA IIa-Indikation für Patienten mit hohem operativen Risiko [5].

TAVI in Aortenstenosen mit bikuspider Anatomie

Mit einer Prävalenz von 0,5–2% ist die bikuspidale Aortenklappe der häufigste kongenitale Herzfehler [14]. Aufgrund der hohen mechanischen Belastung kommt es bei diesen Patienten schon früh zu hochgradigen Aortenstenosen. Die Anatomie ist heterogen und weist schwere asymmetrische Verkalkungen und oft atypisch lokalisierte Koronarabgänge auf. Bis dato gibt es für die TAVI bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappenstenose nur wenige Daten, da diese Patientengruppe bei großen Studien ausgeschlossen war und

Zur Person



Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Georg Goliash, PhD

Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: georg.goliash@meduniwien.ac.at

Zur Person



Dr. Max-Paul Winter

Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: max-paul.winter@meduniwien.ac.at

Zur Person



Univ.-Prof. Dr. Christian Hengstenberg

Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: christian.hengstenberg@meduniwien.ac.at

eine bikuspidale Aortenklappe lange als Kontraindikation für eine TAVI galt [15]. Frühe Daten mit Erstgenerationsprothesen zeigten hohe Komplikationsraten und vor allem deutlich höhere Raten an paravalvulären Insuffizienzen, was den Einsatz von TAVIs in bikuspidaler Anatomie hinderte [5, 14]. Neuere Daten aus dem STS TAVI-Register zeigten aber, dass mit dem Einsatz von „next generation“ TAVI-Prothesen bei Patienten mit bikuspidaler oder trikuspidaler Anatomie weder die Rate an paravalvulären Insuffizienzen noch die Mortalität nach 30 Tagen oder einem Jahr signifikant unterschiedlich sind [16]. Bessere Einblicke werden hier aber erst die Ergebnisse des Bivolut-X- und des Bicuspid-TAVR-Registers geben.

Zusammenfassung und Ausblick

Die TAVI hat in den letzten Jahren die Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenosen bei Patienten mit hohem operativem Risiko revolutioniert. Durch die

vielsprechenden Daten von Patienten mit mittlerem bis niedrigem operativen Risiko ist die TAVI nun auf dem Weg, auch jüngere Patienten zu erreichen. Offen ist hier noch die wichtige Frage der Langzeitstabilität von TAVI-Prothesen. Bisher liegen bis zu einem Follow-up von sieben Jahren solide Daten vor, die keine Hinweise auf eine progrediente Degeneration aufweisen [17, 18]. Eine besondere Herausforderung stellen nun auch vermehrte Valve-in-Valve-Interventionen dar, die am besten bei der individuellen, patientenzentrierten Therapieplanung bei einer chirurgischen Erstimplantation berücksichtigt werden sollen. ■

LITERATUR

1. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 77(4):450-500.

2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 143(5):e35-e71.

3. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al (2019) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 380:1695-1705.

4. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al (2019) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 380:1706-1715.

5. Writing Committee M, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 77:e25-e197.

6. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al (2017) Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med* 377:1847-1857.

7. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, et al (2020) Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und

Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Der Kardiologe* 14:182-204.

8. Hirji SA, Percy ED, Zogg CK, et al (2020) Comparison of in-hospital outcomes and readmissions for valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement vs. reoperative surgical aortic valve replacement: a contemporary assessment of real-world outcomes. *Eur Heart J* 41:2747-2755.

9. Wernly B, Zappe AK, Unbehaun A, et al (2019) Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol* 108:83-92.

10. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al (2014) Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 312:162-170.

11. Allen KB, Chhatrivalia AK, Cohen DJ, et al (2017) Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation. *Ann Thorac Surg* 104:1501-1508.

12. Ribeiro HB, Rodes-Cabau J, Blanke P, et al (2018) Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry. *Eur Heart J* 39:687-695.

13. Khan JM, Dvir D, Greenbaum AB, et al (2018) Transcatheter Laceration of Aortic Leaflets to Prevent Coronary Obstruction During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Concept to First-in-Human. *JACC Cardiovasc Interv* 11:677-689.

14. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, et al (2017) Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid Versus Tricuspid Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 69:2579-2589.

15. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al (2010) Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363:1597-607.

16. Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, et al (2019) Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 73:546-553.

18. Durand E, Sokoloff A, Urena-Alcazar M, et al (2019) Assessment of Long-Term Structural Deterioration of Transcatheter Aortic Bioprosthetic Valves Using the New European Definition. *Circ Cardiovasc Interv* 12:e007597.



NEU: Online fortbilden mit der App von SpringerMedizin

- Aktuelle Fortbildungen aus 8 medizinischen Fachgebieten
- Zertifizierte DFP-Punkte werden direkt auf Ihr „Mein DFP-Konto“ gebucht
- Einfach mit Ihrem SpringerMedizin.at-Login anmelden und loslegen

bit.ly/SpringerMed



Jetzt DFP-Punkte sammeln

Trimetazidin (Vastarel®) Mehr Energie fürs Herz

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

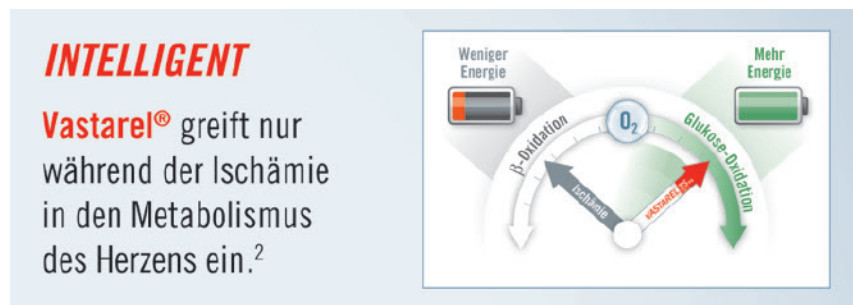
Trimetazidin ist ein antiischämischer Wirkstoff, der erfolgreich zur Behandlung der KHK/stabilen Angina Pectoris eingesetzt wird. Trimetazidin besitzt ein völlig anderes Wirkungskonzept als die herkömmlichen Antianginosa: Als metabolischer Wirkstoff greift Trimetazidin nur im myokardialen Stoffwechsel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

Nachdem bei einer Myokardischämie die Energiegewinnung im Herzmuskel beeinträchtigt ist, sollte deren Zufuhr adäquat gesteigert werden. Die Energieproduktion steigt durch die Gabe von Trimetazidin um 33 %, auch bei niedrigen Sauerstoffspiegeln.³

Aus diesem Grund – und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen – eignet sich Trimetazidin hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie der KHK.¹

Zahlreiche Studien bestätigen die klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken.³ Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 %.⁴ Bei Angina-



Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden. Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten wurden gesteigert.^{5,6}

Dass Trimetazidin auch bei speziellen Patientenkollektiven hoch wirksam ist, zeigt eine Studie zu Diabetikern mit KHK: Eine signifikante Reduktion der Angina-Pectoris-Episoden ($p < 0,001$) und eine Steigerung der Belastungsfähigkeit gegenüber Baseline ($p < 0,02$) konnte nachgewiesen werden.⁶

Trimetazidin erweist sich durch seine kardioprotektive Wirkung auch bei interventionellen Maßnahmen als vorteilhaft. So reduziert Trimetazidin effektiv die Restenose von Stents und MACCES (Major adverse cardiac and cerebrovascular Events) nach Therapie mit medikamentenbeschichteten Stents.⁷

Bestätigt durch zahlreiche klinische Studien und Meta-Analysen verbessert Trimetazidin folgende ischämische Parameter signifikant:^{4-6,8}

- Reduktion der Angina-Attacken
- Verlängerung der Belastungszeit
- Reduktion des wöchentlichen Nitratverbrauchs
- Erhöhung der Auswurfraction (EF) ■

QUELLEN

1. Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 10. 2017
2. Danchin N et al. 2011, Cardiology; 120: 59-72
3. Fragasso G et al., Eur Heart J 2006; 27:942-948
4. Nesukay EG et al., Ukr J Cardiol 2014; 2:43-47
5. Gao D et al., Heart 2011; 97:278-286
6. Padial LR et al., Rev Clin Esp 2005; 205:57-62
7. Chen J et al., Int J Cardiol 2014; 174:634-9
8. Glezer M et al., Adv Ther 2017 Apr; 34(4):915-924

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Vastarel 35 mg - Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** Tabletten - Kern: Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Tabletten - Überzug: Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. **Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:** Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [3060] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **WARNHINWEISE:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN:** **SCHWANGERSCHAFT:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN* Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis **ÜBERDOSIERUNG:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, **ATC-Code:** C01EB15 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 - 0, Fax: 01 524 39 99 - 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Oktober 2017**



Mehr Wissen!

Wiener Medizinische Wochenschrift: aktuelles Wissen für Ihr Fachgebiet

- Gehobene Fortbildung durch Themenschwerpunktheft
- „Vom Mikroskop zur klinischen Anwendung“
- Schwerpunkte: Klinische Medizin, Sozialmedizin, Medizintheorie, Medizinethik und Medizingeschichte
- Indexiert in: PubMed/Medline

[SpringerMedizin.at/wiener-medizinische-wochenschrift](https://www.springermedizin.at/wiener-medizinische-wochenschrift)

Jetzt bestellen

Rapibloc® (Landiolol): Innovation in der Behandlung akuter Tachyarrhythmien

Akut- und Intensivmedizin-- Der ultrakurz-wirksame und höchst kardioselektive intravenöse β 1-Blocker Landiolol (Rapibloc®) ermöglicht erstmals eine besonders rasche und effiziente Kontrolle der Herzfrequenz (HF), ohne den Blutdruck maßgeblich zu beeinflussen.

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC 2020) werden aufgrund der raschen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit β -Blocker nun auch zum Management des Vorhofflimmerns als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Dies gilt erstmals neuerdings auch für Patienten mit einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion (LVEF < 40%) oder Zeichen einer Herzinsuffizienz. Für diese Einsätze eignet sich besonders Landiolol (Rapibloc®), das sich durch höchste β 1-Kardioselektivität aller verfügbaren β -Blocker auszeichnet (β 1 : β 2 = 255:1) und daher eine höhere Wirkpotenz entfaltet (Plosker GL, Drugs 2013,73:959-977).

NEU! – Effiziente HF-Kontrolle OHNE Beeinflussung labiler Hämodynamik

Durch die extrem kurze Halbwertszeit von 3 bis 4 Minuten und dem raschen, unmittelbaren Wirkeintritt (1-2 Minuten) kann mit Landiolol gerade in kritischen Situationen die Herzfrequenz schneller und effektiver als mit anderen Antiarrhythmika unter Kontrolle gebracht werden (Shibata SC et al., J Cardiothorac Vasc Anesth 2016, 30:418-422). Ein klinisch relevanter Blut-

druckabfall, der gerade in hämodynamisch heiklen Situationen nicht erwünscht ist, ist dabei aber nicht zu befürchten. Das zeigen sowohl pharmakodynamische Daten im Vergleich zu Esmolol (Sasao J et al., Can J Anaesth 2001; 48 [10]:985-989) als auch klinische Studien im Vergleich zu Digoxin und Diltiazem (Nagai R et al., Circ J 2013; 77 [4]:908-916. Kiuchi S et al., J Clin Med Res 2017; 9 [59]:426-432).

Die negativ inotrope Wirkung ist bei Landiolol (Rapibloc®) besonders limitiert, da Landiolol (Rapibloc®) nur als S-Enantiomer zur Wirkung gelangt.

Zusätzlich scheint es bei Landiolol (Rapibloc®) kein Absetzphänomen („Pharmacochaperoning Effect“) zu geben. Bei Absetzen von Landiolol (Rapibloc®) kommt es zu keinen überschießenden Reflex-Tachykardien-„Rebound- Effekt“ (Nasrollahi-Shirazi S et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics October 2016, 359 [1]:73-81).

Dies unterstreicht die innovative Rolle von Landiolol (Rapibloc®) als betablokierendes Antiarrhythmikum der neuesten Generation!

Landiolol: Indikation

Die Einsatzgebiete für Landiolol sind supraventrikuläre Tachykardien, wenn eine schnelle Kontrolle der Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen erwünscht ist. Ebenso bei kurzdauernder Kontrolle der Kammerfrequenz und nicht-kompensatori-



Rapid Rate Control. No Compromise.

scher Sinustachykardie, wenn nach dem Urteil des Arztes die hohe Herzfrequenz eine besondere Intervention erfordert.

Aktuelle Bestätigung aus der klinischen Praxis¹

Landiolol erzielt bei herzinsuffizienten Patienten mit akuten Tachyarrhythmien eine hocheffektive Herzfrequenzkontrolle bei gleichzeitiger über 99%iger hämodynamischer Stabilität.

Eine prospektive Datenerhebung des klinischen Einsatzes von Landiolol bei 888 konsekutiven herzinsuffizienten akuten Tachyarrhythmie – Patienten in Japan (ca. 85% mit akutem VHF; Herzinsuffizienz – über 70% mit NYHA 3 und 4!) ergab eine über 77%ige Responderrate bezüglich der Herzfrequenzzielerrreichung. Dieser hohe Effizienzgrad wurde bei diesen in der kardialen Funktion eingeschränkten Patienten (ca. 45% mit LVEF < 40%! ca. 22% mit LVEF \geq 40% bis < 50%) mit im Verlauf stabilen Blutdruckergebnissen erzielt (nur 0,5% klinisch relevante Hypotonien).

Weitere Bestätigung für den Einsatz von Landiolol

Dies stellt eine weitere Bestätigung dar, dass Rapibloc® (Landiolol) im Einsatz bei besonders risikoreichen Patientengruppen mit einer labilen Hämodynamik auch im akuten klinischen „real – world setting“ durch ein besonders vorteilhaftes Sicherheitsprofil eine sehr effektive neue Therapieoption für die Akut- und Intensivmedizin darstellt ■

LITERATUR

1. Yamashita T, et al. A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation / atrial flutter patients with chronic heart failure – AF-CHF landiolol survey. J Cardiol (2019) <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.05.012>

Weitere Informationen

Dr. med. Hugo Leodolter,
Head of Medical Liaison,
E-Mail: hugo.leodolter@aoporphan.com
Internet: www.aoporphan.com

Landiolol hat als neuartiges iv-Betablockermolekül die höchste β 1-Selektivität und bietet einzig leitlinienkonform eine Dosierungsempfehlung für Patienten mit kardialer Dysfunktion								
Bereich für Patienten mit kardialer Dysfunktion								
kg Körpergewicht	1 μ g/kg/min	2 μ g/kg/min	5 μ g/kg/min	10 μ g/kg/min	20 μ g/kg/min	30 μ g/kg/min	40 μ g/kg/min	
40	0,4	0,8	2	4	8	12	16	ml/h
50	0,5	1	2,5	5	10	15	20	ml/h
60	0,6	1,2	3	6	12	18	24	ml/h
70	0,7	1,4	3,5	7	14	21	28	ml/h
80	0,8	1,6	4	8	16	24	32	ml/h
90	0,9	1,8	4,5	9	18	27	36	ml/h
100	1	2	5	10	20	30	40	ml/h

Rapibloc® – Aktuelle Fachinformation

Neue Daten zu Ferinject®

Akute Herzinsuffizienz

Ferinject® reduziert Hospitalisierungen nach akuter Herzinsuffizienz bei Patienten mit Eisenmangel signifikant.¹

Die Endergebnisse der AFFIRM-AHF-Studie wurden beim virtuellen American Heart Association (AHA) Kongress 2020 präsentiert. In der Studie wurde die Wirkung von Ferinject® (intravenöse Eisen-carboxymaltose) auf Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen und kardiovaskulären Tod bei Patienten mit Eisenmangel nach intramuraler Stabilisierung wegen akuter Herzinsuffizienz (AHI) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass unter Ferinject® das Risiko von Re-Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz nach 52 Wochen um 26 % im Vergleich zu Placebo reduziert wurde (RR 0,74; 95 % CI 0,58-0,94; p=0,013). Bei 80 % der Patienten in der Ferinject®-Gruppe

reichten 1-2 Infusionen aus, um dieses Ergebnis zu erzielen.

Studienleiter Prof. Piotr Ponikowski: „Mit dieser Studie wurde zum ersten Mal der Benefit der Eisensupplementierung bei stabilisierten Patienten, hospitalisiert wegen AHI, demonstriert. Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Ferinject® bei stabilisierten Patienten nach AHI und mit Eisenmangel das Risiko einer Re-Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant reduziert und hebt die Notwendigkeit, dass Patienten mit AHI häufiger auf Eisenmangel untersucht werden müssen, hervor.

Bereits im September 2020 wurde von Vifor Pharma veröffentlicht, dass die AFFIRM-AHF die 5 %-Signifikanzschwelle für den primären, kombinierten Endpunkt knapp verfehlte, aber die definierten Ereignisse, kardiovaskulärer Tod und

Herzinsuffizienz-bedingte Re-Hospitalisierung, numerisch um 21 % reduziert wurden (RR 0.79; 95 % CI 0.62-1.01; p=0.059).

Ferinject® wurde gut vertragen, es gab keine unerwarteten Nebenwirkungen. Die Mortalität und die kardiovaskulär bedingten Todesfälle waren in beiden Gruppen vergleichbar (HR 0.96; 95% CI 0.70-1.32) ■

LITERATUR

1. Ponikowski P, et al. The Lancet. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4)

Nähere Informationen

Vifor Pharma Österreich GmbH
info@viforpharma.at

⚠ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Fachkurzinformation

FERINJECT® 50 mg Eisen/ml Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Zusammensetzung: Ein Milliliter

Lösung enthält 50 mg Eisen in Form von Eisen(III)-Carboxymaltose. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg, jede 10-ml-Durchstechflasche 500 mg und jede 20-ml-Durchstechflasche 1000 mg Eisen in Form von Eisen(III)-Carboxymaltose. FERINJECT® enthält Natriumhydroxid. Ein Milliliter Lösung enthält bis zu 0,24 mmol (5,5 mg) Natrium, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind, orale Eisenpräparate nicht angewendet werden können, die klinische Notwendigkeit einer raschen Eisengabe besteht. Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen FERINJECT® oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate; nicht durch Eisenmangel bedingte Anämie, z.B. bei sonstigen Formen der mikrozytären Anämie; Anhaltspunkte für eine Eisenüberladung oder Eisenverwertungsstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** dreiwertiges Eisen, Parenteralia. **ATC-Code:** B03AC. **Inhaber der Zulassung:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juni 2020.

Referenzen:

1. Aktuelle Fachinformation ferinject®. 2. Herfs et al, Geburtsh. Frauenheilk. 2014, 81-88. 3. Van Wyck DB et al. Transfusion 2009 Jul 22. Volume 49, 12:2719-2728.

Vifor Pharma Österreich GmbH, 1140 Wien, Linzer Straße 221, www.viforpharma.com



»Science statt Fiction«



HÖRANGANG

Der neue Podcast
von Springer Medizin Wien





**Performance
zählt**

**VIFOR
PHARMA**

AT-FCM-1900010



**Ferinject® – für den
entscheidenden Unterschied**



Die Kraft des Eisens.

Fachkurzinformationen siehe Seite 32