

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Entzündung und Atherosklerose – Update 2015

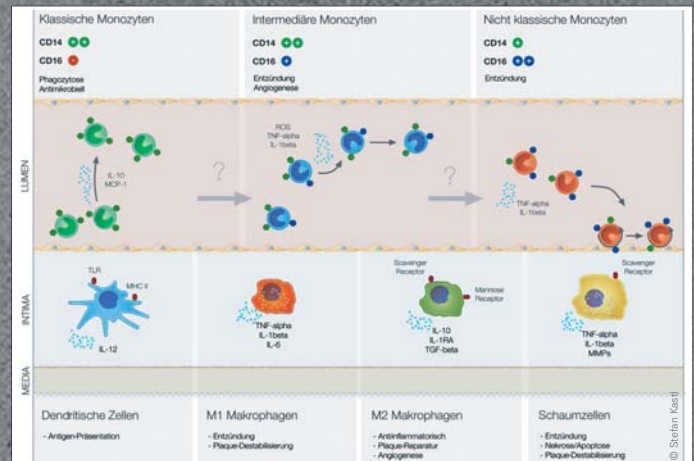
K. A. Krychtiuk et al.

Wann ist es an der Zeit, die Devices abzuschalten?

B. Strohmer

Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2013 (mit Audit bis 2014)

V. Mühlberger et al.



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the  ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz



Einfaches Lipidmanagement dank ergänzender Wirkungsweise¹



GRÜNE BOX

NEU AB NOVEMBER 2014

1 Tablette | 1 × täglich | Mahlzeiten unabhängig

Die Kombipower.

Referenzen: ¹ Fachinformation Cholib 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2014.

Fachkurzinformation: Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten; Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten: **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette Cholib 145 mg/20 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin. Eine Filmtablette Cholib 145 mg/40 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Butylhydroxyanisol (E 320), Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Maisstärke, Docusat-Natrium, Saccharose, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Hypromellose (E 464), Croscopovidon (E 1202), Magnesiumstearat (E 572), Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdisperser Siliciumdioxid), Ascorbinsäure (E 300); Filmüberzug Cholib 145 mg/20 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Gelborange S (E 110); Cholib 145 mg/40 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA04. **Anwendungsgebiete:** Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusenken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile; Bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen; Aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Genese; Bekannte Erkrankung der Gallenblase; Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie; Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m²); Begleitende Anwendung von Fibraten, Statinen, Danazol, Ciclosporin oder starken Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4; Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren); Schwangerschaft und Stillzeit; Anamnestisch bekannte Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5 × oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorausgehenden Statin-Behandlung; zusätzlich bei Cholib 145 mg/40 mg: Begleitende Verabreichung von Amiodaron, Verapamil, Amlodipin oder Diltiazem; **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; **Inhaber der Zulassung:** Abbott Healthcare Products Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead SL6 4XE, Vereinigtes Königreich; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen** (Stand der Information: August 2014).

1205233-(00)-15102014

Inhalt

Brief des Herausgebers	5
K. Huber	
Entzündung und Atherosklerose – Update 2015	6
K. A. Krychtiuk, S. P. Kastl, J. Wojta, W. S. Speidl	
Wann ist es an der Zeit, die Devices abzuschalten?	16
B. Strohmer	
Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2013 (mit Audit bis 2014)	22
V. Mühlberger, L. Kaltenbach, H. Ulmer, O. Pachinger	
	Softlink A12658
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Ischämischer Ventrikelseptumdefekt bei Vorderwandinfarkt – Fallbericht über eine Komplikation mit hoher Mortalität	28
J. Kammler, H. Blessberger	
	Softlink A12364
EKG	32
OTC-Corner	34
Clinical Shortcuts	
Einsatz einer perioperativen Betablockertherapie zur Reduktion von Morbidität und Mortalität – Kurzfassung einer Cochrane-Meta-Analyse	38
H. Blessberger, J. Kammler, C. Steinwender	
Buchbesprechung	42
Acute Cardiovascular Care	43
Pharma-News	44
Medizintechnik – Produkte – Informationen	51
Impressum	5

Titelbild: Monozyten- und Makrophagenheterogenität in der Atherogenese.
Aus: Krychtiuk K. A. et al, S. 8, Abb. 1. © Stefan Kastl

Hintergrundbild: Durchleuchtung der Klappenprothese. Deutlich eingeschränkte Beweglichkeit der beiden Flügel. Hochgradige Koronarsklerose als Nebenfund.
Aus: Weihs W., J Kardiologie 2010; 17 (1–2): 46–7. Abb. 4, S. 47.

Candesarcomp + Candesartan Genericon

Mit Preisvorteil*



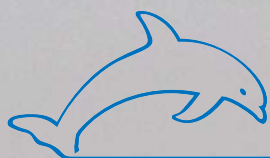
30 Stück statt 28



einfach teilbar (Snap-Tabs)



**Tabletten als Foto auf Packungen
für mehr Compliance**



... vom heimischen Anbieter Genericon

* Erstanbieter zu jeweils 28 Stück vs. Candesartan Genericon und Candesarcomp zu jeweils 30 Stk., umgerechnet auf 30 Stk., Basis KKP 01/2015

2015_01_Candesarcomp_Candesartan_LJK_01

Fachkurzinformation siehe Seite 52

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2014/2015:

H. Alber, Innsbruck	H. Mächler, Graz	H. Pürerfellner, Linz
G. Delle-Karth, Wien	E. Mahla, Graz	F. Rauscha, Wien
M. Frick, Innsbruck	B. Metzler, Innsbruck	R. Rosenhek, Wien
H. Gabriel, Wien	T. Michalski, Salzburg	J. Siller-Matula, Wien
H. J. Gallowitsch, Klagenfurt	V. Mühlberger, Innsbruck	W. Speidl, Wien
F. Glaser, Krems	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	M. Stühlinger, Innsbruck
W. Kaltenbrunner, Wien	A. Niessner, Wien	H. Wallner, Schwarzach
E. Kunschitz, Wien	M. Nürnberg, Wien	W. Weihs, Graz
I. Lang, Wien	B. Podesser, St. Pölten	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2014/2015:

J. Auer, A	D. Gulba, D	O. Pachinger, A
R. Berger, A	G. Helmreich, A	B. Pieske, A
H. Baumgartner, D	U. Hoppe, A	A. Podceck-Schweighofer, A
W. Benzer, A	F. Hoppichler, A	F. X. Roithinger, A
Ch. Bode, D	R. Koppensteiner, A	H. Schühlen, D
E. Braunwald, USA	A. N. Laggner, A	P. W. Serruys, NL
O. Dapunt, A	G. Laufer, A	P. Siostrzonek, A
H. Darius, D	P. Lechleitner, A	J. Sipötz, A
H. Drexler, A	Th. F. Lüscher, CH	C. Steinwender, A
B. Eber, A	D. Magometschnigg, A	Th. Stefenelli, A
H. Frank, A	G. Maurer, A	F. W. Verheugt, NL
W.-M. Franz, A	H. Mayr, A	F. Weidinger, A
M. Grabenwöger, A	B. Meier, CH	J. Wojta, A
G. Grimm, A	E. Minar, A	G. Zenker, A
M. Grimm, A	H.-J. Nesser, A	

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

Member of the ESC-Editors' Club

Member of the Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Das Jahr 2015 startet mit einer besonders attraktiven Ausgabe des *Journals für Kardiologie*, welche sehr wichtige Themen abhandelt.

Aus der Arbeitsgruppe um **Prof. Wojta** (Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Med-Uni Wien) kommt ein exzellenter Artikel über die Zusammenhänge zwischen Inflammation und Atherosklerose, **Privatdozent Strohmer** hat einen sehr wichtigen Artikel über das Abschalten von Devices geschrieben, die Übersicht über die Herzkathetereingriffe in Österreich 2013 von **Prof. Mühlberger** und Mitarbeitern ergänzt die Hauptartikel des *Journals für Kardiologie*.

Fallberichte, EKG-Beispiel, die beliebte Rubrik OCT-Diagnostik sowie die „Clinical Shortcuts“ zur peri-operativen Betablockertherapie, der Bericht über den Gewinner des Young Investigator Awards 2014 der Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), eine Buchbesprechung und die Pharma-News komplettieren die Inhalte diese Ausgabe.

Ich freue mich, Sie als interessierte Leser unseres Journal im Jahr 2015 begrüßen zu dürfen!

Ihr

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
und Erstversorgung
Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1171 Wien, Montleartstraße 37
Tel. 01/49150-2301, Fax DW -2309
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/kardiologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Ueberreuter Print GmbH
A-2100 Korneuburg
Industriestraße 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 6x im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Entzündung und Atherosklerose – Update 2015

K. A. Krychtiuk^{1,2}, S. P. Kastl¹, J. Wojta^{1,2,3}, W. S. Speidl¹

Kurzfassung: Kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund von Atherosklerose stellen die häufigste Todesursache in Österreich dar. Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Gefäßwand. Neben Makrophagen und T-Zellen, die als Antwort auf eine Lipidakkumulation in die Gefäßwand einwandern, spielen viele weitere Bestandteile des Immunsystems, wie etwa inflammatorische Zytokine und das Komplementsystem, eine entscheidende Rolle in der Atherogenese. Neben Erkenntnissen aus der Analyse humaner Plaques und zirkulierender Entzündungsmarker beim Menschen war vor allem die Etablierung geeigneter Tiermodelle und die Möglichkeit gezielter Genmodifikation wichtig für die Erforschung der inflammatorischen Prozesse in der Entstehung der Atherosklerose. Der Nachweis der Beteiligung des Immunsystems an

Initiation, Progression und Komplikationen der Erkrankung führte zur Entwicklung möglicher gezielter anti-inflammatorischer medikamentöser Therapien, von denen sich heute mehrere in klinischer Prüfung befinden.

Schlüsselwörter: Entzündung, Atherosklerose, C-reaktives Protein, CRP

Abstract: Inflammation in Atherosclerosis – Update 2015. Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis are the leading cause of mortality in Austria. Already more than a decade ago, the concept of atherosclerosis as a chronic inflammatory disease of the vessel wall was acknowledged. Besides macrophages and T-cells that migrate into the intima in response to lipid accumulation within the vessel wall, many other

parts of the immune system, such as inflammatory cytokines and parts of the complement system play a key role in atherogenesis. Together with findings arising from plaque-analysis and the measurement of circulating inflammatory markers in patients, the possibility of selective gene modification in mouse models of atherosclerosis strongly established the “inflammation hypothesis” of atherosclerosis. The evidence for a participation of the immune system in initiation, progression and complications of atherosclerosis lead to the development of possible selective anti-inflammatory drugs for cardiovascular disease, of which some are currently being tested in clinical trials. **J Kardiol 2015; 22 (1–2): 6–14.**

Key words: inflammation, atherosclerosis, C-reactive protein, CRP

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen waren 2011 für 43 % aller Todesfälle in Österreich verantwortlich und bleiben daher trotz aller Fortschritte in der modernen Medizin die Hauptursache für Morbidität und Mortalität in unserem Land [1]. Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist durch langsames Wachstum atherosklerotischer Plaques in der Gefäßwand der Herzkranzgefäße bedingt, welche in Folge zu einer Einengung des Gefäßlumens mit konsekutiver Flusslimitierung und ischämischen Beschwerden führen kann. Die schwerwiegendste Komplikation der koronaren Atherosklerose stellt die Plaqueruptur dar, bei welcher der stark thrombogene Inhalt der Plaque zu einem thrombotischen Verschluss eines Koronargefäßes und damit zu einem akuten Myokardinfarkt führen kann.

Das Konzept der Atherosklerose als Cholesterin-Speichererkrankung, bei der es durch erhöhte systemische Fettwerte zu einer Ansammlung und Speicherung von Cholesterin in der Arterienwand kommt, dominierte die Sichtweise dieser Erkrankung über weite Strecken des vorigen Jahrhunderts [2–4]. Mittels neuer Methoden und Technologien im Feld der vaskulären Biologie wurde der Fokus zusätzlich auf Migration und Proliferation glatter Muskelzellen gelenkt. Demnach führt gemäß der „Response-to-Injury“-Hypothese ein endothelialer Schaden durch Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu einer Einwanderung und Proliferation glatter Muskelzellen innerhalb der Intima. Dies legt den Grundstein zur

Entstehung der atherosklerotischen Plaque. Die bevölkerungsweite Behandlung der Hypercholesterinämie und der Hypertonie sollte daher die KHK eliminieren können. Das Gegenteil war der Fall – die Inzidenz- und Prävalenzzahlen stiegen weltweit weiter an.

Lange nach der Identifikation glatter Muskelzellen in der Intima konnten zu Beginn der 1990er-Jahre die ersten Immunzellen und Immunmediatoren in der Gefäßwand nachgewiesen werden. Die Entwicklung geeigneter Atherosklerose-Tiermodelle und der Fortschritt in der gezielten Genmodifikation ermöglichten ein detailliertes Untersuchen der Pathophysiologie der Atherosklerose. Bereits gegen Ende des vorigen Jahrhunderts setzte sich die Annahme der Atherosklerose als chronisch entzündliche Erkrankung der Gefäßwand durch, in der das Immunsystem als Schlüsselregulator zwischen verschiedenen Risikofaktoren und Veränderungen in der Gefäßwand auftritt [5]. Trotz der überwältigenden Erkenntnisse aus präklinischen und klinischen Studien über die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der Atherosklerose gibt es bis heute keine maßgeschneiderte, rein anti-inflammatorische Therapie, die zu einer Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse führen würde. Derzeit befinden sich zwei große, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien in der Rekrutierungsphase, die bekannte und derzeit mit anderer Indikation eingesetzte anti-inflammatorische Substanzen auf ihren kardiovaskulären Effekt testen [6–8] – Zeit für uns, die Rolle des Immunsystems in Initiation, Progression und Komplikation der Atherosklerose zusammenzufassen und einen Ausblick auf mögliche Therapiestrategien in der Zukunft zu geben.

■ Überblick

Epidemiologische Studien konnten bereits früh einen Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen an zirkulierendem Cholesterin und der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen identifizieren. Im Blut wird Cholesterin mittels

Eingelangt am 25. Oktober 2013; angenommen am 16. November 2013; Pre-Publishing Online am 7. März 2014

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II – Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, dem ²Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research und den ³Core Facilities, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Walter S. Speidl, Universitätsklinik für Innere Medizin II – Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; A-1090 Wien; E-Mail: walter.speidl@meduniwien.ac.at

Low Density Lipoprotein (LDL) transportiert, welches sich aus Apolipoprotein B100 (ApoB100), Cholesterinestern, freiem Cholesterin und Phospholipiden zusammensetzt. Zirkulierendes LDL kann sich in der Intima, der innersten Schicht der Arterienwand, anreichern. In der Intima werden die LDL-Partikel über ApoB100 an Proteoglykane der extrazellulären Matrix gebunden und dort gefangen und stellen nunmehr ein leichtes Ziel für oxidative Modifikation dar. Die Peroxidation von Fettsäureresten generiert oxidativ veränderte Lipide, sogenanntes oxLDL; dies hat eine starke Immunantwort zur Folge. Die inflammatorische Aktivierung des Endothels, bevorzugt an Abzweigungsstellen im arteriellen System, an denen ein turbulenter Fluss vorherrscht, führt zur Expression von Adhäsionsmolekülen, wie z. B. E-Selectin, „intercellular adhesion molecule-1“ (ICAM-1) und „vascular cell adhesion molecule-1“ (VCAM-1) an der Oberfläche des Endothels. Zusammen mit der Expression von Chemokinen, also chemotaktisch wirkenden Zytokinen wie z. B. „monocyte chemoattractant protein-1“ (MCP-1), führt dies zu einer Anlockung, Adhäsion und Einwanderung von Monozyten, T-Zellen und dendritischen Zellen in die Intima. Innerhalb der Intima werden Monozyten durch „macrophage colony stimulating factor“ (M-CSF) stimuliert und differenzieren zu Makrophagen, welche über Scavenger-Rezeptoren (SR) oxLDL aufnehmen. Die Cholesterinakkumulation innerhalb der Makrophagen gibt ihnen das Aussehen von Schaumzellen, die unkontrollierte Aufnahme von Fett und Monozyten führt zur Formation sogenannter „fatty streaks“, den ersten nachweisbaren atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen. Obwohl das Verhältnis von Makrophagen zu T-Lymphozyten in der Plaque 4:1 bis 10:1 beträgt, spielen T-Lymphozyten eine kritische Rolle im Plaquewachstum und in der Plaquedestabilisierung. Durch die Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Tunica-Media in die Intima und der Produktion von Kollagen kommt es zum Plaquewachstum und zur Ausbildung einer fibrösen Kappe, die den stark pro-koagulatorischen Inhalt der Plaque vor Kontakt mit dem Blut schützt. In der heranwachsenden Plaque sterben Schaumzellen und glatte Muskelzellen ab, ein nekrotischer Kern in der Plaque entsteht. Das Vorhandensein atherosklerotischer Plaques alleine reicht allerdings nicht aus, um ein akutes koronares Ereignis hervorzurufen. Die wachsende Plaque kann entweder fibrosieren und stabil werden oder durch unterschiedliche Mechanismen – wie eine verminderte Synthese und einen vermehrten Abbau von Kollagen, mediert durch T-Zellen und Makrophagen sowie eine lokale Komplementaktivierung – instabil werden. Die fibröse Kappe kann im weiteren Verlauf rupturieren – eine Thrombose, die sich klinisch als akuter Myokardinfarkt manifestieren kann, ist häufig die Folge. Stabile Plaques, die weiter wachsen, präsentieren sich häufig mit rezidivierenden chronischen ischämischen Beschwerden, hervorgerufen durch eine Lumeneinengung mit konsekutiver Flusslimitierung [5, 9–16].

■ Angeborene Abwehr

Die First-line-Abwehr der gesunden Arterie ist von angeborenen Abwehrmechanismen des Endothels und von Makrophagen abhängig. Diese Abwehrmechanismen zeichnen zu einem großen Teil auch für die Initiation der Atherosklerose verantwortlich. Wie bereits weiter oben beschrieben, kommt es durch die Anreicherung und oxidative Veränderung intimaler

LDL-Partikel zu einer Immunantwort der Gefäßwand. Weitere potenzielle Aktivatoren des Endothels sind Angiotensin II (Hypertonie), freie Sauerstoffradikale (Rauchen), Hyperglykämie und inflammatorische Zytokine (chronische Entzündungen wie z. B. Parodontose). Durch Expression von ICAM-1, VCAM-1, aber auch E-Selectin und P-Selectin, und konsekutiver Produktion verschiedener Chemokine kommt es zur Anhaftung und Extravasation von Monozyten und T-Zellen.

Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems ist abhängig von sogenannten „Pattern Recognition Rezeptoren“ (PRR) auf Leukozyten, welche Pathogene anhand konservierter, charakteristischer Muster erkennen können. Die beiden Haupttypen betreffen endozytosolische „Scavenger-Rezeptoren“ (SR, von „Straßenkehrer“), welche primär der Pathogenaufnahme und Antigenpräsentation dienen, und sogenannte „Toll-like-Rezeptoren“ (TLR), welche bei Aktivierung eine starke pro-inflammatorische Antwort auslösen. Neben Zelldebris, bakteriellen Endotoxinen und Mikroorganismen werden in der entstehenden Plaque vor allem oxidativ veränderte LDL-Partikel von Scavenger-Rezeptoren erkannt und aufgenommen. SRs, die oxLDL erkennen und aufnehmen, sind SRA-1, SRA-2, MARCO, CD36, SR-B1, LOX-1 und PSOX. Obwohl diese SR eindeutig zur intimalen Cholesterinansammlung und Formation von Schaumzellen beitragen, wird die Rolle in der Entstehung der Atherosklerose kontrovers diskutiert. Experimente in genetisch veränderten Tiermodellen brachten widersprüchliche Ergebnisse, eine zusätzliche Rolle im Cholesterin-Efflux aus der Läsion wird diskutiert.

Sowohl das gesunde wie auch das atherosklerotisch veränderte Endothel exprimiert ein weites Spektrum an TLRs. Bisher wurden TLR 1–7 und 9 in der Gefäßwand beschrieben. Dabei wurden im Tiermodell TLR-1, -2, -4 und -6 eine pro-atherogene Rolle zugeschrieben, während TLR-3 und TLR-7 anti-atherogene Effekte aufwiesen. Genetische Deletion von MyD88, einem Adaptorprotein für die meisten TLRs, zeigte den größten anti-atherosklerotischen Effekt.

Allerdings ist dieses Protein auch an der Signaltransduktion von Interleukin-1 (IL-1) und IL-18, zwei atherogenen Zytokinen, beteiligt. Welche Plaquebestandteile stellen nun potenzielle Liganden für die TLRs dar? Experimentelle Daten weisen auf eine Rolle des endogenen Stressmoleküls „heat shock protein 60“ (HSP60) sowie von oxidativ veränderten LDL-Partikeln hin. TLR-Bindung aktiviert intrazellulär den „nuclear factor κ B“ (NF κ B) und den „mitogen-activated protein kinase“ (MAPK-) Signalweg. Dies induziert einerseits die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) und IL-1 β und andererseits Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), eine Gruppe von Peptidasen, die eine wichtige Rolle in der Plaquedestabilisierung spielen.

Eine weitere Gruppe intrazellulärer PRRs kann sich zu sogenannten Inflammasomen zusammenschließen und die Produktion von IL-1 β und IL-18 auslösen. Diese unter anderem in Makrophagen vorkommenden Proteinkomplexe werden in der Atherogenese durch intrazelluläre Cholesterinkristalle aktiviert. Genetische Deletion des NLRP3-Inflammasoms führt im Mausmodell zu einer Abschwächung der Immunantwort und zu kleineren atherosklerotischen Läsionen [17–20].

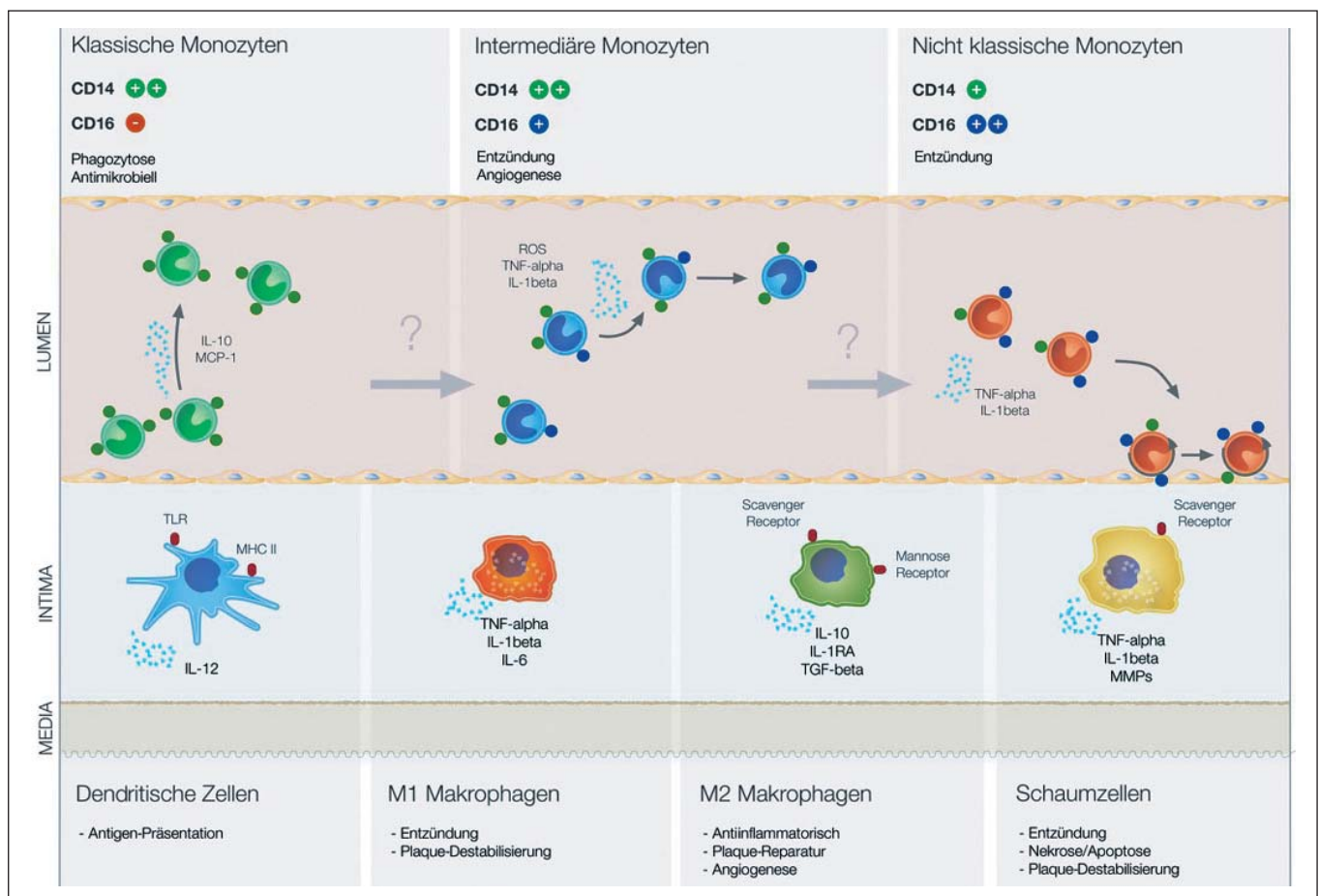


Abbildung 1: Monozyten- und Makrophagenheterogenität in der Atherogenese. © Stefan Kastl

CD: cluster of differentiation; IL: Interleukin; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1; ROS: Reactive Oxygen Species; TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor- α ; TLR: Toll-Like-Rezeptor; MHC II: Major Histocompatibility Complex II; IL-1RA: IL-1-Rezeptor-Antagonist; TGF- β : Transforming Growth Factor- β ; MMP: Matrix-Metallo-Proteinase.

■ Monozyten und Makrophagen-Subsets

Monozyten und Makrophagen spielen in allen Phasen der Atherogenese eine entscheidende Rolle. Vor mehr als 20 Jahren konnte gezeigt werden, dass Monozyten eine heterogene Zellpopulation darstellen und anhand ihrer Oberflächenexpression von CD14 und CD16 in drei verschiedene Subpopulationen eingeteilt werden können: In klassische Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediäre Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁺) und nicht-klassische Monozyten (CD14⁺CD16⁺⁺), welche jeweils ein typisches Muster an Oberflächenmolekülen zur Extravasation exprimieren. Die heutige Evidenz deutet darauf hin, dass die unterschiedlichen Monozyten-Subsets keine eigenen Zellpopulationen darstellen, sondern vielmehr ineinander differenzieren können. Noch weitgehend unbeantwortet ist sowohl die Frage nach dem Verhalten verschiedener Monozyten-Subpopulationen im Gewebe, wie auch, ob sich diese Populationen in ihrem Differenzierungsprofil in Richtung dendritische Zellen, Schaumzellen sowie M1- oder M2-Makrophagen unterscheiden. Klassische Monozyten weisen eine starke Phagozytose-Kapazität auf, während sowohl intermediäre als auch nicht-klassische Monozyten aufgrund ihrer vermehrten Zytokinproduktion nach Aktivierung als pro-inflammatorische Zellen betrachtet werden. Weiters weisen intermediäre Monozyten angiogenetische Eigenschaften auf, während nicht-klassische Monozyten an der Gefäßwand entlang „kriechen“. Innerhalb der Gefäßwand differenzieren Monozyten zu dendritischen Zellen, das sind professionelle An-

tigen-präsentierende Zellen, verschiedenen Makrophagen-Subtypen, wie z. B. M1- oder M2-Makrophagen, aber auch Schaumzellen, die charakteristischen Zellen der frühen atherosklerotischen Läsion. Wie die Monozyten weisen auch Makrophagen abhängig von ihrer Umwelt eine ausgeprägte Heterogenität und Plastizität auf. M1-Makrophagen weisen einen stark pro-inflammatorischen Phänotyp auf und wurden daher mit Plaquedestabilisierung in Verbindung gebracht, während M2-Makrophagen verstärkt anti-inflammatorische Mediatoren sezernieren. Diese Beobachtungen weisen auf potenzielle Plaque-stabilisierende Effekte hin, allerdings sind diese Zellen auch durch eine verstärkte Angiogenese-Kapazität charakterisiert, ein Mechanismus, der mit Plaquedestabilisierung vergesellschaftet ist (Abb. 1).

Das Konzept einer Subset-spezifischen Rolle der Monozyten in der Atherogenese stammt primär aus dem Mausmodell. Anstelle von CD14 und CD16 werden die Oberflächenmarker Ly6C und CD43 zur Unterscheidung herangezogen. Im Mausmodell wurde der mengenmäßig am stärksten vertretene Subtyp, die „klassischen Monozyten“ (Ly6C⁺⁺), bald als pro-inflammatorischer Subtyp bezeichnet. Ihm wird eine tragende Rolle in der Atherogenese zugeschrieben. Unterschiede in der Subsetverteilung, der betreffenden Oberflächenmarker sowie unterschiedliche Rollen im Rahmen einer Immunantwort machen eine Übertragung der Resultate aus dem Mausmodell auf den Menschen schwer bis unmöglich. Um Missverständnissen vorzubeugen und einen klinischen Fokus in dieser Über-

sichtsarbeit zu behalten, konzentrieren wir uns an dieser Stelle auf die Zusammenfassung klinischer Daten zu zirkulierenden Monozytensubsets in Patienten.

Die verstärkte Expression inflammatorischer Zytokine und ihr prozentueller Anstieg in chronisch inflammatorischen Erkrankungen führte bald zur Betrachtung der CD16-positiven Monozyten als pro-inflammatorische Zellen. In knapp 100 schwer adipösen Patienten war der Anteil nicht-klassischer Monozyten im Vergleich zu normalgewichtigen Personen stark erhöht, diese korrelierten mit der Fettmasse und dem Nüchternblutzucker und sanken gemeinsam mit dem Körpergewicht und der Intima-Media-Dicke ab. In der bisher größten Beobachtungsstudie zu Körpergewicht und Monozyten-Subsets mit über 500 Patienten konnte die Korrelation zwischen nicht-klassischen Monozyten und dem BMI bestätigt werden. In mehreren Arbeiten konnte eine negative Korrelation zwischen nicht-klassischen Monozyten und HDL-Werten gezeigt werden, während Cholesterin, LDL-Werte und Triglyzeride eine positive Assoziation mit diesem Subtyp aufwiesen. Korrektur auf BMI-Werte hob jedoch all diese Korrelationen auf, es scheinen daher vermutlich andere Adipositas-abhängige Faktoren diesen „Shift“ zu pro-inflammatorischen Zellen auszulösen. In Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI), einem anerkannten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, zeigte sich eine Expansion sowohl intermediärer als auch nicht-klassischer Monozyten.

In mehreren Querschnittstudien gab es eindeutige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen CD16-positiven Monozyten und bestehender Atherosklerose. In einer Kohorte von mehr als 500 scheinbar gesunden Patienten zeigte sich eine Korrelation zwischen nicht-klassischen Monozyten und der Intima-Media-Dicke in der Karotis. In einem sehr heterogenen KHK-Kollektiv – es waren sowohl stabile KHK-Patienten wie auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom inkludiert – zeigte sich eine Vergrößerung der CD16-positiven Subgruppe. Hohe Werte an CD16-positiven Monozyten korrelierten mit Plaqueinstabilität, ein langfristiger Abfall dieser Zellen war mit einer Plaquestabilisierung in Patienten mit instabiler Angina-pectoris-Symptomatik assoziiert. Diese Daten aus Querschnittstudien warfen die Frage auf, ob in der Verteilung an Monozyten-Subpopulationen ein Biomarker gefunden werden kann. In mehreren kleineren Arbeiten wurden intermediäre Monozyten als Outcome-Prädiktoren in CNI-Patienten gefunden. In der bisher größten prospektiven Analyse mit mehr als 900 Patienten mit elektiver Koronarangiographie waren intermediäre Monozyten prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse [21–23].

So wie Monozyten weisen auch Makrophagen eine ausgeprägte Heterogenität und Plastizität auf. Die klassische Aktivierung zu M1-Makrophagen erfolgt *in vitro* durch IFN- γ und Lipopolysaccharid (LPS), der entstehende Subtyp zeichnet sich durch verstärkte Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine, reaktiver Sauerstoffradikale, Tissue Factor und Metalloproteinasen aus und wird mit Plaquestabilisierung, Ruptur und konsekutiver Thrombose in Verbindung gebracht. M2-Makrophagen entstehen durch alternative Aktivierung via IL-4, IL-13 und IL-10. Der entstehende Zelltyp weist anti-inflammatorische und gewebsregenerierende Eigenschaften auf

und wird mit Steigerung der Plaquestabilität in Verbindung gebracht. Das Zusammenspiel und die Balance zwischen M1- und M2-Dominanz innerhalb der atherosklerotischen Plaque scheint das Schicksal der Plaque zu bestimmen [24, 25].

■ Das Komplementsystem

Das Komplementsystem, ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Abwehrsystems, spielt in vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Es ist daher nicht überraschend, dass dem Komplementsystem auch in der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Aufgabe zukommt. Neben traditionell bekannten pro-inflammatorischen Effekten ist die Aktivierung des Komplementsystems auch für die Entfernung von Zell-Debris und apoptotischen Zellen notwendig. Während eine Komplementaktivierung über den klassischen und den Lektin-Signalweg über die Entfernung von Immunkomplexen, Zell-Debris und apoptotischen Zellen aus der Plaque eher atheroprotektiv wirkt, weist eine Komplementaktivierung über den alternativen Signalweg über die Formation der Anaphylatoxine C3a und C5a und den terminalen Komplementkomplex proatherogene und Plaque-destabilisierende Effekte auf.

Die gesunde Arterienwand ist frei von aktivierten Komplementfaktoren, während in atherosklerotisch veränderter Gefäßwand Komplementfaktoren nachweisbar sind. Bei Kaninchen auf cholesterinreicher Diät ging die Formation sogenannter „fatty streaks“, den ersten nachweisbaren atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwand, mit Zeichen einer lokalen Komplementaktivierung und dem Vorhandensein des „terminal complement complex“ (TCC) einher, noch bevor die ersten Zellen des Immunsystems in die entstehenden Plaques eingewandert sind. Wir konnten zeigen, dass C5a in instabilen Plaques rund um Cholesterin-„Clefts“ und nekrotischen Zell-Debris mit MMP-1 und MMP-9 kolokalisiert ist, während in stabilen Plaques kaum C5a nachweisbar ist. In-vitro-Experimente haben gezeigt, dass C5a die Produktion von MMP-1 und MMP-9 in Plaque-Makrophagen induziert. In einer Autopsiestudie, in der rupturierte mit nicht-rupturierter Plaque bei den selben Patienten verglichen wurden, konnte eine weitaus höhere C3b-Konzentration in rupturierten Plaques nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse, gemeinsam mit In-vivo-Daten, die eine starke lokale Komplementaktivierung im Plasma aus der „Culprit-Lesion“ zeigen, deuten darauf hin, dass C3a und C5a eine wichtige Rolle in der Matrixdegradation, die zu einer Plaqueruptur führen kann, spielen könnte. Gezielte Genmodifikation im Mausmodell konnte eine kritische Rolle des Komplementsystems in der Atherosklerose nachweisen und trotz einiger Widersprüche die duale Rolle des Komplementsystems bestätigen [26]. Weiters konnte im Tiermodell der Grundstein für mögliche Therapiestrategien gelegt werden; sowohl die Therapie mit direkten Anti-C5a-Antikörpern als auch die Blockade des C5a-Rezeptors führte zu einer reduzierten Läsionsgröße und einem stabileren Plaque-Phänotyp.

Zirkulierende Spiegel unterschiedlicher Komplementbestandteile wurden mit dem kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht. Patienten mit nachgewiesenen atherosklerotischen Gefäßveränderungen zeigten erhöhte Werte von C3

und C4, erhöhte Werte von C3 waren prädiktiv für das Auftreten eines akuten Myokardinfarkts bei gesunden Männern und Frauen sowie bei Frauen mit KHK. Weiters waren C5a-Spiegel mit dem Auftreten einer Restenose sowohl nach Ballondilatation der Arteria femoralis als auch nach Stentimplantation in stabilen KHK-Patienten vergesellschaftet. Im akuten Koronarsyndrom kam es zu einem Anstieg von zirkulierendem C3a und TCC [26, 27].

■ Dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind professionelle Antigen-präsentierende Zellen an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Abwehr. Sie sind in der Lage, naive T-Helferzellen, aber auch zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen zu aktivieren und somit eine primäre Immunantwort zu induzieren. In gesunden Arterien finden sich dendritische Zellen (DCs) sowohl subendothelial als auch im Übergang zwischen Media und Adventitia, wo sie vermutlich primär der Überwachung der Arterienwand und der Induktion peripherer Toleranz von T-Zellen gegenüber Autoantigenen dienen. Dendritische Zellen findet man auch in entstehenden Plaques rund um neu gebildete Gefäße und andere vulnerable Areale in der Läsion, häufig kolokalisiert mit T-Zellen. Zwei Subtypen der DCs spielen eine wichtige Rolle in der Atherogenese: die konventionellen myeloiden DCs (mDCs) und die plasmazytoiden DCs (pDCs). Diese unterscheiden sich im Hinblick auf ihr Repertoire an PRR: mDCs exprimieren primär TLR-4, werden also durch Bakterien, aber auch Autoantigene wie z. B. oxLDL und HSP-60 aktiviert, während pDCs primär TLR-7/8/9 exprimieren und daher virale RNA und DNA erkennen. pDCs produzieren nach Aktivierung vermehrt IFN- γ , das direkt aber auch indirekt über verstärkte Induktion von Apoptose zu einer Plaquestabilisierung führt. Neben der Antigenpräsentation und konsekutiver Aktivierung naiver T-Zellen führt eben diese vermehrte Produktion von IFN- γ zur weiteren Plaquestabilisierung. Da DCs viele der in die Atherogenese verwickelten Autoantigene erkennen, stellen sie ein interessantes Ziel einer möglichen immunmodulatorischen Therapie der Atherosklerose dar [28–30].

■ Erworbene Abwehr

Auch das adaptive Immunsystem spielt in der Entstehung der Atherosklerose eine bedeutende Rolle. Zirkulierende Antikörper (AK) gegen oxidationsspezifische Epitope (OSE) auf oxLDL und der Nachweis von Immunkomplexen mit oxLDL in der Plaque waren die ersten Hinweise im Menschen. Bereits in den 1980er-Jahren konnten T-Zellen in der menschlichen Plaque nachgewiesen werden. Der Nachweis klonaler T-Zell-expansion in der Plaque spricht weiters für Antigen-spezifische Reaktionen in der Läsion. Eine unterdrückte erworbene Abwehr im Sinne eines schweren kombinierten Immundefekts im Mausmodell konnte diese Annahme stärken. Eine große, noch weitgehend ungelöste Frage betrifft die relevanten Antigene. Kandidaten sind oxLDL, natives LDL, modifizierte oder native Fragmente von ApoB100 und HSP60. Der Verlust der T-Zell-Toleranz gegen körpereigene Proteine, vermutlich ein zentrales Ereignis in der Atherogenese, resultiert möglicherweise aus der starken Aktivierung des angeborenen Immunsystems.

CD4⁺-T-Helfer- (Th-) Zellen differenzieren je nach Stimulus in unterschiedliche Subtypen. Besondere Bedeutung in der Atherogenese kommt den Th-1-Zellen zu. Diese zeichnen sich durch verstärkte Produktion von IFN- γ aus, ein Zytokin das zu verringerter Kollagensynthese, vermehrter Protease-, Chemokin- und Zytokinsekretion sowie inflammatorischer Aktivierung der Gefäßwand führt. Genetische Deletion von IFN- γ führt im Mausmodell zu verringerter Atherosklerose, Behandlung mit IFN- γ hingegen zu verstärkter Atherosklerose. Auch IL-12 und IL-18, zwei weitere typische Th-1-Zytokine, führen zur Progression der Atherosklerose. Die Rolle der Th-2-Zellen, die IL-4, IL-5 und IL-13 sezernieren, ist weniger klar. Im Tiermodell zeigte IL-4 proatherogene Effekte, während IL-5 und IL-13 anti-atherogene Effekte aufwiesen. Auch für IL-33, das in T-Zellen zu einer Th-2-Polarisation führt, gibt es widersprüchliche Daten aus experimentellen Versuchen. Ebenso unklar ist derzeit die Rolle der IL-17-sezernierenden T-Helfer-Zellen, den Th-17-Zellen. Diesem Zelltyp wurden sowohl pro-atherogene, neutrale wie auch anti-atherogene Effekte zugeschrieben. Weitaus klarer definiert ist dagegen die Rolle sogenannter regulatorischer T-Zellen (T_{regs}) als Gegenspieler der Th-1-Zellen. Die protektive Rolle der T_{regs} ist einerseits der Inhibition von Immunantworten zuzuschreiben, andererseits auch der Produktion der anti-atherogenen Zytokine IL-10 und „transforming growth factor- β “ (TGF- β), das als Gegenspieler zum IFN- γ zu einer Plaquestabilisierung führt (Abb. 2).

B-Zellen, die einzigen Zellen des Immunsystems die Antikörper produzieren können, finden sich primär in tertiären lymphoiden Organen der Adventitia atherosklerotisch veränderter Gefäße, weniger in der atherosklerotischen Plaque selbst. Initial wurden B-Zellen als Quelle oxLDL-spezifischer Antikörper atheroprotektive Effekte zugeschrieben. ApoE^{-/-}-Mäuse nach Splenektomie zeigten ein verstärktes Ausmaß an atherosklerotischen Läsionen, während B-Zell-Transfer in diesen Mäusen anti-atherogen wirkte. Überraschenderweise hatte allerdings die Behandlung mit einem B-Zell-zerstörenden Anti-CD20-Antikörper im Mausmodell einen atheroprotektiven Effekt. Dies führte zu einem Überdenken unseres Wissens über B-Zellen in der Atherogenese, neuere Experimente zeichnen ein komplexeres Bild, welches die B-Zell-Heterogenität ins Spiel bringt.

B1-Zellen produzieren als Antwort auf T-Zell-unabhängige Antigene sogenannte natürliche Antikörper des Typs IgM, deren Repertoire aus natürlicher Selektion resultiert. OSE auf oxLDL oder apoptotischen Zellen werden von bis zu einem Drittel aller natürlichen, vermutlich atheroprotektiv wirkenden IgMs erkannt. Interessanterweise wirken viele dieser Antikörper gegen oxidativ veränderte lipide Antikörper, die auch gegen übliche Pathogene wie Pneumokokken gerichtet sind. In der Tat induzierte die Impfung gegen *S. pneumoniae* die Bildung oxLDL-spezifischer IgM-Antikörper, reduzierte hierbei das Ausmaß atherosklerotischer Läsionen und behinderte die Aufnahme von oxLDL durch Makrophagen im Tiermodell. Knockout-Mäuse, die kein IgM sezernieren können, zeigten eine massiv verstärkte Atherosklerose. Beim Menschen zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen zirkulierenden OSE-spezifischen IgM-AK und kardiovaskulären Ereignissen. Die rezente Beschreibung humaner CD20⁺CD27⁺CD43⁺-B-Zellen, welche natürliche IgM-Antikörper sezernieren, stellt das

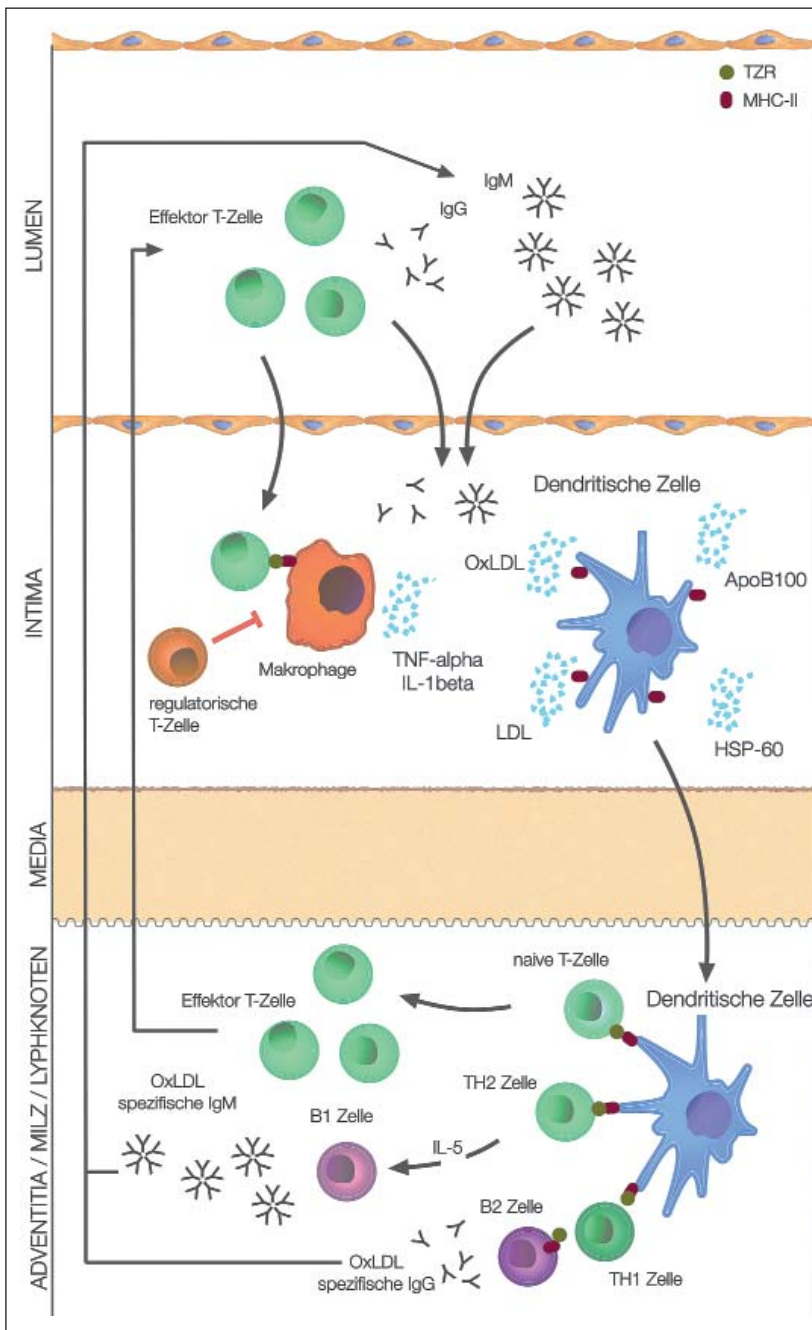


Abbildung 2: Zelluläre Heterogenität innerhalb erworbener Abwehrmechanismen in der Atherosklerose. Dendritische Zellen kommen in der Läsion mit verschiedenen modifizierten oder nicht-modifizierten Auto-Antigenen in Kontakt, wie z. B. HSP60, ApoB100 sowie nativem wie auch oxidativ verändertem LDL. Nach Aufnahme und intrazellulärer Prozessierung wandern die dendritischen Zellen aus der Intima in sekundäres oder tertiäres lymphatisches Gewebe aus, wo sie diese modifizierten Peptide mittels MHC-Rezeptoren an naive T-Zellen präsentieren und damit eine Differenzierung zu T-Effektor-Zellen und eine klonale Expansion auslösen. Diese aktivierten T-Effektor-Zellen können anschließend über die Zirkulation in entstehende atherosklerotische Läsionen einwandern und von Makrophagen und dendritischen Zellen reaktiviert werden. Dies löst eine starke pro-inflammatorische Reaktion von sowohl den Makrophagen als auch den neu eingewanderten T-Effektor-Zellen aus. Rezent konnte außerdem gezeigt werden, dass auch B-Zellen-Subtypen unterschiedliche Rollen in der Atherosklerose zukommen. Aktivierte T-Zellen induzieren im klassischen B-Zell-Subtyp, den B2-Zellen, die Produktion von IgG-Antikörpern gegen Autoantigene, ein Mechanismus der als atherogen gilt. Im Gegensatz dazu produzieren B1-Zellen als Antwort auf Stimulation mit IL-5, einem klassischen Th2-Zytokin, natürliche Antikörper vom Typ IgM, welche als atheroprotektiv gelten. © Stefan Kastl

TZR: T-Zell-Rezeptor; MHC-II: Major Histocompatibility Complex II; oxLDL: oxidativ verändertes Low-Density-Lipoprotein; HSP-60: Hitze-Schock-Protein-60; TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor- α ; IL: Interleukin; TH: T-Helfer-Zelle.

menschliche Äquivalent zur murinen B1a-Zelle dar. Die CD20-Expression dieser Zellen macht sie allerdings zum Ziel monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, welche heute im klinischen Alltag gegen Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

B2-Zellen stellen den konventionellen B-Zell-Subtyp dar, welcher nach Kontakt mit T-Zellen-Antikörper vom Typ IgG herstellt. IgG gegen OSE sind im Menschen und im Versuchstier sowohl in der Zirkulation als auch in der Plaque nachweisbar. IgG-Titer gegen oxLDL zeigen eine positive Korrelation mit dem Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen im Menschen. Diese Korrelation geht nach Korrektur auf diverse Risikofaktoren verloren. Genetische Deletion des „B-cell activating factor receptor“ (BAFF-R) führt zu einer selektiven Reduktion an B2-Zellen, ohne die B1-Subpopulation zu verändern. Diese Mäuse zeigten verringerte atherosklerotische Läsionen,

begleitet durch eine reduzierte Infiltration an Makrophagen und T-Zellen in die Plaque [31–36].

■ Antigene

Der Nachweis klonaler T-Zell-Expansion in atherosklerotischen Läsionen und die Kolokalisation von T-Zellen mit Makrophagen und dendritischen Zellen deuten auf eine lokale Immunantwort in der Plaque hin. Neben bakteriellen und viralen Antigenen wurden vor allem Autoantigene, wie z. B. das körpereigene Stressmolekül HSP60, und natives bzw. oxidativ verändertes LDL als mögliche Auslöser einer Immunantwort betrachtet. HSP60 ist ein stark konserviertes, unter physiologischen Bedingungen ausschließlich intrazellulär vorkommendes Chaperon, das sowohl angeborene als auch erworbene Abwehrmechanismen induzieren kann. Parenterale Impfung mit HSP60 führte zu vermehrten Läsionen, während orale Im-

munisierung im Modellorganismus atheroprotektive Wirkungen aufwies.

LDL und vor allem oxidativ verändertes LDL stellt ein weiteres potenzielles Autoantigen dar. In Patienten zeigen sich sowohl erhöhte IgG- als auch IgM-Titer gegen OSE auf oxLDL, isolierte T-Lymphozyten aus humanen atherosklerotischen Plaques zeigen sich reaktiv gegen oxLDL. Die Aufnahme oxidativ veränderter LDL-Partikel durch dendritische Zellen und Makrophagen dient nicht nur der Entfernung und Degradation dieser Partikel. Nach intrazellulärer Prozessierung werden diese Antigene auch T-Zellen präsentiert. Die Impfung dendritischer Zellen, beladen mit oxLDL, zeigte pro-atherogene Effekte, während mit ApoB100 beladene dendritische Zellen nach Vorbehandlung mit IL-10 atheroprotektive Wirkungen zeigten. Transfers LDL-reaktiver T-Zellen verschlimmerte die Atherosklerose im Mausmodell, während Immunisierung gegen oxLDL-Partikel interessanterweise zu einer Abschwächung der Erkrankung führte. Überraschenderweise zeigten auch die Immunisierung gegen natives LDL sowie native ApoB100-Peptide atheroprotektive Effekte. LDL stellt einen bedeutenden Plasmabestandteil dar, weshalb immunologische Toleranz gegenüber diesem Partikel eine Lebensnotwendigkeit darstellt. Auf dem Konzept der uneingeschränkten Toleranz gegenüber nativem LDL fußte das Konzept, dass oxidative Veränderung dieser Partikel in der Gefäßwand im späteren Leben zur Bildung von Neoantigenen führt. T-Zellen mit Reaktivität gegenüber diesen Neoantigenen konnten sich daher der frühen zentralen Toleranz entziehen. Die oben beschriebenen neueren Daten zeigen allerdings, dass periphere T-Zellen sehr wohl auch native LDL-Partikel und ApoB100 erkennen. Die Tatsache, dass zentrale Toleranz gegen diese Autoantigene offensichtlich nicht vollständig ist, führte zu der Annahme, dass periphere Toleranzmechanismen eine wichtige Rolle spielen müssen. Rezente experimentelle Daten weisen auf eine mögliche tragende Rolle regulatorischer T-Zellen in der peripheren Toleranz gegenüber LDL hin.

Derzeit werden große Anstrengungen unternommen, um diese vielversprechenden experimentellen Daten in die Klinik zu übersetzen. Es konnten mehrere native und oxidativ veränderte Sequenzen in ApoB100 identifiziert werden, die von Autoantikörpern erkannt werden und im Mausmodell atheroprotektive Wirkungen zeigten. Spezielle Aufmerksamkeit wurde Malondialdehyd-modifiziertem ApoB100-p45-Peptid zuteil. Eine Immunisierung mit diesem Peptid führt zur Produktion reaktiver IgG-AK, rekombinante Herstellung dieses IgG und Verabreichung zeigten anti-inflammatorische und anti-atherogene Effekte bei der Maus. Diese Effekte inkludierten sowohl oxLDL-Entfernung als auch Neutralisierung pro-inflammatorischer Effekte gegen oxLDL. Dieser Antikörper wird derzeit in der GLACIER-Studie (Goal of oxidized LDL and ACTivated macrophage Inhibition by Exposure to a Recombinant antibody), einer Phase-II-Studie, untersucht (www.clinicaltrials.gov, NCT01258907).

Mehrere nachfolgende Studien, die atheroprotektive Effekte einer intraperitonealen, mukosalen oder nasalen Immunisierung gegen ApoB100 und andere LDL-Partikel nachweisen konnten, zeigten, dass diese Effekte nicht nur Antikörper-abhängig, sondern vor allem zellulär bedingt sind. In vie-

len dieser Studien zeigte sich eine Generierung oxLDL- oder ApoB100-spezifischer Tregs. In einer Arbeit aus dem Jahre 2010 konnte der T-Zell-Rezeptor ApoB100-autoreaktiver T-Zellen identifiziert und geklont werden. Dies stellt einen Durchbruch in der Erforschung der Rolle des Immunsystems in der Atherogenese dar, denn offensichtlich existiert eine natürlich vorkommende Autoimmunität gegen LDL. Die Entdeckung des LDL-spezifischen T-Zell-Rezeptors impliziert aber auch das Vorhandensein LDL-spezifischer regulatorischer T-Zellen, die unter physiologischen Bedingungen eine Autoreaktivität gegen LDL verhindern können. Immunmodulierende Therapieversuche mit ApoB100-Immunisierung scheinen daher einen interessanten und vielversprechenden neuen Therapieansatz in der Atherosklerose darzustellen [32, 37–40].

■ Limitationen des Mausmodells

Wie kann erklärt werden, dass es nach mehr als zwei Jahrzehnten intensiver Forschung über die Rolle des Immunsystems in der Pathophysiologie der Atherosklerose noch immer nicht geglückt ist, die Erkenntnisse in diesem Bereich von der „Bench“ zur „Bedside“ zu bringen? Die Verwendung von Tiermodellen ist zu einer unersetzbaren Methode in der Erforschung der komplexen Mechanismen verschiedener menschlicher Erkrankungen geworden. Wir dürfen jedoch die Limitationen dieser Modelle nicht aus den Augen verlieren. Die beiden am häufigsten verwendeten Tiermodelle in der Atherosklerose, das ApoE^{-/-}-Mausmodell und das LDL-R^{-/-}-Mausmodell, weisen einige wichtige Einschränkungen auf: Das Mausmodell eignet sich zwar hervorragend zur Untersuchung der Mechanismen, die zur Initiation und Progression der Erkrankung führen, stellt aber keinesfalls ein völliges Ebenbild der menschlichen Erkrankung dar. Atherosklerotische Läsionen im Mausmodell entwickeln so gut wie nie eine Plaqueruptur, welche beim Menschen durch eine konsekutive Thrombusformation im Gefäß zu einer klinisch wichtigen, lebensbedrohlichen Komplikation, wie z. B. einem Myokardinfarkt, führt. Im Mausmodell werden zumeist die Gefäßveränderungen in der Aorta oder der proximalen großen Gefäße untersucht, während beim Menschen die wichtigsten klinischen Komplikationen in kleineren, muskulären Arterien wie den Koronararterien, den Karotiden oder den zerebralen Arterien stattfinden. Diese Gefäße unterscheiden sich in Struktur, Hämodynamik und sogar embryonalem Ursprung der glatten Muskelzellen von den elastischen proximalen Gefäßen, die im Mausmodell untersucht werden. Die proximale LAD, eine Prädisloktionsstelle der menschlichen Atherosklerose, weist auch im gesunden Zustand glatte Muskelzellen in der Intima auf. Die menschlichen Koronargefäße werden primär in der Diastole durchblutet und in der Systole komprimiert, während die Aorta vorwiegend in der Systole durchblutet wird. Um im Mausmodell die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen zu induzieren, benötigt es extrem hohe Cholesterinwerte, welche weit über den Werten liegen, denen wir täglich in der Klinik begegnen.

Solange wir uns allerdings dieser Limitationen und der eingeschränkten Umlegbarkeit auf den Menschen bewusst sind, stellt das Mausmodell dank der Möglichkeit der Genmodifizierung eine enorm wertvolle Ressource für die genaue Erforschung der Mechanismen in der Entstehung der Atherosklerose dar [41–43].

■ „From Bench to Bedside“

Unser Wissen über die Beteiligung des Immunsystems in der Entstehung und Progression der Atherosklerose aus präklinischen Experimenten nimmt von Jahr zu Jahr weiter zu. Die Aufgabe besteht nun darin, dieses Wissen in der klinischen Praxis umzusetzen. Die Implementation von inflammatorischen Biomarkern zur Risikoabschätzung, Behandlungsüberwachung und Therapieentscheidung verspricht großes Potenzial zur Umsetzung in der Praxis. Ein optimaler neuer Biomarker sollte durch Praktikabilität im klinischen Alltag, niedrige Kosten und Reproduzierbarkeit gekennzeichnet sein; vor allem muss er ergänzende prädiktive Information zu existierenden Biomarkern beinhalten. Unter vielen beschriebenen inflammatorischen Biomarkern nimmt das hoch-sensitive C-reaktive Protein (CRP) eine besondere Rolle ein. Dieses akute Phase-Protein zeichnet sich bei Gesunden frei von akuten Infektionen und chronischen inflammatorischen Erkrankungen durch hohe Stabilität, lange Halbwertszeit und fehlende diurnale Variation aus. CRP-Werte sind sowohl in stabilen KHK-Patienten als auch in Patienten nach Myokardinfarkt erhöht und stellen nach Korrektur für traditionelle Risikofaktoren aus der Framingham-Studie einen prädiktiven Marker für Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod dar. Dies gilt für Niedrig-, Mittel- und Hochrisikopatienten, für stabile Patienten und nach Infarkt, sowie für alte, aber auch junge Patienten.

Diese starken epidemiologischen Daten für hsCRP als Prognoseprädiktor warfen die Frage auf, ob hsCRP auch einen Marker zur Therapieüberwachung oder ein eigenes therapeutisches Ziel darstellen könnte. Eine präspezifizierte Analyse der PROVE-IT-TIMI-22-Studie, in der Patienten nach Myokardinfarkt zu Placebo, hochdosierter oder niedrigdosierter Statintherapie randomisiert wurden, zeigt starke Hinweise auf einen dualen Wirkmechanismus oraler Statintherapie. Neben einer Reduktion systemischer LDL-Werte führte die Statintherapie auch zu einer hsCRP-Reduktion. Bei Patienten, bei denen sowohl eine LDL-Reduktion auf < 70 mg/dl als auch eine CRP-Reduktion auf < 2 mg/l erreicht werden konnte, zeigte sich der größte therapeutische Effekt. Diese Ergebnisse konnten in einer *Post-hoc*-Analyse der Aggrastat-to-Zocor-Studie (A to Z study) bestätigt werden. Diese Hypothese wurde anschließend in der JUPITER- („Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“) Studie getestet. Es wurden insgesamt über 17.000 Patienten frei von kardiovaskulärer Erkrankung, LDL-Werten < 130 mg/dl und damit unterhalb der Therapieempfehlungen, aber hsCRP-Werten > 2 mg/dl zu 20 mg Rosuvastatin oder Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt setzte sich aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterieller Revaskularisierung, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina-pectoris-Beschwerden und kardiovaskulärem Tod zusammen. Auf Empfehlung des unabhängigen Gremiums für Datensicherheit wurde die Studie aufgrund einer 44-%igen relativen Risikoreduktion des kombinierten Endpunkts vorzeitig beendet. Myokardinfarkte wurden um 54 % reduziert, Schlaganfälle um 48 %, Revaskularisierungen um 46 % und die Gesamtmortalität um 20 %. Zusammengefasst konnte eine Therapie mit Rosuvastatin in gesunden Probanden mit normalen Cholesterinwerten, aber leicht erhöhten CRP-Wer-

ten, die Rate an kardiovaskulären Ereignissen senken [44–48].

So beeindruckend die Ergebnisse der JUPITER-Studie waren, so kann man daraus trotzdem keinen Rückschluss auf den Mechanismus der Intervention ziehen. Um dieses Problem zu umgehen und die „Inflammations-Hypothese“ weiter am Patienten zu testen, braucht es multinationale, randomisierte, kontrollierte Studien, die bekannte und derzeit mit anderer Indikation eingesetzte anti-inflammatorische Substanzen ohne Wirkung auf Lipidspiegel oder Thrombozytenaggregation auf ihren kardiovaskulären Effekt testen. Derzeit befinden sich zwei große, randomisierte, placebokontrollierte Studien, welche dieser Frage nachgehen sollen, in der Rekrutierungsphase: das „Cardiovascular Inflammation Reduction Trial“ (CIRT) und die „Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study“ (CANTOS).

In ersterer Studie sollen rund 7000 stabile KHK-Patienten nach Myokardinfarkt, die trotz leitliniengemäßer, optimaler, medikamentöser Behandlung inklusive Hochdosis-Statintherapie leicht erhöhte CRP-Werte (hsCRP > 2 mg/l) aufweisen, eingeschlossen werden. Diese Patienten werden 1:1 zu Placebotherapie oder Therapie mit niedrig dosiertem Methotrexat (10 mg/Woche) randomisiert und sollen für 3–4 Jahre nachverfolgt werden. Als primärer Endpunkt wurde ein zusammengesetzter Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod definiert. Niedrigdosis-Methotrexat wird seit vielen Jahren erfolgreich in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt und zeigt ein akzeptables Risikoprofil. In verschiedenen Beobachtungsstudien in Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte eine Assoziation zwischen Methotrexat-Einnahme und reduzierter kardiovaskulärer Mortalität und Ereignisrate gezeigt werden.

In der CANTOS-Studie soll der humane monoklonale IL-1 β -Antikörper Canakinumab in der Therapie stabiler KHK-Patienten getestet werden. Das Studiendesign ist der CIRT-Studie sehr ähnlich; es sollen mehr als 17.000 stabile KHK-Patienten nach Myokardinfarkt, die trotz optimaler medikamentöser Therapie leicht erhöhte CRP-Werte aufweisen, eingeschlossen werden. Die Patienten werden zu Placebotherapie oder einer von 3 unterschiedlichen Dosierungen Canakinumab alle 3 Monate randomisiert. Die Patienten werden für 4 Jahre nachverfolgt, der Endpunkt setzt sich aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod zusammen. Erste Daten aus einer Phase-IIb-Studie, in der Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko zu Placebo oder unterschiedlichen Dosierungen einer monatlich verabreichten Canakinumab-Therapie randomisiert wurden, sind kürzlich erschienen. Die Therapie mit Canakinumab hatte keinen signifikanten Einfluss auf HbA_{1c}, Glukose, Insulin-Werte, HDL oder LDL, allerdings kam es zu einer dosisabhängigen signifikanten Reduktion zirkulierender Spiegel von IL-6 und Fibrinogen. Diese ersten Daten bestätigen Canakinumab als rein anti-inflammatorische Substanz ohne Effekte auf bekannte Risikofaktoren für Atherosklerose und damit als ideale Substanz zur Testung einer potenziellen anti-inflammatorischen kardiovaskulären Therapie [6, 7, 49, 50].

■ Zusammenfassung

Klinische und histopathologische Untersuchungen sowie neue Methoden in der gezielten Genmodifikation im Mausmodell in den vergangenen 2 Jahrzehnten festigten das Konzept der Atherosklerose als chronisch inflammatorische Erkrankung der Gefäßwand, in der sowohl angeborene als auch adaptive Immunmechanismen eine tragende Rolle spielen. Das Immunsystem scheint dabei eine modulierende Rolle zwischen den traditionellen Risikofaktoren und den Veränderungen in der Gefäßwand zu spielen. Bedeutende Limitationen der präklinischen Atherosklerose-Modelle haben die Translation dieser Erkenntnisse in den klinischen Alltag bisher erschwert. Derzeit befinden sich gleich mehrere klinische Studien, die immunmodulatorische Therapien auf ihre kardiovaskuläre Wirkung testen, in der Rekrutierungsphase und viele weitere sind in der Planungsphase. Die kommenden Jahre sollten daher helfen, die Rolle des Immunsystems in der Atherosklerose beim Menschen besser zu verstehen und eventuell erste Therapieansätze einer Immunmodulation als Therapieoption in der Atherosklerose zu etablieren.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Danksagung

Diese Arbeit wurde vom „Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research“ und vom „Verein zur Förderung der Forschung im Bereich Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie“ (ATVB) unterstützt und gefördert.

■ Fragen zum Text

1. Welche der angegebenen Bestandteile des adaptiven Immunsystems werden als pro-atherogen betrachtet?

- a) regulatorische T-Zellen
- b) B1-Zellen
- c) Th1-Zellen
- d) B2-Zellen
- e) natürliche IgM-Antikörper gegen oxLDL

2. Welche der folgenden anti-inflammatorischen Substanzen werden derzeit auf ihr kardiovaskuläres Wirkungsprofil getestet?

- a) Hydrokortison
- b) Canakinumab
- c) Avastin
- d) Methotrexat
- e) Dexamethason

3. Welche der folgenden Autoantigene werden mit der Atherogenese in Verbindung gebracht?

- a) HDL
- b) natives LDL
- c) oxidativ modifiziertes LDL
- d) HSP-60
- e) oxidativ modifiziertes ApoB100

Lösung siehe
Seite 52

Literatur:

1. Sterbefälle 2011. Statistik Austria 2012.
2. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369–377.

3. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 420–5.
4. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 193: 1094–100.

5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
6. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 332–9.
7. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 597–605.
8. Qamar A, Rader DJ. Effect of interleukin 1beta inhibition in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 548–53.
9. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12: 204–12.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–95.
11. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011; 17: 1410–22.
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
13. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
14. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature* 2008; 451: 904–13.
15. Krychtiuk KA, Speidl WS. Mechanismen der Plaque-ruptur. *Jatros Kardiologie & Gefäßmedizin* 2012; 5: 6–9.
16. Demyanets S, Huber K, Wojta J. Inflammation and the cardiovascular system. *European Surgery* 2011; 43: 78–89.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045–51.
18. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129–38.
19. Lundberg AM, Hansson GK. Innate immune signals in atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010; 134: 5–24.
20. Cole JE, Georgiou E, Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 933–46.
21. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010; 116: e74–80.
22. Zawada AM, Rogacev KS, Schirmer SH, Sester M, Böhm M, et al. Monocyte heterogeneity in human cardiovascular disease. *Immunobiology* 2012; 217: 1273–84.
23. Hristov M, Weber C. Differential role of monocyte subsets in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 757–62.
24. Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1419–23.
25. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012; 122: 787–95.
26. Speidl WS, Kastl SP, Huber K, Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 428–40.
27. Haskard DO, Boyle JJ, Mason JC. The role of complement in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 478–82.
28. Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation* 2006; 114: 2482–9.
29. Niessner A, Weyand CM. Dendritic cells in atherosclerotic disease. *Clin Immunol* 2010; 134: 25–32.
30. Van Vre EA, Van Brussel I, Bosmans JM, Vrints CJ, Bult H. Dendritic cells in human atherosclerosis: from circulation to atherosclerotic plaques. *Mediators Inflamm* 2011; 9: 413–6.
31. Lichtman AH, Binder CJ, Tsimikas S, Witztum JL. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *J Clin Invest* 2013; 123: 27–36.
32. Tsiatoulas D, Gruber S, Binder CJ. B-1 cell immunoglobulin directed against oxidation-specific epitopes. *Front Immunol* 2012; 3: 415.
33. Binder CJ. Natural IgM antibodies against oxidation-specific epitopes. *J Clin Immunol* 2010; 30 (Suppl 1): S56–60.
34. Binder CJ. Naturally occurring IgM antibodies to oxidation-specific epitopes. *Adv Exp Med Biol* 2012; 750: 2–13.
35. Binder CJ, Shaw PX, Chang MK, Boullier A, Hartvigsen K, et al. The role of natural antibodies in atherogenesis. *J Lipid Res* 2005; 46: 1353–63.
36. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 348–58.
37. Lutz HU, Binder CJ, Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends Immunol* 2009; 30: 43–51.
38. Grundtman C, Kreutmayer SB, Almanzar G, Wick MC, Wick G. Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 960–8.
39. Nilsson J, Björkbacka H, Fredrikson GN. Apolipoprotein B100 autoimmunity and atherosclerosis – disease mechanisms and therapeutic potential. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 422–8.
40. Nilsson J, Wigren M, Shah PK. Vaccines against atherosclerosis. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12: 311–21.
41. Nussenblatt RB, Bielekova B, Childs R, Krensky A, Strober W, Trinchieri G. National Institutes of Health Center for Human Immunology Conference, September 2009. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1200 (Suppl 1): E1–23.
42. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272: 685–8.
43. Bentzon JF, Falk E. Atherosclerotic lesions in mouse and man: is it the same disease? *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 434–40.
44. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2129–38.
45. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118: 2243–51.
47. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
48. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387–97.
49. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004; 110: 1774–9.
50. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2739–48.

DIE ERSTE RUNDE WAR SCHON SCHWIERIG GENUG.

**ICH WÜRD EINE ZWEITE
RUNDE GERNE VERMEIDEN.**



ATEF000020/Oktober 2013

Wann ist es an der Zeit, die Devices abzuschalten?*

B. Strohmer

Kurzfassung: Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) haben sich als Standardtherapie zur primären und sekundären Prävention des plötzlichen Herztodes für Patienten mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion in breitem Umfang etabliert. Mit zunehmendem Lebensalter bestimmen jedoch häufig relevante Komorbiditäten den klinischen Verlauf, sodass sich dadurch der Überlebensvorteil durch den ICD relativieren kann. Dieser Umstand wirft sowohl ethische als auch rechtliche Fragen auf, vor allem, wenn es um den Gerätewechsel bei Batterieerschöpfung oder um die Deaktivierung der ICD-Funktion in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium geht. Der Informationsstand von Patienten bezüglich der Möglichkeit zur ICD-Deaktivierung bei aussichtsloser Erkrankung hängt in hohem Maße von einer frühzeitigen Aufklärung durch das betreuende Fachpersonal ab, welches aber aus diversen Gründen die aktive Kommunikation zu selten aufgreift. Aufgrund der zunehmenden Komplexität im Management von Rhythmuspatienten werden daher aktuell von den Fachgesellschaften nicht nur Richtlinien

für die Geräteimplantation, sondern auch für die Geräte deaktivierung bei absehbarem Lebensende beziehungsweise Patientenwunsch publiziert. Der folgende Artikel beleuchtet diese Thematik aus unterschiedlichen Gesichtspunkten und soll als Hilfestellung für eine multidisziplinäre Entscheidung im Konsens mit dem Patienten bzw. dessen Angehörigen oder gesetzlichen Vertretern dienen.

Schlüsselwörter: ICD-Deaktivierung, Komorbiditäten, Lebensalter, Herzinsuffizienz, Generatorwechsel, Patientenrechte, Ethik, Richtlinien

Abstract: When is it time to deactivate ICD therapy? Throughout the last decades the life-saving effect of implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy has been established as wide-spread standard therapy for patients with reduced left ventricular function in primary and secondary prevention. However, over time elderly patients may develop a variety of cardiac and non-cardiac comorbidities, which may outweigh the potential improvement in survival achieved

with ICD therapy. This raises legal and ethical questions about deactivating or not replacing ICD generators when the likelihood of meaningful benefit has diminished. Patients with cardiac implantable electronic devices are frequently not informed about the option to refuse generator replacement or device deactivation, as health care professionals are reluctant to educate the patients in this respect for various reasons. Due to the increasing challenges in the management of patients with life-threatening arrhythmias international guidelines have been published not only for circumstances indicating device implantation but also for deactivation of ICDs. The following article provides an overview about this emerging topic and may help to find an appropriate ethical and legal decision for patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. **J Kardiol 2015; 22 (1–2): 16–20.**

Key words: ICD deactivation, comorbidities, elderly patients, chronic heart failure, end of life, generator replacement, ethical and legal aspects, guidelines

■ Einleitung

Es ist unbestritten, dass die moderne Gerätetherapie sowie eine Guidelines-orientierte Umsetzung einen wesentlichen Beitrag zur Senkung der kardialen Mortalität und Morbidität über die vergangenen Jahrzehnte hindurch geleistet hat. Aufgrund diverser lebenserhaltender Technologien erreichen die Patienten nunmehr oft ein späteres Ende ihres Lebens. Dieses kann durch die zugrundeliegende kardiale Erkrankung selbst, durch die Entstehung eines anderen terminalen Leidens oder durch Aggravation einer chronischen Begleiterkrankung bedingt sein. Ein Fünftel aller ICD-Patienten erhalten in den letzten Wochen ihres Lebens repetitive Schocks (Tab. 1), die den Betroffenen unnötige Schmerzen und Stress bereiten und die Angehörigen in dieser kritischen Lebensphase überfordern [1–3]. Obwohl die ICD-Implantationsraten innerhalb der einzelnen Länder beträchtlich variieren, steigt die Versorgung vor allem von Patienten zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr mit überwiegend primärprophylaktischer Indikation.

■ ICD-Therapie im höheren Lebensalter

Trotz einer Vorgeschichte für lebensbedrohliche Arrhythmien kommt bei älteren Patienten die hohe Inzidenz für einen nicht-arrhythmogenen Tod zum Tragen. Diese betagte Patientengruppe ist in den großen Landmarkstudien, bei denen das Durchschnittsalter < 70 Jahren liegt, jedoch unterrepräsentiert. So reduzierte die ICD-Therapie in einer Meta-Analyse der 3 großen sekundärprophylaktischen Studien die Mortalität in der Gruppe der < 75-Jährigen, nicht aber bei älteren Patienten [4]. In MADIT II („The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial“) hingegen zeigte sich für Patienten > 75 Jahren mit primärprophylaktischer Indikation eine ähnliche Mortalitätsreduktion wie für jüngere Patienten [5]. Im MADIT-Trial betrug der absolute Überlebensvorteil für Postmyokardinfarktpatienten mit dem Defibrillator nach einem Follow-up von 20 Monaten 6 %, wohingegen im SCD-HeFT-Trial („Sudden Cardiac Death in Heart Failure“) der absolute Mortalitätsbenefit nach 5 Jahren 7,2 % betrug [6]. In keinem der beiden primärprophylaktischen Trials zeigte sich

* Vorliegender Artikel bringt die Zusammenfassung eines Vortrags, gehalten im Rahmen der ÖKG-Jahrestagung 2013, Sitzung 26: „And now the end is near and so I face the final curtain“

Eingelangt am 15. November 2013, angenommen am 5. März 2014; Pre-Publishing Online am 26. Mai 2014

Aus der Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Korrespondenzadresse: PD Dr. Bernhard Strohmer, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Salzburger Landeskliniken, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: b.strohmer@salk.at

Tabelle 1: Wie häufig sind ICD-Schocks vor dem Tod? Nach [1].

Zeitpunkt des letzten ICD-Schocks vor dem Tod (n = 27)

Wenige Minuten	(8)	30 %
Wenige Stunden	(2)	7 %
Wenige Tage	(10)	37 %
Wenige Wochen	(6)	22 %
Unbekannt	(1)	4 %

allerdings ein Benefit innerhalb des ersten Jahres nach ICD-Implantation.

Problematisch ist darüber hinaus, dass ICD-Kandidaten mit typischen Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Klapperkrankungen oder neurologisch-psychiatrischen Zustandsbildern von den kontrollierten ICD-Studien ausgeschlossen wurden. In einer Untersuchung mit 107 konsekutiven ICD-Patienten > 80 Jahre und 241 Patienten zwischen 60 und 70 Jahren zeigte sich eine mittlere Lebenserwartung von 4,2 Jahren bei den > 80-Jährigen vs. 7 Jahre bei den 60–70-Jährigen ($p < 0,004$) [7]. Eine eingeschränkte Nierenfunktion war dabei der stärkste Prädiktor für ein ungünstiges Outcome in beiden Altersgruppen. Durch Vorliegen von 3 oder mehr nicht-kardialen Komorbiditäten erhöht sich bei den > 75-Jährigen das Mortalitätsrisiko nach Korrektur von Alter, Geschlecht und Herzinsuffizienz bereits um das 3-Fache [8].

■ ICD-Deaktivierung – Eine zunehmende Herausforderung

ICD-Patienten entwickeln gegen Ende des Lebens häufig Arrhythmien, bedingt durch eine terminale Herzinsuffizienz, Hypoxämie, Sepsis oder Elektrolytverschiebungen [9–11]. In diesem Stadium sollte die rechtzeitige ICD-Deaktivierung den physischen und psychischen Schaden, der aus repetitiven Schockabgaben für den terminal kranken Patienten resultiert, neutralisieren. Die internationalen Guidelines betonen in diesem Zusammenhang, dass eine ICD-Therapie nur dann indiziert ist, wenn für den Patienten eine entsprechend gute Lebensqualität gegeben ist und die voraussichtliche Lebenserwartung mehr als ein Jahr beträgt [9, 12]. Die Richtlinien zum Monitoring von sog. „Cardiovascular Implantable Electronic Devices“ (CIEDs) halten fest, dass eine Device-Deaktivierung mit ausgewogenem Respekt vor dem Recht auf Leben, aber auch auf ein würdiges Sterben erfolgen sollte und therapeutische Maßnahmen, die zu Schmerzen, Stress oder Angst führen, limitiert bleiben müssen [10, 11].

Hospitalisierte Patienten mit Herzinsuffizienz sowie reduzierter Linksventrikelfunktion weisen ein durchschnittliches Alter von 75 Jahren und 2 Komorbiditäten auf. Die Ein-Jahres-Mortalität beträgt 30–50 % mit einem 2-fach erhöhten Risiko bei einer gleichzeitigen Einschränkung der Nierenfunktion [13]. Das Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung (COPD) oder einer Demenz verschlechtert die Prognose darüber hinaus. Weniger als ein Zehntel aller Todesfälle ist in dieser polymorbiden Herzinsuffizienz-Population dem plötzlichen arrhythmogenen Herztod zuzuschreiben, wodurch die Limitationen einer grenzenlosen ICD-Gerätetherapie evident werden [14]. Nach 3-maliger Hospitalisation wegen zunehmender Herzinsuffizienz weisen Patienten in der Altersklasse > 70 Jahre eine geschätzte mittlere Überlebenszeit von nur 1,5 Jahren auf, selbst wenn dem Risiko für plötzlichen Herztod präventiv vorbeugt würde [15]. In einer Umfrage unter Herzinsuffizienz-Patienten wird der Überlebensvorteil durch den ICD in primärprophylaktischer Indikation von den befragten 105 Patienten stark überschätzt, was sich auch in der überwiegenden Zurückhaltung für eine optionale Device-Deaktivierung selbst bei „End-stage“-Erkrankung mit chronischer Dyspnoe oder häufigen Schocks widerspiegelt [16]. In einer ande-

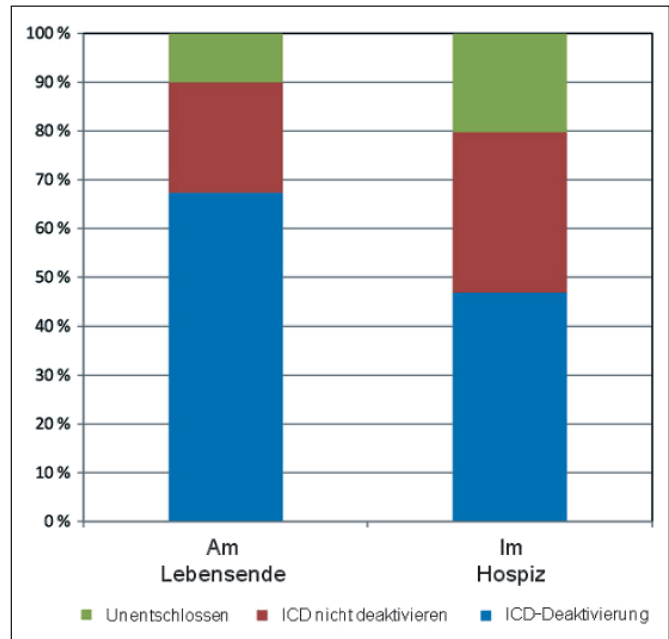


Abbildung 1: „End-of-life“-Entscheidung von ICD-Patienten. Nachdruck aus [17] mit Genehmigung von Elsevier.

ren Telefonumfrage unter 278 Patienten, die durchschnittlich vor 5 Jahren mit einem ICD versorgt wurden und von denen bereits 38 % (im Mittel 4,7) ICD-Schocks erhielten, ergab sich hingegen in der Patientenpräferenz bezüglich ICD-Deaktivierung ein uneinheitlicheres Bild (Abb. 1) [17].

Entsprechend dem Leitsatz des Hippokratischen Eides, keinem Patienten Schaden zuzufügen, trägt der behandelnde Arzt die Verantwortung, den Patienten unter Berücksichtigung der individuellen Lebensperspektive über therapeutische Maßnahmen oder auch das Absetzen derselben zu beraten. So ist zum Beispiel der ICD-Generatortausch im klinischen Alltag zur Routineentscheidung geworden. Im Lichte der limitierten Effizienz der ICD-Therapie bei betagten bzw. multimorbiden Patienten haben die indikationsstellenden Ärzte aber die Pflicht, Nutzen und Risiko eines Generatorwechsels mit dem Patienten und den Angehörigen gemeinsam zu diskutieren.

■ Wer entscheidet über eine ICD-Deaktivierung?

Information und Aufklärung sind ein wichtiger Aspekt im Behandlungsvertrag zwischen Arzt und Patient. Insbesondere gibt es eine ethische und legale Verpflichtung, den Patienten in den Entscheidungsprozess betreffend diagnostische und therapeutische Schritte mit einzubeziehen [18]. Darüber hinaus hat ein Patient das Recht, eine Behandlung jederzeit abzulehnen bzw. eine früher gegebene Einwilligung zurückzuziehen, sofern diese nicht mehr im Einklang mit den gesundheitlichen Zielen des Patienten steht bzw. die Bürde der Behandlung den potenziellen Nutzen übersteigt [19–22]. Der Arzt ist nicht legitimiert, gegen den persönlichen Willen des Patienten zu (be-)handeln, wobei sich dies auch auf nicht selbständig entscheidungsfähige Patienten erstreckt. In diesen Fällen sind der Wille des gesetzlich bestellten Vertreters (Sachwalter), eine Patientenvollmacht bzw. verbindliche Patientenverfügung als Entscheidungsgrundlage anzusehen [20–23].

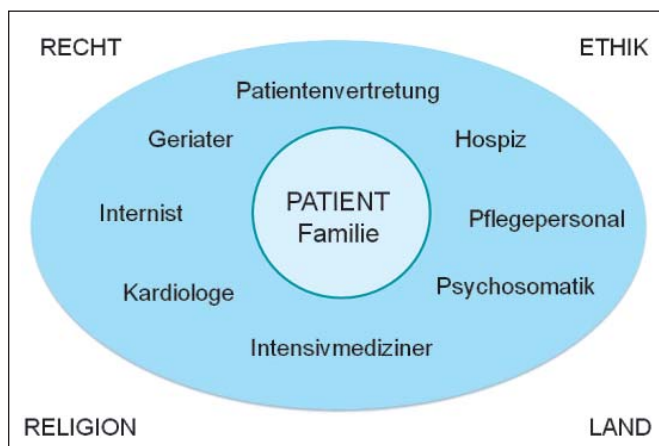


Abbildung 2: ICD-Deaktivierung – Multidisziplinäre Entscheidung. © Bernhard Strohmer

Vor Deaktivierung eines ICDs sind eine Reihe legislativer und ethischer Aspekte zu beachten. Diese sind in Form von Richtlinien durch die großen Fachgesellschaften (Heart Rhythm Society/HRS und European Heart Rhythm Association/EHRA) wie folgt zusammengefasst [10, 11, 24]:

1. Jeder Patient bzw. sein gerichtlich bestellter Vertreter hat das Recht, die ICD-Therapie abzulehnen oder im weiteren Verlauf auch wieder auszusetzen.
2. Wenn ein Patient die Fähigkeit besitzt, die Konsequenzen seiner Entscheidung in voller Tragweite zu verstehen, dann gilt er vor dem Gesetz als entscheidungsfähig.
3. Es gibt keine ethischen oder legalen Unterschiede zwischen Ablehnung einer ICD-Implantation und einer ICD-Deaktivierung bzw. Entscheidung gegen einen ICD-Generatorwechsel.
4. Aus rechtlicher und ethischer Sicht fällt die Umsetzung der ICD-Deaktivierung auf Verlangen des Patienten weder unter die Kategorie des assistierten Suizids noch unter Euthanasie.
5. Ein Arzt, der aufgrund persönlicher Wertvorstellungen mit einer ICD-Deaktivierung in Konflikt steht, kann nicht verpflichtet werden, diese durchzuführen. In diesem Fall muss ein anderer Kollege, der persönlich und fachlich dafür kompetent ist, beigezogen werden.

Der unter Punkt 4 angeführte Gesichtspunkt bedarf einer zusätzlichen Erklärung, da eine ICD-Deaktivierung auch innerhalb der Ärzteschaft oft unterschiedlich gesehen wird. Wenn ein Arzt auf Wunsch des Patienten eine unerwünschte Therapie absetzt, besteht die Absicht des Arztes keinesfalls darin, das Ableben des Patienten zu beschleunigen, sondern die für den Patienten belastende Therapieform aufzuheben. Kommt es zum Beispiel kurz nach Deaktivierung eines ICDs durch Auftreten einer ventrikulären Tachykardie zum Tod des Patienten, so ist dies nicht als assistierter Suizid oder Euthanasie zu klassifizieren, da der Arzt dem ausdrücklichen Wunsch des Patienten folgte und der Tod infolge der kardialen Grunderkrankung und nicht durch die Deaktivierung des ICD-Gerätes eingetreten ist. Jeder Patient hat eine persönliche Präferenz und Wertvorstellung in Bezug auf die Umsetzung von medizinischen Maßnahmen. Bei alten Patienten können sich diese Wertvorstellungen je nach Lebensphase über eine relativ kurze Zeitspanne stark ändern. So kann sich zum Beispiel der Vorteil eines früher implantierten ICDs durch die Progression

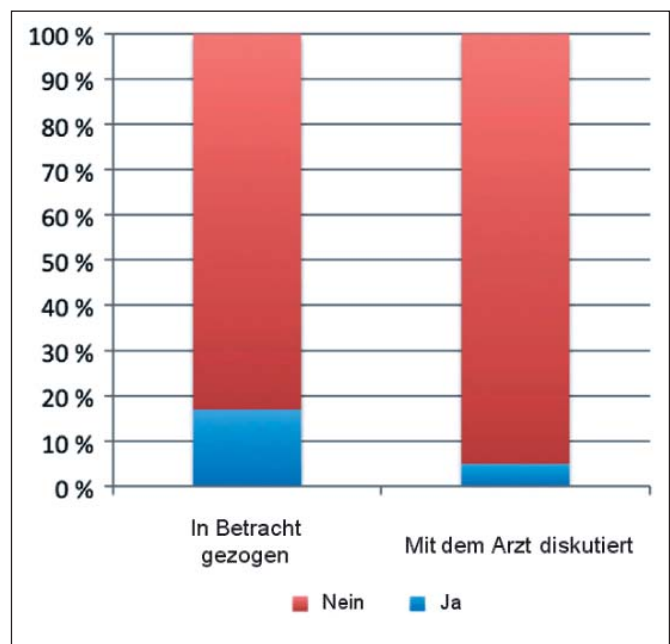


Abbildung 3: ICD-Aktivierung aus Patientensicht. Nachdruck aus [17] mit Genehmigung von Elsevier.

der Grunderkrankung, diverse Komorbiditäten oder ein metastasierendes Malignom relativ rasch relativieren. Die Entscheidung über die ICD-Therapie erfordert zumeist einen multidisziplinären Prozess (Abb. 2), der den Kardiologen, den Hausarzt, die Pflege und das Herzinsuffizienzteam, aber auch den Sozialdienst sowie die Psychosomatik mit einbindet. Gelegentlich verlangen Patienten zur Aufhebung der ICD-Therapie eine operative Entfernung des Gerätes. Dies ist bei länger implantierten Geräten nicht sinnvoll und bei fehlendem Hinweis für Infektion nicht erforderlich, da die Geräte sowohl in ihrer ICD- als auch Schrittmacherfunktion gesondert durch Umprogrammierung deaktiviert werden können. Jeder mündige und entscheidungskompetente Patient hat somit das uneingeschränkte Recht, das Absetzen einer Therapie, nicht aber eine Fehlbehandlung einzufordern.

■ Wer soll den ICD deaktivieren?

Die europäischen und nordamerikanischen Richtlinien fordern, dass ethische Entscheidungsprozesse in den jeweiligen Gesundheitseinrichtungen nach internen Vorgaben in geordneter Weise abgewickelt werden. Die meisten Patienten sind über die prinzipielle Möglichkeit einer Device-Deaktivierung nicht informiert bzw. fordern diese nur selten ein (Abb. 3) [1, 2, 17, 25, 26]. Ärzte wiederum wissen über die Notwendigkeit der Diskussion mit den Patienten Bescheid, kommen dieser aber aus diversen Gründen nur selten nach [2, 26–29]. Die Diskussion muss Aspekte betreffend die Lebensqualität, den funktionellen Status und den Stellenwert des ICDs in der Gegenwart und Zukunft beinhalten [30]. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil Patienten oft eine falsche Vorstellung darüber haben, welche Rolle ein ICD am Ende des Lebens einnimmt [16, 25]. Für die Entscheidungsfindung ist eine für Patienten und Angehörige verständliche Aufklärung und Besprechung im Allgemeinen hilfreich [29]. Nachdem ein wechselseitig akzeptierbarer Versorgungsplan ausgearbeitet wurde, sollte die Deaktivierung durch den primär verantwortlichen

Arzt unter Beiziehung eines weiteren Kollegen, und nicht nur eines Industrierepräsentanten, umgesetzt werden.

■ Dokumentation der ICD-Deaktivierung

Im Anschluss an die Diskussion der ICD-Deaktivierung müssen die Wünsche des entscheidungsfähigen Patienten schriftlich dokumentiert werden (Tab. 2). Entsprechend den Richtlinien der Fachgesellschaften sollte die Deaktivierung wenn möglich durch einen Arzt mit elektrophysiologischer Expertise durchgeführt werden [10, 11, 24]. Im Allgemeinen wird eine Deaktivierung der ICD-Therapien (antitachykarde Stimulation sowie Schockabgaben) unter Beibehaltung der antibradykarden Stimulationsfunktion vorgenommen. Techniker der Gerätehersteller können dabei unterstützend helfen und die Hardware bereitstellen, sollten jedoch eine ICD-Deaktivierung nicht ohne ärztliches Beisein durchführen. Falls in einer terminalen Notsituation (Hospiz) kein entsprechendes Programmiergerät zur Verfügung steht, kann durch Auflage eines Ringmagneten eine Inhibition der schmerzhaften Schockabgaben erzielt werden.

■ Zusammenfassung

Die ICD-Implantationsraten wachsen in den westlichen Industrieländern von Jahr zu Jahr, wobei das durchschnittliche Alter bei ICD-Implantation 65 Jahre beträgt und der Anteil der > 80-Jährigen bereits mehr als 10 % einnimmt. Die ICD-Indikationen sollten in dieser fortgeschrittenen Altersgruppe streng gestellt und in hohem Maße individualisiert werden, da multiple Komorbiditäten den globalen Überlebensvorteil minimieren. In der klinischen Praxis bleibt zu berücksichtigen, dass aktuell nicht nur Richtlinien für die ICD-Indikationen, sondern auch für die ICD-Deaktivierung existieren, welche bereits im Rahmen der Aufklärung für eine ICD-Therapie zur Sprache kommen können. Um den richtigen Zeitpunkt für eine ICD-Deaktivierung festzustellen, ist eine kontinuierliche Betreuung und Evaluation der individuellen Lebensumstände und Komorbiditäten erforderlich. Wenn der potenzielle Vorteil einer ICD-Therapie durch begleitende Erkrankungen oder mangelnde Lebensperspektive aufgehoben wird, sollte die ICD-Deaktivierung diskutiert bzw. Abstand von einem Generatorwechsel genommen werden. Die definitive Entscheidung darf aber ausschließlich durch den mündigen Patienten oder seinen gesetzlich bestellten Vertreter erfolgen. Entsprechend den aktuellen Guidelines kann eine ICD-Deaktivierung bzw. Entscheidung, den ICD-Generatortausch nicht mehr durchzuführen, unter Einhaltung der angeführten Kriterien legal und ethisch bedenkenlos umgesetzt werden. Lei-

der gibt es zu dieser Thematik noch keine allgemein objektifizierbaren Daten aus multinationalen Registern oder Studien, sodass die Entscheidung in hohem Maße individualisiert bleiben muss. Das interdisziplinäre Behandlungsteam ist gefordert, durch eine einfühlsame Diskussion und respektvolle Begleitung des kranken Patienten von Automatismen in der ICD-Versorgung und Nachkontrolle abzuweichen und die individuelle Situation des Patienten sowie dessen Wünsche würdevoll zu berücksichtigen.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche Aussage ist richtig?
 - a) Es wurden bis dato keine Richtlinien über das Aussetzen der ICD-Therapie auf Wunsch des Patienten oder bei absehbarem Lebensende publiziert.
 - b) In der Primärprophylaxe (MADIT II) profitieren Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie in der Altersgruppe > 75 Jahre deutlich weniger als jüngere Patienten.
 - c) Der Überlebensvorteil durch einen ICD wird bei Herzinsuffizienzpatienten durch die Zahl der Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, COPD, Malignom) relativiert.
 - d) Über ein Fünftel aller Todesfälle ist in dieser polymorbiden Herzinsuffizienz-Population dem plötzlichen arrhythmogenen Herztod zuzuschreiben, da diese Patienten in den letzten Wochen vor dem Tode repetitive Schocks erhalten.
- 2) Welches Statement in Bezug auf eine ICD-Deaktivierung ist nicht zutreffend?
 - a) Es gibt keine ethischen oder legalen Unterschiede zwischen Ablehnung einer ICD-Implantation und einer ICD-Deaktivierung.
 - b) Aus rechtlicher und ethischer Sicht fällt die Umsetzung der ICD-Deaktivierung auf Verlangen des Patienten unter die Kategorie des assistierten Suizids.
 - c) Ein Arzt, der aus persönlichen Wertvorstellungen mit einer ICD-Deaktivierung in Konflikt steht, kann nicht verpflichtet werden, diese durchzuführen.
- 3) Wer entscheidet letztlich über eine ICD-Deaktivierung?
 - a) Der Arzt, der die Indikation zur Implantation gestellt hat.
 - b) Die lokale Ethikkommission.
 - c) Der mündige Patient.
 - d) Der Herzinsuffizienzspezialist.
 - e) Ein multidisziplinäres Team.

Lösung siehe
Seite 52

Tabelle 2: Kommunikation und Dokumentation

- Respekt vor Patientenwunsch bei geänderten Umständen
- Diskussion über den individuellen Stellenwert der ICD-Therapie
- Gegebenenfalls Heranziehen einer Patientenverfügung
- Dokumentation, dass Patient/legitimierter Vertreter/Familie über die Konsequenzen der Deaktivierung informiert wurden
- Deaktivierung durch Kardiologen/Elektrophysiologen in Absprache mit den behandelnden Ärzten
- Dokumentation der Geräte-Deaktivierung in der Krankenakte bzw. Informationsweitergabe an Hausarzt/Hospiz

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Goldstein NE, Lampert R, Bradley E, et al. Management of implantable cardioverter defibrillators in end-of-life care. *Ann Intern Med* 2004; 141: 835–8.
2. Mueller PS, Jenkins SM, Bramstedt KA, et al. Deactivating implanted cardiac devices in

terminally ill patients: practices and attitudes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 560–8.

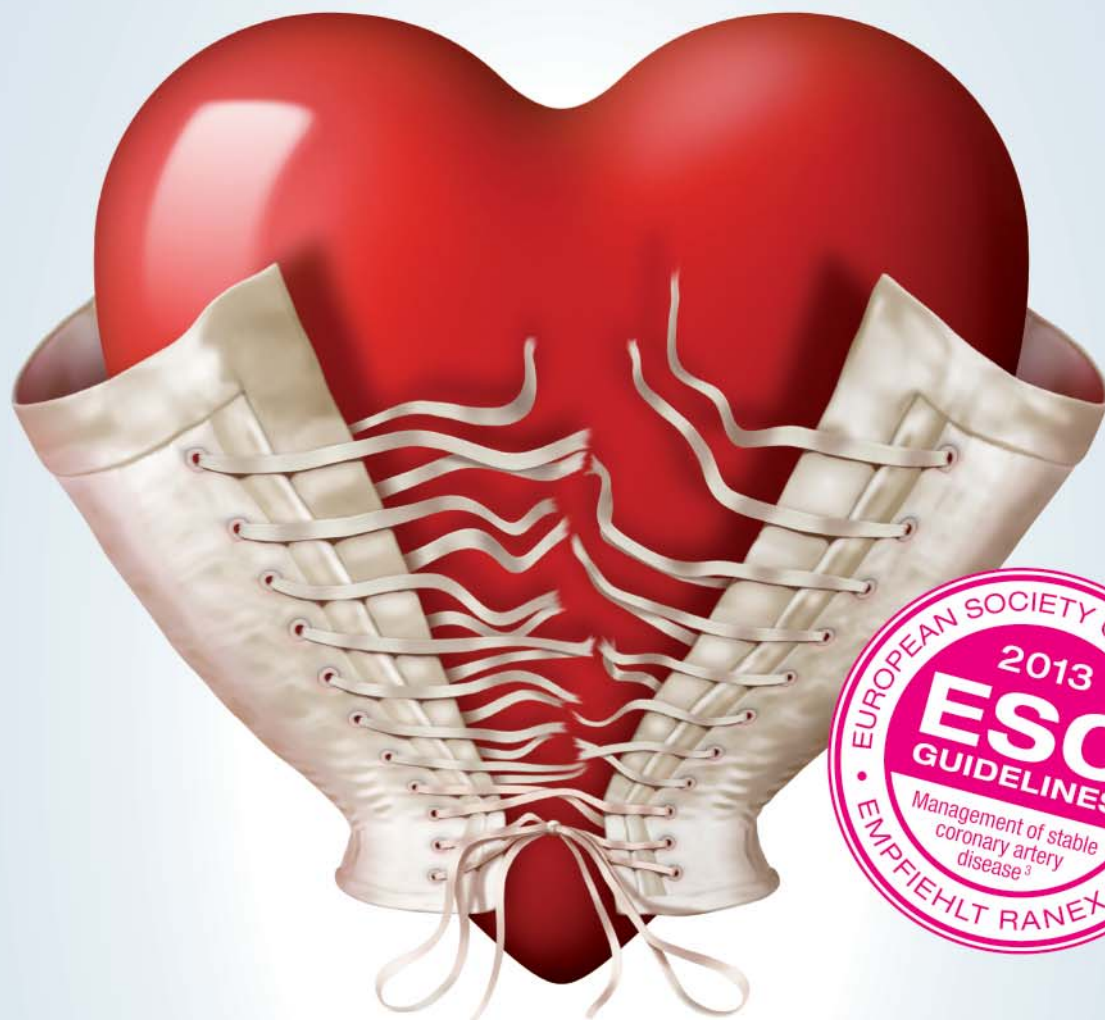
3. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002; 105: 589–94.

4. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, et al. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2007; 28: 1746–9.
5. Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 833–8.
6. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140–50.
7. Koplan BA, Epstein LM, Albert CM, et al. Survival in octogenarians receiving implantable defibrillators. *Am Heart J* 2006; 152: 714–9.
8. Lee DS, Tu JV, Austin PC, et al. Effect of cardiac and noncardiac conditions on survival after defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2408–15.
9. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350–e408.
10. Padeletti L, Amar DO, Boncinelli L, et al. EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Europace* 2010; 12: 1480–9.
11. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, et al. HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). Endorsed by the Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association (a registered branch of the ESC), the American College of Cardiology, the American Heart Association. *Europace* 2008; 10: 707–25.
12. Francis GS, Greenberg BH, Hsu DT, et al. ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant: a report of the ACCF/AHA/ACP Task Force on Clinical Competence and Training. *Circulation* 2010; 122: 644–72.
13. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581–7.
14. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 260–6.
15. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 288–96.
16. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, et al. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010; 16: 106–13.
17. Kirkpatrick JN, Gottlieb M, Sehgal P, et al. Deactivation of implantable cardioverter defibrillators in terminal illness and end of life care. *Am J Cardiol* 2012; 109: 91–4.
18. Kay GN, Bittner GT. Should implantable cardioverter-defibrillators and permanent pacemakers in patients with terminal illness be deactivated?: an ethical distinction. *Circulation* 2009; 2: 336–9.
19. Pellegrino ED. Decisions to withdraw life-sustaining treatment: a moral algorithm. *JAMA* 2000; 283: 1065–7.
20. Quill TE, Barold SS, Sussman BL. Discontinuing an implantable cardioverter defibrillator as a life-sustaining treatment. *Am J Cardiol* 1994; 74: 205–7.
21. Rhymes JA, McCullough LB, Luchi RJ, et al. Withdrawing very low-burden interventions in chronically ill patients. *JAMA* 2000; 283: 1061–3.
22. Wu EB. The ethics of implantable devices. *J Med Ethics* 2007; 33: 532–3.
23. Wiegand DL, Kalowes PG. Withdrawal of cardiac medications and devices. *AACN Adv Crit Care* 2007; 18: 415–25.
24. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, et al. HRS Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1008–26.
25. Goldstein NE, Mehta D, Siddiqui S, et al. 'That's like an act of suicide' patients' attitudes toward deactivation of implantable defibrillators. *J Gen Intern Med* 2008; 23 (Suppl 1): 7–12.
26. Marinksis G, van Erven L. Deactivation of implanted cardioverter-defibrillators at the end of life: results of the EHRA survey. *Europace* 2010; 12: 1176–7.
27. Goldstein N, Bradley E, Zeidman J, et al. Barriers to conversations about deactivation of implantable defibrillators in seriously ill patients: results of a nationwide survey comparing cardiology specialists to primary care physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 371–3.
28. Goldstein NE, Mehta D, Teitelbaum E, et al. 'It's like crossing a bridge' complexities preventing physicians from discussing deactivation of implantable defibrillators at the end of life. *J Gen Intern Med* 2008; 23 (Suppl 1): 2–6.
29. Kapa S, Mueller PS, Hayes DL, et al. Perspectives on withdrawing pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator therapies at end of life: results of a survey of medical and legal professionals and patients. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 981–90.
30. Clark AM, Jaarsma T, Strachan P, et al. Effective communication and ethical consent in decisions related to ICDs. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 694–705.

Fachkurzinformation zum Inset auf der gegenüberliegenden Seite

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. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten: Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:** Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:** Macrogol, Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **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, L1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **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:** 07/2014

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht damit den koronaren Blutfluss und reduziert pektanginöse Beschwerden.²



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2013 (mit Audit bis 2014)

V. Mühlberger¹, L. Kaltenbach², H. Ulmer², O. Pachinger³

im Auftrag der Datenverantwortlichen aller österreichischen Herzkatheterzentren (siehe Anhang)⁴

Kurzfassung: Im internationalen Vergleich für das Jahr 2013 liegt Österreich (A/AUT) mit 6473 diagnostischen Koronarangiographien (CA), 2574 perkutanen Koronaren Interventionen (PCI), 358 elektrophysiologischen Ablationen und 57 transarteriellen Aortenklappenimplantationen (TAVI) bezogen auf eine Million Einwohner im Europäischen Spitzenfeld. Während die Anzahl der TAVI seit der Ersteinführung im Jahr 2007 weiter rapide zunimmt (noch nicht inkludiert sind dabei die zusätzlich rein chirurgischen, transapikalen Implantationen), verzeichneten die Daten für die CA, PCI und elektrophysiologische Ablationen in den vergangenen Jahren einen geringen Anstieg.

Die Raten der Stent- (92 %) und Drug-eluting Stent- (DES-) Implantationen (85 % der Stents) blieben konstant. Eine erhöhte Mortalität von 25,9 % bestätigt sich bei Patienten mit PCI wegen ST-Hebungsinfarkten (STEMI) und konsekutivem Schock, welche hauptverantwortlich für die Gesamtmortalität nach PCI von 0,85 % ist.

Eine 8%ige Steigerung von 2012 auf 2013 verzeichneten sowohl PCI-Fälle mittels nicht-femoraler (meist radialer) Punktion (2012: 23 % vs. 2013: 31 %) als auch akute PCI-Fälle (2012: 19 % vs. 2013: 27 %). Des Weiteren wurden diagnostische Koronarangiographien wesentlich häufiger vom Arm ausgehend punktiert als dies im Jahr 2012 der Fall war (2012: 23 % vs. 2013: 34 %). Es gibt Zentren, welche ausschließlich bzw. nahezu ausschließlich radial punktieren. Im selben Vergleichszeitraum nahmen sowohl die gemeldeten Blutungskomplikationen wie auch seltene Komplikationen wie Apoplex bei Diagnostik nicht ab. Auch Eingriffe wegen In-stent-Restenosen aufgrund von chronischer Hyperplasie waren nicht rückläufig.

Während 2013 die Anwendung ehemaliger Nischenprodukte wie biodegradierbarer Stent/Druckdraht wieder zunahm, verringerte sich die Verwendung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten weiter. Die Zahl der Zentren, welche 2013 ein „Heart Team“ (Zusammenarbeit der interistischen und chirurgischen Kardiologie) implementiert haben, steigerte sich um 140 % (2012: 10 Zentren vs. 2013: 24 Zentren).

Weiterhin besteht das Phänomen, dass wissenschaftliche Erkenntnisse, die ihrerseits als

Klasse-I-Indikationen in den Richtlinien empfohlen werden, mehrere Jahre benötigen, um sich flächendeckend zu etablieren.

Die Daten für 2013 dienten in Linz (21.11.2014) im Rahmen der Herbsttagung der Arbeitsgruppe „Interventionelle Kardiologie“ der „Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft“ (ÖKG) unter anderem als Diskussionsgrundlage. Die Präsentation 2013 ist unter <http://iik.i-med.ac.at> ersicht-lich.

Schlüsselwörter: CA, Kardiologie, Koronarangiographie, PCI, Statistik, Österreich

Abstract: Austrian National CathLab Registry (ANCALAR): Cardiac Catheterization, Coronary Angiography (CA) and PCI in Austria during the Year 2013 (Registry Data with Audit including 2014). Concerning international comparison for the year 2013, Austria (A/AUT) is situated under the top nations with 6.473 Diagnostic Coronary Angiographies (CA), 2.574 Percutaneous Coronary Interventions (PCI), 358 Electrophysiologic Ablations and 57 Transarterial Aortic Valve Implantations (TAVI) per one million inhabitants in Europe. While the number of transarterial aortic valve implantations (TAVI) increases rapidly since its first introduction in 2007 (57 TAVI per one million inhabitants in 2013 not including most of the surgical cases from the transapical route) the data for CA and PCI and electrophysiologic ablations showed a slower increase during the last years.

The rates of stents (92%) and drug-eluting stents (DES)-implantations (85% of stents) remained constant on a high level. A small fluctuation is reflected in the complication data (including 0.85% overall mortality in PCI). An increased mortality is well known especially in patients with so called ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and consecutive shock (25.9% in the year 2013).

An increase of 8% from 2012 to 2013 is shown both in PCI cases using non-femoral (mostly radial) puncture (2012: 23% vs 2013: 31%) as well as in acute PCI cases (2012: 19% vs 2013: 27%). Di-

agnostic coronary cases increased as well (2012: 23 % vs 2013: 34%).

All of them showed a substantial increasing number of radial (non femoral) punctures during 2013. Some centers report a 100% or near to 100% ratio of radial (non femoral) punctures during 2013. At the same time no reduction in bleeding complications, no reduction in stroke complications (on a very low incidence) and no reduction of re-interventions due to chronic in-stent restenosis due to hyperplasia of intima after PCI were reported.

The application of certain special devices increased again in 2013 (biodegradable stents, pressure wire) or further decreased (Glycoprotein IIb/IIIa receptorantagonist). A heart team was established in 24 centers during the year 2013 (n = 10 centers in 2012). Interestingly, not only in Austria, it is still observed that scientific knowledge, recommended as Class I Indications in the guidelines, takes several years to establish itself nationwide.

Our independent, purely academic activity is located in the area of health services research, and has also the option to generate benchmarks for individual centres. Participation in our surveys is voluntary. Since 1992, every year, without interruption 90–100 parameters are applicable. The questionnaire will be optimized and adapted to current conditions. This is done in cooperation with the participating centres. To provide comparability we make only minimal and absolutely most necessary modifications.

The data are collected and summarized at the end of the year by each centre itself. During the year the centres are visited to perform audits and to keep personal contact to them.

The data for 2013 were presented in Linz (November 21st, 2014) at the autumn meeting of the working group “Interventional Cardiology of the Austrian Society of Cardiology” (ÖKG), as a basis for discussion. The presentation will also be placed under the website <http://iik.i-med.ac.at>. **J Kardiologie 2015; 22 (1–2 Online).**

Key words: Austrian National CathLabRegistry, ANCALAR, CA, cardiology, coronary angiography, PCI, statistics, Austria

■ Einleitung

Die 22. jährliche Fortschreibung mit alljährlicher Publikation österreichischer Erhebungen seit dem Jahr 1992 fokussiert auf perkutane koronare Interventionen (PCI), auf diagnostische Koronarangiographien (CA) und auf weitere Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2013. Basierend auf Daten der

Jahre 1992–2012 [1–5] und auf den Ergebnissen anderer Länder – insbesondere der Schweiz (Abb. 1, 2) – entstehen internationale Vergleiche [1–10].

Die „European Society of Cardiology“ (ESC; www.escardio.org) führt diese österreichischen Daten unter dem Namen „Austrian National CathLab Registry (ANCALAR)“ und Teile dieser

Eingelangt und angenommen am 27. November 2014

Aus der ¹Ordination Professor Mühlberger, Innsbruck, dem ²Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie der Medizinischen Universität Innsbruck, der ³Ordination Professor Pachinger, Innsbruck, und der ⁴Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG)

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

Abkürzungen:

Arbeitsgruppe: AG
 Atrial Septal Defect: ASD
 Austrian National CathLab Registry: ANCALAR
 Beschichteter Drug-eluting Stent: DES
 Bioresorbable Vascular Scaffold: BVS
 Bundesinstitut für Qualitätssicherung: BIQS
 Chronische totale Verschlüsse: CTO-PCI
 (Diagnostic) Coronary Angiography: CA
 Diagnostische Koronarangiographien: CA oder KAG
 Drug-eluting Balloon: DEB
 European Society of Cardiology: ESC
 European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions: EAPCI
 Fractional Flow Reserve: FFR
 Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist: GP-Blocker
 Gesundheit Österreich GmbH: GÖG
 Intraaortale Ballonpumpe: IABP
 Intrakoronare Ultraschall Diagnostik: IVUS

Österreichische Kardiologische Gesellschaft: ÖKG
 Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheit: ÖBIG
 Optical Coherence Tomography: OCT
 Percutaneous Coronary Interventions/Perkutane Koronare Intervention: PCI
 Perkutane transluminale septale myokardiale Alkoholablation: früher TASH, dann PTSMA
 Perkutane renale Denervation: PRD
 Persistierender Ductus arteriosus: PDA
 Persistierendes Foramen ovale: PFO
 Schrittmacher: SM
 Transarterielle Aortenklappenimplantationen/Transarterial Aortic Valve Implantations: TAVI
 ST-Hebungsinfarkte: STEMI
 Troponin I: TnI
 Unbeschichteter Bare-metal Stent: BMS
 Ventrikelseptumdefekt: VSD
 Vorhofflimmern: VHF
 year and center: y+c

österreichischen Daten sind in aktuellen europäischen Registern eingearbeitet [11].

■ Methode

Unsere unabhängige, rein akademische Aktivität ist im Bereich der Versorgungsforschung anzusiedeln und verfügt zusätzlich über die Option, Benchmarks für einzelne Zentren zu generieren. Die Teilnahme an unseren Erhebungen ist freiwillig. Seit 1992 werden jährlich ohne Unterbrechung flächendeckend (kein Zentrum fehlt!) zwischen 90 und 100 Parametern erhoben. Der Fragenkatalog wird laufend optimiert und den aktuellen Gegebenheiten angepasst. Dies geschieht in Kooperation mit den teilnehmenden Zentren. Um die Vergleichbarkeit zu gewähren, erfolgen allerdings nur minimalste und absolut notwendigste Modifikationen. Die Daten werden gesammelt und summiert am Jahresende von den einzelnen Zentren übermittelt. Unterjährig erfolgen Audits vor Ort, um auch den persönlichen Kontakt zu pflegen.

Details der Methode sind in den Vorpublikationen ersichtlich [1–5]. Das „data set“ der „Working Group Interventional Cardiology and Coronary Pathophysiology“ (WG 10) bzw. „Working Group Coronary Circulation“ der ESC und (seit August 2006) „European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)“ mit integrierter Instruktion und Beispielen zur Datensammlung (www.kardiologie.insel.ch/2164.html) bildete die Grundlage. Darüber hinaus wird ein österreichspezifischer Fragebogen eingesetzt (<http://iik.i-med.ac.at>) und es gelten integrativ die Anweisungen von „CARDS“ (Cardiology Audit and Registration Data Standards) aus dem Jahr 2005 [12]. Frans Van de Werf befürwortete im *European Heart Journal* 2013 ein CARDS-Update [12, 13]. Im Rahmen der ÖKG-Herbsttagung 2014 in Linz wurde eine Schärfung der Definition der Parameter diskutiert. Österreichische Spezial-

register (z. B. für TAVI oder für STEMI) liefern den Zentren jene Rohdaten, die für die gepoolten Meldungen am Jahresende hilfreich sind.

■ Statistik, Struktur und Audit (Tab. 1)

Das Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie der Medizinischen Universität Innsbruck ist vom Entwurf des Fragebogens bis zur Kommunika-

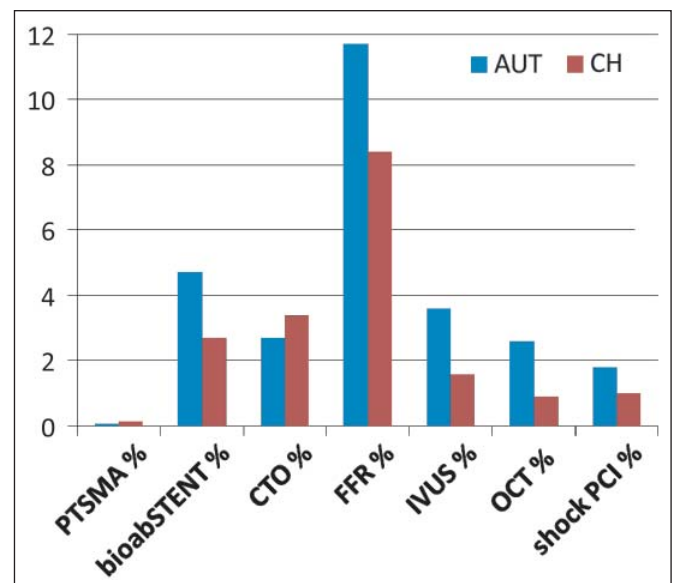


Abbildung 1: Prozentangaben in Bezug auf Gesamt-PCI in der Schweiz (CH; [7, 8]) und in Österreich (AUT) im Jahr 2013 für intrakoronare septale Alkoholablation bei hypertropher Kardiomyopathie (früher TASH, dann PTSMA genannt), „bioresorbable vascular scaffold“ (BVS) = Zunahme in beiden Ländern gegenüber 2012, PCI bei chronischen Verschlüssen (CTO-PCI), intrakoronare Druckmessung („fractional flow reserve“, FFR), intrakoronare Ultraschall Diagnostik (IVUS), „optical coherence tomography“ (OCT) und für Akut-PCI im Infarkt mit kardiogenem Schock. Mit Ausnahme der BVS keine wesentliche Zunahme in beiden Ländern gegenüber 2012.

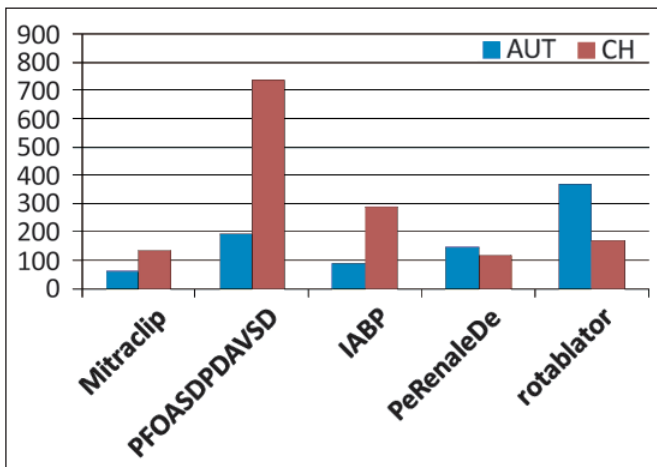


Abbildung 2: Absolutzahlen in der Schweiz (CH; [7, 8]) und in Österreich (AUT) im Jahr 2013 für MitraClip-Implantationen (zuvor EVALVE genannt), für Defektverschlüsse (PFO = persistierendes Foramen ovale, + ASD = atrialer Septumdefekt, + PDA = persistierender Ductus arteriosus, + VSD = Ventrikel-Septum-Defekt), für Eingriffe mit intraaortaler Ballonpumpe (IABP), für die Nierenarterien-Ablation (perkutane renale Denervation – PRD = RND) und für den Rotablator. Mit Ausnahme der „Defektinterventionen“ und der IABP in der Schweiz kein Rückgang in beiden Ländern gegenüber 2012.

Tabelle 1: Herzkatheterstruktur in Österreich (2009–2013). Erweiterter Fragebogen der „Europäischen Gesellschaft für Kardiologie“ (ESC). **Die wesentlichen Unterschiede sind fett gedruckt.** Die Anzahl der aktiven Ärzte kann durch die optionale Mehrfachnennung unter- bzw. überrepräsentiert sein.

Jahre	2009	2010	2011	2012	2013
Zentren (Anzahl n = ..)	38	37	36	34	34
Audit erwünscht	26	26	26	20	21
Audit erfolgt	2	1	2	1	1
Tische	51	50	49	50	50
Internetpräsenz	29	25	25	20	21
Datenbank	37	35	31	34	34
Back-up unter einem Dach	9	9	9	–	–
Back-up in 90 Minuten	37	37	36	–	–
Rufbereitschaft mit anderen	15	14	10	21	22
Rufbereit alleine rund um die Uhr	13	14	15	–	–
Team-Anwesenheit durchgehend	1	3	4	6	7
Strahlenschutz eingehalten	31	36	35	33	33
Anzahl CA-Ärzte	283	267	243	261	272
Anzahl PCI-Ärzte	264	214	214	222	226

tion der Ergebnisse im Internet seit jeher führend mitverantwortlich.

Die Deadline für Rückmeldungen betreffend das Jahr 2013 war der 15.10.2014. Alle Zentren (siehe Anhang) hatten zu diesem Zeitpunkt ihre Daten übermittelt. Ein Zentrum hatte wegen Chefwechsel und Erkrankung des Datenverantwortlichen 2013 nicht die Möglichkeit, die Daten in gewohnter Weise zu präsentieren und musste auf eine Hochrechnung basierend auf den Daten aus dem Jahr 2012 zurückgreifen. Ein weiteres Zentrum hatte ebenfalls wegen Chefwechsels 2013 die Daten nicht in gewohnter Weise präsentiert – hier haben wir mittels Hochrechnung der Daten aus 2012 für 2013 extrapoliert.

Um Vergleichbarkeit mit anderen internationalen Registern zu gewährleisten, erfolgt die traditionelle Auswertemethode

Tabelle 2: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2013). Österreichischer Fragebogen, „Koronare Diagnostik“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013
Diagnostische Angiographien (CA)	52.149	55.138	53.808	53.064	54.566
– Todesfälle CA gesamt	47	67	58	76	61
CA ohne Schock im Infarkt	7409	7286	8199	7969	7769
– Todesfälle CA ohne Schock	13	30	30	29	23
CA mit Schock im Infarkt	494	487	443	520	434
– Todesfälle CA mit Schock	27	24	23	27	25
Myokardinfarkte als Komplikation	12	32	26	31	28
– definiert durch Q-Zacke	1	3	7	9	9
– definiert durch TnI oder CK	11	30	19	24	23
Punktionen vom Arm ausgehend	–	–	9475	12.055	18.441
Reversible neurologische Komplikationen	29	25	33	33	41
Irreversible neurologische Komplikationen	2	5	12	3	13
Punktionsverschlussgeräte	25.845	32.316	29.871	28.811	–
Gefäßkomplikationen	305	339	282	277	309
– mit Operation oder Transfusion	63	83	47	56	41
– mit Thrombininjektion	64	90	68	77	115
Kontrastmittel-Reaktionen	121	100	103	70	70
Linksventrikel-Angiographien	21.888	20.886	19.194	18.163	18.572
Rechtsherz-Katheter	3838	3588	3668	3142	3288

gemäß Richtlinien, also Summenbildung mit entsprechender Prozentangabe, auch im Falle fehlender Einzeldaten. Im Falle inkompletter Rückmeldungen durch ein Zentrum (also mit „blank“) erfolgte zusätzlich eine separate Auswertung nur jener Zentren mit kompletter Meldung (also ohne „blanks“) und mit entsprechender Legende. Statistische Signifikanz wurde traditionell mithilfe von Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Sind Parameter von allen Zentren rückgemeldet worden (keine „blanks“), so sind die Ergebnisse bei den beiden oben beschriebenen Methoden identisch.

Im Jahr 2013 hatten 24 der 34 Zentren (im Vorjahr n = 10 Zentren) ein „Heart Team“ (Zusammenarbeit der internistischen und chirurgischen Kardiologen) implementiert. Während über Jahre die Situation der Herzchirurgie konstant und stabil geblieben war (n = 9 Zentren), wurde 2014 über die Schließung eines Herzchirurgischen Zentrums diskutiert. Im Jahr 2013 wurden Herzkatheter-Labore weder geschlossen noch neu eröffnet. Im Jahr 2013 waren demnach wie 2012 somit n = 34 Zentren aktiv, alle 34 Zentren führten 2012 und 2013 sowohl Koronarangiographien als auch PCI durch (Tab. 1).

In den Jahren 2004–2014 fanden mit dem Ziel, die Datenqualität zu sichern, in 39 der dzt. 34 österreichischen Labore insgesamt 42 Monitorvisiten statt (siehe Anhang). Im Oktober 2014 wurde das Katheterlabor im Kardinal Schwarzenberg'schen Krankenhaus in Schwarzach/St.Veit visitiert (siehe Anhang).

Die Daten wurden im Rahmen der alljährlichen Herbsttagung der Arbeitsgruppe für Interventionelle Kardiologie der ÖKG am 21.11.2014 in Linz präsentiert und das Manuskript den Zentren zur Korrektur zur Verfügung gestellt.

Tabelle 3: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2013). Österreichischer Fragebogen, „Diagnostik und Elektrophysiologie“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013
Myokardbiopsien	420	244	265	180	226
Diagnostische Elektrophysiologie	2612	2821	2879	3087	3185
Ablationen	2206	2553	2787	3098	3019
– Ablation bei Vorhofflimmern (erstmalig abgefragt)	–	–	–	–	142
– Ablation bei ventrikulärer Rhythmusstörung (erstmalig abgefragt für das Jahr 2013)	–	–	–	–	4
Device-Implantationen	1567	1889	1715	2109	2198
NOGA-Mapping	50	43	–	–	–

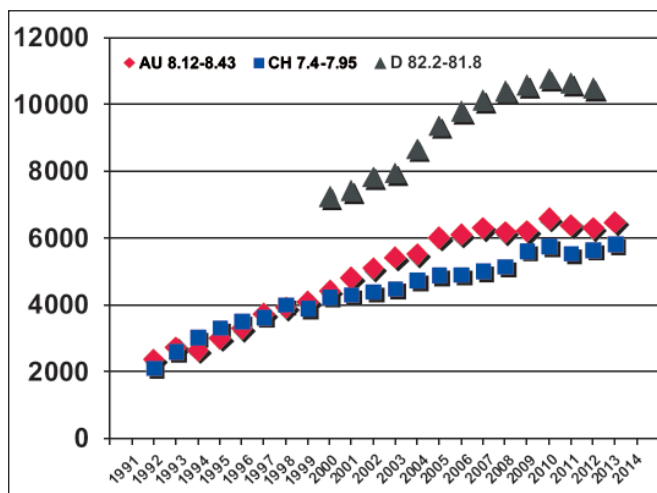


Abbildung 3: Anzahl der diagnostischen Angiographien (CA) pro Mill. Einwohner (EW) in Österreich (AT; 8,12 Mill. EW 2005 und 8,4 Mill. EW bis 2013), in der Schweiz [7, 8] (CH; 7,4 Mill. EW) 1992–2013, in Deutschland [9, 10] (D; 81,8 Mill. EW) 2000–2012.

■ Ergebnisse und Diskussion

Alle koronaren und myokardialen Eingriffe (Tab. 2, 3; Abb. 3–5)

Im Jahr 2013 wurden in Österreich 54.566 diagnostische Koronarangiographien (CA) und 21.698 perkutane koronare Interventionen (PCI) durchgeführt (Abb. 3, 4). In den Jahren 2013/2014 leisteten 5/5 Zentren < 400 CA pro Jahr und 6/7 Zentren < 200 PCI pro Jahr (Abb. 5).

Im direkten Vergleich mit unseren Nachbarn (Abb. 4) ist die Schweiz 2013 mit 2771 PCI pro Million Einwohner gegenüber Österreich mit 2574 PCI pro Million Einwohner auf der Überholspur [7, 8], die Schweiz hält 2013 weiterhin unter Steigerung der Absolutzahlen das höhere Verhältnis PCI/CA von 47,6 % (Österreich: 39,8 % therapeutischer Ausbeute).

In allen Bundesländern Deutschlands [9, 10] bestanden 2010 höhere CA- und PCI-Leistungszahlen (Abb. 3, 4) als in Österreich. Seit dem Jahr 2011 liegen keine entsprechenden Zahlen aus Deutschland mehr vor, lediglich Hochrechnungen [9, 10]. Daraus geht mit $n = 10.634$ CA pro Million Einwohner im Jahr 2011 erstmals und mit $n = 10.485$ CA pro Million Einwohner im Jahr 2012 eine Abnahme dieser Zahlen hervor. Gleichzeitig meldet diese Publikation mit $n = 4122$ PCI pro Million Einwohner eine neuerliche Steigerung gegenüber

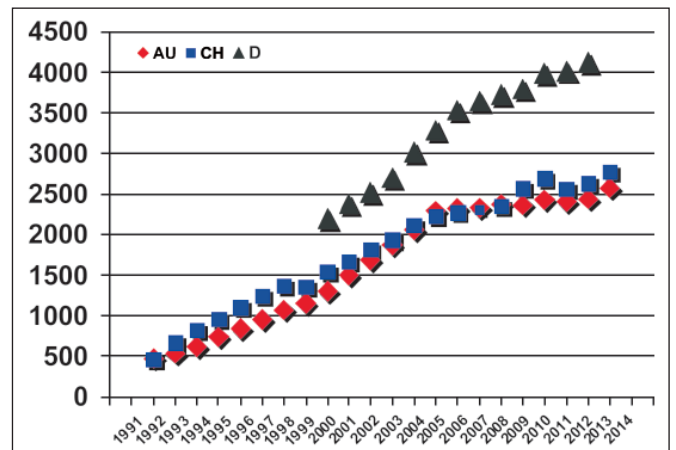


Abbildung 4: Anzahl der perkutanen koronaren Interventionen (PCI) pro Mill. Einwohner (EW) in Österreich (AT; 8,12 Mill. EW 2005 und 8,4 Mill. EW bis 2013), in der Schweiz [7, 8] (CH; 7,4 Mill. EW) 1992–2013, in Deutschland [9, 10] (D; 81,8 Mill. EW) 2000–2012.

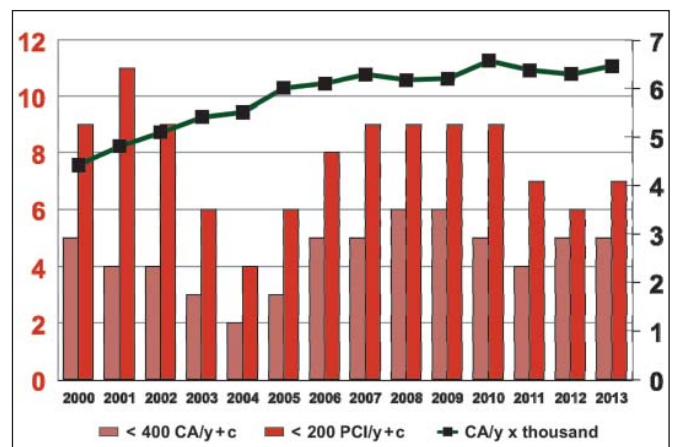


Abbildung 5: Anzahl von Zentren, welche < 400 diagnostische Eingriffe pro Jahr (< 400 CA/y+c), < 200 PCI pro Jahr (< 200 PCI/y+c) durchführen in Relation zur Entwicklung der Anzahl diagnostischer Eingriffe pro Jahr und pro 1000 Einwohner (CA/y $\times$ 1000) in Österreich 2000–2013.

dem Vorjahr und dementsprechend ein Verhältnis PCI/CA von 37,8 % im Jahr 2011 und 39,3 % im Jahr 2012 [9, 10]. In einer Pressekonferenz in Berlin im Jänner 2014 wurden für 2013 $n = 337.000$ PCI (+ 2,7 % gegen 2012) publiziert [Christian Hamm, pers. Mitteilung].

Akute koronare Eingriffe (Tab. 2–7; Abb. 6)

In den Jahren 2003–2012 meldeten in Österreich 18 bis maximal 27 Zentren die erstrebenswerte Zahl von mehr als 36 interventionellen Eingriffen pro Zentrum und Jahr wegen gesichertem STEMI (ST-Hebungsinfarkt). Die bisherige Bestquote war 2012 erreicht worden, 2013 meldeten $n = 23$ Zentren ein Übersteigen dieser Quote (Abb. 6).

Während die Anzahl der akuten PCI-Fälle zwischen 2008 und 2013 zwischen einem Anteil von 32,9 % und 34,2 % aller PCI gering schwankte und somit absolut auf den bisherigen Höchstwert von 7148 Fällen im Jahr 2013 anstieg (Tab. 6), ist der darin enthaltene Anteil der STEMI-PCI im gleichen Zeitraum von 55,0 % der akuten PCI auf 49,6 % gesunken. Es werden also mehr PCI unter dem Titel „akut“ durchgeführt, obwohl der darin enthaltene Anteil der STEMI-PCI sinkt (Tab. 6).

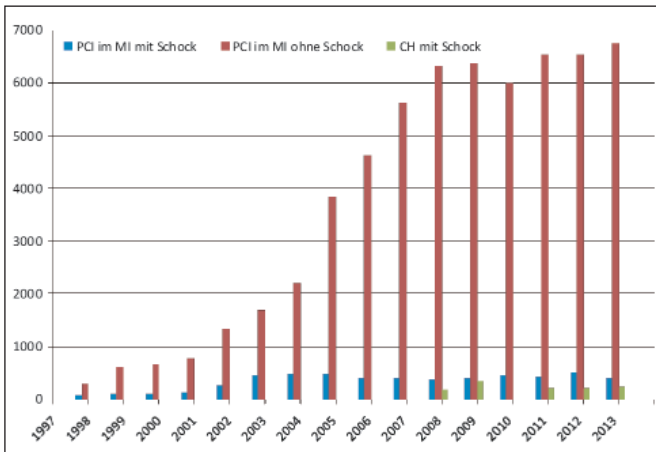


Abbildung 6: Anzahl akuter PCI wegen Myokardinfarkt (PCI im MI) mit und ohne Schock in Österreich 1998–2013 und Anzahl akuter PCI wegen Myokardinfarkt mit Schock in der Schweiz [7, 8] (CH 2008–2013).

Tabelle 4: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2013). Österreichischer Fragebogen: „Nicht-akute PCI“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013
Nicht-akute PCI (PTCA)	13.073	13.828	13.349	13.517	14.550
– Todesfälle PCI nicht-akut gesamt	29	27	36	14	15
Myokardinfarkte als Komplikation	187	150	102	83	78
– definiert durch Q-Zacke	34	17	7	22	11
– definiert durch TN oder CK	146	125	56	58	66
Punktionen vom Arm ausgehend	n.a.	n.a.	2474	3084	4260
Reversible neurologische Komplikationen	15	16	17	19	14
Irreversible neurologische Komplikationen	3	6	7	4	4
Punktionsverschlussgeräte	9118	10318	9350	8735	–
Periphere Gefäßkomplikationen	230	159	122	110	123
– mit Operation/Transfusion	49	31	20	17	32
– mit Thrombininjektion	38	32	45	24	32
Kontrastmittel-Reaktionen	49	48	23	27	29

Tabelle 5: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2013). Österreichischer Fragebogen: „Akut-PCI im Myokardinfarkt“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

Akut-PCI im Myokardinfarkt	2009	2010	2011	2012	2013
Akut-PCI	6783	6466	6946	7026	7148
– Todesfälle PCI akut gesamt	169	160	126	156	170
PCI im Infarkt ohne Schock	6380	6006	6539	6537	6754
– Todesfälle	75	44	57	51	68
PCI im Infarkt mit Schock	403	460	407	489	394
– Todesfälle	94	116	69	96	102
Punktionen vom Arm ausgehend	–	–	1091	1319	1912
Reversible neurologische Komplikationen	7	12	11	10	7
Irreversible neurologische Komplikationen	4	8	7	2	1
Punktionsverschlussgeräte	3741	3962	3661	3508	–
Periphere Gefäßkomplikationen	84	82	68	90	67
– mit Operation/Transfusion	26	28	19	19	17
– mit Thrombininjektion	18	18	16	25	13

Tabelle 6: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2013). PCI-Originalfragebogen der „European Society of Cardiology“ (ESC) „Koronare Interventionen“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013
Gesamt-PCI	19.856	20.294	20.295	20.543	21.698
Bifurkations-PCI	–	912	830	989	1081
Mehrfäß-PCI in einer Sitzung	3096	2825	2749	3231	3094
PCI im Infarkt	6783	6466	6946	7026	7148
– PCI im STEMI	3440	3354	3306	3476	3546
Ad hoc (= einzeitig)	16.826	15.788	15.681	17.559	16.085
Punktion am Arm	2603	3434	3565	4727	6664
Punktionsverschlussgeräte	13.775	14.870	13.011	13.466	–
Myokardinfarkte danach	187	150	104	82	78
iatrogene Hauptstammdissektion	10	16	19	18	16
Notfall-OP	11	23	16	19	17
PCI-Mortalität	198	187	162	170	185
Notfall-OP-Mortalität	4	6	1	1	1
Stents	17.753	18.561	18.427	18.577	19.995
Medikamentenabgebende Stents (DES)	12.221	13.847	14.166	15.778	17.010
Medikamentenfreisetzender Ballon	253	370	757	723	847
Biodegradierbarer Stent	–	–	–	113	1019
Hauptstammstents	348	398	374	402	452
Multiple Stents	5510	5522	4911	5360	5668
PCI wegen Instent-Restenose	996	849	921	687	801
– PCI wegen chron. Hyperplasie*	659	586	566	329	505
– PCI wegen Stentthrombose*	98	105	74	82	102

* bei Auswertung nur der meldenden Zentren = kein wesentlicher Rückgang

Nach wie vor ist die Lebensrettung für Patienten im Schock als Folge eines Herzinfarktes mithilfe der PCI eine der besten medizinischen Hilfen, die wir anbieten können. Zahl und Art der Eingriffe (Abb. 6: Österreich/Schweiz) sind offensichtlich auch international auf hohem Niveau stabilisiert. Eingriffe mit intraaortaler Ballonpumpe sind in den Jahren von 2011–2013 von $n = 147$ auf $n = 87$ in Österreich gesunken. Hier macht die Schweiz (Abb. 2) mit $n = 429/287$ Fällen intraaortaler Ballonpumpen im Jahr 2012/2013 auf höherem Niveau mit [7, 8].

Im Rahmen der PCI akuter und noch häufiger subakuter Myokardinfarkte kann intrakoronares Thrombenwachstum den Einsatz von mechanischen PCI-Gerinnsel-Entfernern („catheter thrombectomy“ oder „clot catcher“; Tab. 7) erfordern. Von 2011–2013 ist die Zahl mit $n = 1896$ auf $n = 1799$ rückläufig, möglicherweise auch hier aufgrund der internationalen Studienlage [14].

Komplikationen inklusive Mortalität (Tab. 2–6)

Die (gemeldete – inkl. „blanks“) Gesamt-PCI-Mortalität war 2009–2013 konstant und betrug im Jahr 2012 0,83 % und 0,85 % im Jahr 2013. Diese Gesamt-PCI-Mortalität 2013 von 0,85 % setzt sich zusammen aus Mortalität für nicht-akute PCIs von 0,10 % (15/14.550; Tab. 4) und jener für Akut-PCIs von 2,4 % (170/7148), wobei nach Akut-PCI im Infarkt mit kardiogenem Schock (102/394 = 25,9 %) naturgemäß die wesentlich höhere Mortalität besteht als nach Akut-PCI im Infarkt ohne Schock (68/6754 = 1,0 %; Tab. 5).

Die (inkludierte) Mortalität infolge notfallmäßiger Operationen in Österreich nach PCI-Komplikation 2013 traf wiederum einen der 17 akut operierten Patienten (es wurden 17 von 21.698 PCI-Fällen 2013 akut, notfallmäßig operiert, entsprechend ein Fall pro 1276 PCI). Internationale Zahlen früherer Jahre sprechen bei elektiver PCI von einer Notfall-OP-Rate von 1 pro 300 PCI und einer konsekutiven Mortalität von 10–15 % und von einer Notfall-OP-Rate von 0–1 % (Mittelwert 0,31 %) bei STEMI-PCI.

In den Jahren 2010/2011/2012/2013 verstarben in Österreich 67/58/76/61 Patienten (0,12 %/0,11 %/0,14 %/ 0,11 %) nach diagnostischer Koronarangiographie (Tab. 2; gepoolte Auswertung), die Rückmelderate war lückenhaft, aber verbesserte sich. Es sind jene Fälle inkludiert, die bei Interventionen im akuten Infarkt noch vor der akuten PCI, aber während oder unmittelbar nach der diagnostischen Angiographie versterben. Hier ist die Rückmelderate höher: Die Mortalität nach diagnostischer Koronarangiographie noch vor geplanter PCI im Akutfall setzt sich aus Mortalität für diagnostische Koronarangiographie noch vor geplanter PCI im Infarkt mit kardiogenem Schock von 25/434, wo die wesentlich höhere Mortalität besteht, zusammen, und nach diagnostischer Koronarangiographie noch vor geplanter PCI im Infarkt ohne Schock von 23/7769 (Tab. 2; gepoolte Auswertung). Nach diagnostischer Koronarangiographie im Jahr 2012 verstarben in Österreich demnach 13 Patienten (0,028 %; im Vorjahr 0,045 %), ohne dass vorher eine akute Situation vorgelegen wäre (Tab. 2; gepoolte Auswertung).

Erwähnenswert ist die Anzahl von gemeldeten irreversiblen neurologischen Komplikationen (in Relation zu den Vorjahren 2008–2012; Tab. 2, 4, 5) im Jahr 2013 in der Folge einer diagnostischen Koronarangiographie (n = 13; Vorjahre n = 2–12), einer nicht-akuten PCI (n = 4; Vorjahre n = 2–7) oder einer akuten PCI (n = 1; Vorjahre n = 2–8).

Der Anteil von schweren (also mittels OP und/oder Transfusion behandlungsbedürftigen) Blutungen bezogen auf die Gesamtzahl gemeldeter Blutungen in den Jahren 2010/2011/2012/2013 betrug bei diagnostischer Koronarangiographie 24,5 %/16,7 %/20,2 %/13,3 %, bei nicht-akuter PCI 19,5 %/16,4 %/15,5 %/26,0 %, respektive bei akuter PCI 34,2 %/27,9 %/21,1 %/25,4 %. Diese Form der Komplikationsauswertung zeigt, wie in den vergangenen Jahren, so auch 2013, weiterhin höhere Raten schwerer Blutungen bei und nach PCI als nach Diagnostik (Tab. 2, 4, 5; gezielte Auswertung nur der diesbezüglich meldenden Zentren). Eine verbesserte Blutungssituation nach akuten Eingriffen infolge Zunahme radialer Punktionen auch im Akutfall (siehe unten) zeigte sich hier von 2012–2013 nicht. Wegen der Blutungskomplikationen einerseits und der Stentthrombose andererseits wird an Verbesserungen der Therapie im Zusammenhang mit der dualen Plättchenhemmung gearbeitet [15]. Einige Patienten profitieren sogar von länger andauernder dualer Plättchenhemmung [16].

Stents (Tab. 2, 6; Abb. 7)

Das Verhältnis Stent pro PCI ist über die Jahre 2005–2013 in Österreich wie in anderen Ländern sehr konstant geblieben, insgesamt wurden in Österreich 2010/2011/2012/2013 bei 18.561/18.427/18.577/19.995 Fällen (91,5 %/91,0 %/

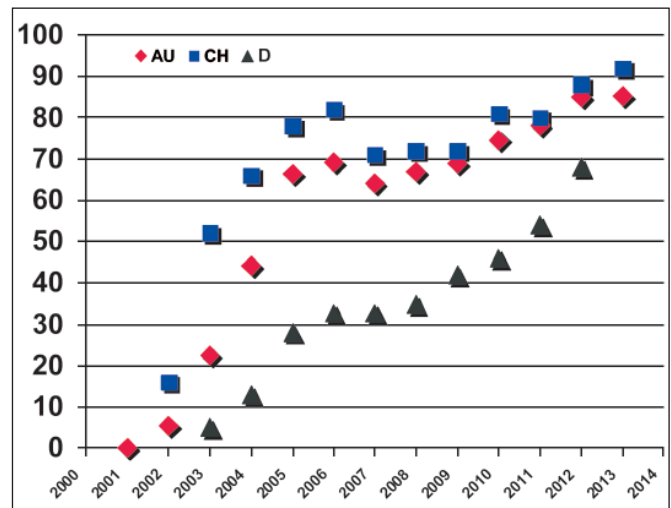


Abbildung 7: Prozentanteil der perkutanen koronaren Interventionen (PCI) mit DES bezogen auf die Anzahl der Stentfälle (DES/Stent %) in Österreich (AT; 2002–2013), in der Schweiz [7, 8] (CH; 2002–2013), in Deutschland [7, 8] (D; 2003–2012).

90,4 %/92,2 % der PCI-Fälle) Stents implantiert. Es haben zuvor über die Jahre divergierende Prozentsätze im Verhältnis unbeschichteter (BMS) zu beschichteten Stents (DES) (ausgedrückt als Anteil DES pro Stent) ein gemeinsames österreichisches und schweizerisches Plateau erreicht (Tab. 6; Abb. 7).

Drug-eluting Stents (DES) haben 2010/2011/2012/2013 einen Anteil von 74,6 %/78,0 %/84,9 %/85,1 % aller Stentfälle seit 2006 (damals 69,2 %) in Österreich und in der Schweiz (damals 71 %, jetzt 92 %) erreicht. Nach wie vor ist die Streuung in der Anwendungsrate zwischen den einzelnen österreichischen Zentren seit 2006 sehr groß. In Österreich steigt die untere Grenze der Anwendungsrate allgemein und übertraf bis inklusive 2010 die deutschen Durchschnittswerte [9, 10]. Die deutschen Durchschnittswerte stiegen erst zuletzt von 35 % im Jahr 2008 auf 68 % im Jahr 2012 rapide an (Tab. 6; Abb. 7). Die Zunahme der Anzahl „biodegradierbarer Stents“ wird im Kapitel über Innovationen behandelt.

Re-Eingriffe (REDOs) wegen chronischer Hyperplasie oder wegen chronischer Stentthrombose (Tab. 6; Abb. 8, 9)

Abbildung 8 zeigt in einer spezifischen statistischen Analyse seit 2003 „Jahr für Jahr“ den Prozentanteil der Eingriffe wegen Restenose (nur Zentren mit REDO-Meldung, also exklusive „blank“, bezogen auf die Gesamt-Stent-Fälle = REDO/Stent %). Gegenübergestellt ist der zunehmende Prozentanteil von Drug-eluting Stentfällen bezogen auf die Gesamt-Stentfälle (DES/Stent %) in den Jahren 2003–2013. Im Jahr 2002 wurden REDO-Fälle (leider) noch nicht abgefragt. Die Zunahme des Anteils der DES erfolgte in den Jahren 2002–2005 von damals 5,4 auf 66,4 %. Im gleichen Zeitraum betrug in jenen Zentren, die diesbezüglich Aufzeichnungen führten, die Restenoserate 6,6 %; 7,4 % und 6,8 % in den Jahren 2003, 2004 und 2005. Im Jahr 2013 melden jene Zentren, die diesbezüglich Aufzeichnungen führen, eine Restenoserate von 5,1 % bei einer DES-Rate von 85,1 %. Bei dieser Form der Auswertung sieht man nur geringe Änderungen der Werte für Eingriffe wegen Restenose in den vergangenen Jahren (siehe auch Tab. 6) – also nur ein marginaler Rückgang der Restenoserate während der Zeit der DES-Zunahme in der „real world“.

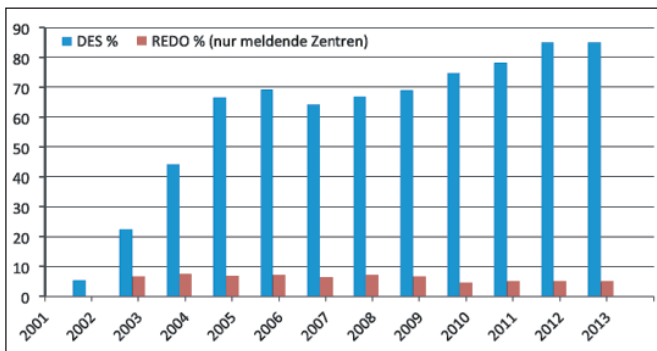


Abbildung 8: Prozentanteil von Drug-eluting Stentfällen bezogen auf die Gesamt-Stentfälle (DES/Stent %) und Prozentanteil der Eingriffe wegen Restenose (nur Zentren mit REDO-Meldung, also ohne „blank“) bezogen auf die Gesamt-Stentfälle (REDO/Stent %) in Österreich in den Jahren 2003–2013. Im Jahr 2002 wurden die REDO-Fälle noch nicht abgefragt.

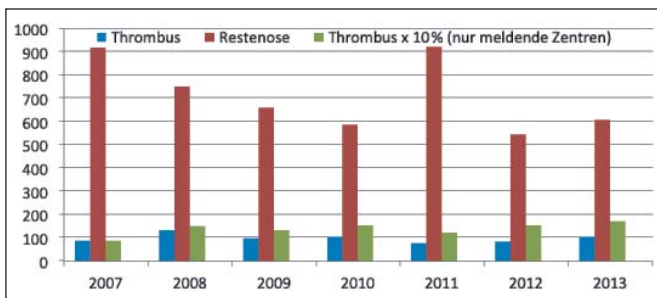


Abbildung 9: Anzahl von Eingriffen wegen chronischer Restenose (n = alle Meldungen) und Anzahl (n) und Prozentanteil von ursächlichen Thromben (Thrombus $\times 10$ %; nur Zentren mit Meldung, also ohne „blank“) bezogen auf die Gesamt-REDO-Fälle (nur Zentren mit „Thrombusmeldung“) in Österreich in den Jahren 2007–2013.

Die Definition der chronischen Restenose, der chronischen Thrombose und der daraus folgenden Indikation zum REDO waren jedem Zentrum nach eigener Erfahrung freigestellt. Naturgemäß finden jene Zentren die nach Restenosen suchen, diesbezüglich einen höheren Prozentsatz. Dargestellt sind die (gemeldeten) Absolutzahlen aller Zentren in den vergangenen 5 Jahren (siehe auch Tab. 6).

Falls wegen einer chronischen Restenose ein neuerlicher Eingriff notwendig war, meldeten im Jahr 2012/2013 n = 24/25 Zentren in n = 82/102 Fällen einen (oder keinen) Thrombus im Stent als Ursache. Diese (meldenden) Zentren beobachteten insgesamt n = 543/607 Restenosen, also betrug der Anteil thrombotischer Ursachen in diesen Zentren 15,1/16,8 % im Jahr 2012/2013. In den Vorjahren pendelte der entsprechende Prozentsatz (11,9–15,2 %) und betrug 14,8 % im Jahr 2008. So gesehen sind seit 2008 keine wesentlichen Änderungen im Auftreten von chronischen Stentthrombosen in der „real world“ zu beobachten. Dem entsprechend muss auch in diesem Zusammenhang (Blutungen vs. Thrombosen) an Verbesserungen der dualen Plättchentherapie gearbeitet werden [15].

Spezielle Techniken und Innovationen (Tab. 2, 6, 7; Abb. 1)

Erstmals abgefragt seit 2012/2013 haben wir die PCI bei chronischen Verschlüssen (CTO-PCI): 637/589 Eingriffe entsprachen 3,1/2,7 % der PCI in Österreich, in der Schweiz waren es 3,6/3,4 % respektive (Abb. 1).

Neu war zuletzt der Begriff „bioresorbable vascular scaffold“ (BVS). Es handelt sich z. B. um Everolimus-beschichtete

Tabelle 7: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2013). Originalfragebogen der „European Society of Cardiology“ (ESC), „Spezielle Techniken“ (gepoolte Auswertung; **ABNAHME** oder **ZUNAHME** sind markiert; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013
Rotablator	292	265	336	312	369
Gerinnsel-Fänger-Entferner	1405	1596	1896	1848	1799
Intrakoronare Druckmessung	1649	1732	1908	2182	2547
Diagnostischer Ultraschall (IVUS)	1036	961	910	816	783
Intraaortale Ballonpumpe bei PCI	178	208	147	121	87
Andere neue Gerätschaften	241	75	65	53	22
GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten	2830	2530	2223	2025	1775
Thrombin-Inhibitor	486	672	1065	1110	1277
„Optical coherence tomography“ (OCT)	137	263	270	350	570
Stammzellentherapie mit Katheter	0	0	–	–	–
Stereotaktische Drahtnavigation	13	4	–	–	–
Septale Alkoholablation (PTSMA)	30	9	14	8	14

Stents mit einem Gerüst aus Milchsäure-Kristallen (PLLA), die sich innerhalb von 2 Jahren in Wasser und CO₂ auflösen, oder z. B. um Sirolimus-beschichtete Stents aus Magnesium-Oxid, die innerhalb von 6 Monaten abgebaut werden.

Wir haben alle Stents, die durch eine bioresorbierbare Matrix oder insgesamt biodegradierbar sind, als eigenen (gemeinsamen) Parameter ab dem Jahr 2012/2013 neu in unseren Fragebogen aufgenommen und n = 28/33 Zentren meldeten im Jahr 2012/2013 n = 113/1019 Fälle, das sind 0,55/4,7 % aller PCI bei gepoolter Auswertung aller 34 Zentren. Im gleichen Zeitraum 2012/2013 meldete die Schweiz n = 166/597 BVS, das sind 0,79/2,7 % aller PCI in der Schweiz. Langzeitergebnisse für BVS liegen in beiden Ländern keine vor.

Am Beispiel der Bifurkations-PCI (abgefragt für 2011 mit 4,1 % aller PCI; 830/20.295) zeigte sich wieder der Vorteil einer getrennten Analyse nur der meldenden Zentren vor allem in den ersten Jahren. Berücksichtigt man nur meldende Zentren, ergab sich im Jahr 2011 eine Bifurkations-PCI-Quote von 6,7 % (7,74 % für 2012) und für das Jahr 2013 zuletzt 7,6 %.

Diverse (ehemalige) koronare Innovationen nahmen teils deutlich zu

Die Registrierung von Punktionen am Arm bzw. von nicht-femorale Punktionen (synonym verwendete Begriffe) begann in Österreich im Jahr 1999, um zahlenmäßig sprunghaft zuerst im Jahr 2006 auf 8,2 %, dann 2009 auf 13,1 % und schließlich im Jahr 2012 auf 23,0 % der PCI anzusteigen (im Jahr 2012 28 % diesbezügliche Fälle in der Schweiz). Die französische Schweiz meldete 32 %, die deutsche Schweiz 6 % Punktionen ausschließlich am Arm im Jahr 2009 [7, 10]. Diese starke Streuung fand sich auch innerhalb der österreichischen Zentren.

Heute zeigen femorale (meist radiale) Punktionen eine enorme Steigerung bei PCI von 23 % im Jahr 2012 auf 31 % im Jahr 2013. Auch die darin enthaltenen akuten PCI-Fälle (von 19 auf 27 %) und diagnostische Koronarangiographien (von 23 auf 34 %) wurden im Jahr 2013 wesentlich häufiger vom

Arm ausgehend punktiert als im Jahr 2012. Es gibt Zentren, die ausschließlich oder fast ausschließlich radial punktieren und während einzeitiger Eingriffe dann nie auf einen femoralen Zugang wechseln mussten. Die Punktion aus der Leiste wird trotzdem immer eine Option bleiben müssen. Es ist bei der Jahrestagung in Linz 2013 diskutiert worden, wie man in Zukunft Ausbildung und Fallbelastung der Interventionisten diesbezüglich steuern soll oder muss. Eine zunächst beobachtete verbesserte Blutungssituation nach akuten Eingriffen (siehe oben) evtl. als Folge der Zunahme dieser radialer Punktionen im Akutfall konnte 2013 nicht abgefragt werden.

Die intrakoronare Druckmessung („fractional flow reserve“, FFR) wurde 2003 bei 1,6 % der PCIs angewandt, im Jahr 2010 bzw. 2012 waren es im Schnitt 8,5 bzw. 10,6 % der PCI (Tab. 7) mit einer Streuung zwischen den Zentren von minimal 0 % bis maximal 27,3 %, bis 36 % und bis maximal wieder 27,3 % in den Jahren 2010, 2011 und 2012. In den Jahren 2011/2013 kam es also zu einer weiteren Steigerung von 1908 auf 2547 Fälle in Österreich und im Jahr 2013 waren es 11,7 % der PCI. Die Schweiz [8] meldete für 2012/2013 in nur 7,8/8,4 % der PCI-Fälle eine intrakoronare Druckmessung. Neu war 2013 die Möglichkeit, ohne Verwendung von Adenosin zur maximalen Flussbeschleunigung lediglich in der Diastole „wave-free“ die iFR („instantaneous flow reserve“) zu registrieren. Es sind daher 2013 Adenosin (FFR) und die intrakoronare Druckmessung ohne Adenosin (iFR; n = 5 gemeldete Fälle) erstmals abgefragt worden.

Die „optical coherence tomography“ (OCT) erlaubt sehr gute Visualisierungen der Gefäßinnenstruktur zum Preis eines erhöhten Aufwandes. Bei Auswertung exklusive zweier „blanks“ ergab sich ein signifikanter Anstieg vom Jahr 2008 auf 2011 von 0,6 % auf 1,5 % OCT pro PCI in Österreich. Die Schweiz meldete 0,81/0,90 % OCT pro PCI gegenüber Österreich 1,7/2,6 % in den Jahren 2012/2013 (Abb. 1).

Weitere Anwendungen zeigten zuletzt Steigerungsraten

Die Positionierung von Stents in den linken Hauptstamm (ohne Ausschluss, also inklusive der Konstellation „protected left main“) hatte in den Jahren 2003–2006 von 1,2 % auf 2,1 % der Stentfälle zugenommen und war danach in diesem Zahlenbereich konstant geblieben (Tab. 6). Auch bei Auswertung exklusive „blank“ ist die Rate im Jahr 2013 mit 2,2 % aller Stentfälle unverändert und stellt ein typisches Beispiel einer Plateaubildung dar, wohl infolge zwar seltener, aber ausgewogener Indikationen. Im Jahr 2013 meldete nur ein Zentrum keine, sonst alle Zentren die Implantation von Stents in den linken Hauptstamm.

Bei gepoolter Auswertung der Anzahl der Anwendungen der Hilfsmittel zum Punktionsverschluss zeigte sich zwischen den Jahren 2003 und 2011 ein drastischer Anstieg sowohl bei diagnostischen Fällen von 13,4 % auf 55,5 % als auch bei den PCI-Fällen (von 48,3 % auf 64,1 %). Ursache für eine Stagnation bzw. Plateaubildung der Zahlen über implantierte Hilfsmittel zum Punktionsverschluss im Jahr 2012 war die Zunahme der nicht-femoralen Punktionen (siehe oben) und es wurde daher bei der Jahrestagung in Linz beschlossen, für das Jahr 2013 diese Fragestellung nach Hilfsmittel zum Punktionsverschluss gänzlich aus dem Bogen zu streichen.

Seit 2005, dem ersten Jahr der Registrierung des Einsatzes direkter Thrombininhibitoren bei PCI, stieg die Anwendungsrate jährlich beginnend mit 1,1 % im Jahr 2005 auf 5,9 % im Jahr 2013 (gepoolte Auswertung; Tab. 7). In den Jahren 2008–2011 stieg bei Auswertung ohne der 6 „blanks“ die Anwendungsrate von 4,1 % auf 5,3 %. Eine plötzliche Verdrängung der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GP-Blocker) fand nicht statt, aber gleichzeitig eine Abnahme von 18,1 % GP-Blocker pro PCI im Jahr 2008 auf 8,2 % im Jahr 2013 (gepoolte Auswertung; Tab. 7). Zuletzt meldete die Schweiz ebenfalls einen drastischen Rückgang der GP-Blocker pro PCI von 24 % im Jahr 2007 auf 17 % im Jahr 2009 [7, 8]. Einzelne österreichische Zentren verzichteten seit 2009 gänzlich auf die Verwendung von GP-Blocker im Rahmen einer PCI, die erwartete Verdrängung der GP-Blocker durch den Einsatz von Thrombininhibitoren findet auch 2013 wesentlich langsamer statt, als den Richtlinien entsprechend zu erwarten.

Erstmals abgefragt wurde 2009 der „Drug-eluting Balloon“ (DEB) mit 253 Fällen und einer Steigerung auf 757 Fälle im Jahr 2011 (Tab. 6). Hier findet sich in den Jahren 2012/2013 offensichtlich bereits eine Plateaubildung mit 723/847 Fällen pro Jahr in Österreich (keine Meldung aus der Schweiz).

Andere Anwendungen zeigten rückläufige Raten oder eine Plateaubildung

Im Rahmen der PCI akuter und noch häufiger subakuter Myokardinfarkte kann intrakoronares Thrombenwachstum den Einsatz von mechanischen PCI-Gerinnsel-Entfernern („catheter thrombectomy“ or „clot catcher“; Tab. 7) erfordern. Diese Anwendung ergab einen signifikanten Anstieg von n = 148 auf n = 1896 Fälle in den Jahren 2002–2011 (Tab. 7). Von 2011 über 2012 auf 2013 ist die Zahl mit n = 1896 über n = 1848 auf n = 1799 rückläufig, möglicherweise auch hier aufgrund der internationalen Studienlage [14].

Im Kollektiv abgefragte (deswegen nicht namentlich erwähnte) „andere neue Gerätschaften“ zeigten bei Auswertung ohne die 5 „blanks“ einen Rückgang von 0,90 % auf 0,42 % in den Jahren 2008–2011. Von 2011 über 2012 auf 2013 erfolgte ein weiterer Rückgang von 65 über 53 auf 22 Fälle. Es handelt sich möglicherweise um ein Spiegelbild des kollektiven Rückganges von Innovationsversuchen.

Zu den intrakoronaren Innovationen bei „Nicht-KHK-Interventionen“ zählt die intrakoronare, septale Alkoholablation bei hypertropher Kardiomyopathie (früher TASH, dann PT-SMA genannt), eine Behandlung seltener Krankheitsfälle. Im Jahr 2010 hatte eine der Universitätskliniken nicht rückgemeldet, aber 2011 wieder 5 Fälle beigetragen (Tab. 7). 2011/2012/2013 wurden 14/08/14 Fälle gemeldet, das entspricht 0,06 % der PCI in Österreich im Jahr 2013. In der Schweiz waren es 0,14/0,15 % der PCI in den Jahren 2012/2013, demnach auch hier offensichtlich ein Plateau erreicht (Abb. 1).

Die seit dem Jahr 1997 (mit 175 Fällen) registrierte intrakoronare Ultraschall Diagnostik (IVUS) zeigte in den Jahren 2002 (768 Fälle) bis 2006 (746 Fälle) eine Stagnation der Fallzahlen, dann ergab sich ein Rückgang von 5,6 % auf 4,5 % IVUS/PCI von 2008–2011 und zwischen 2011/2012/2013 kam es

zu einem Rückgang mit 910/816/783 Fällen, das waren 3,6 % der PCI im Jahr 2013 in Österreich. In der Schweiz war der entsprechende Prozentsatz 1,9/1,6 % in den Jahren 2012/2013 (Abb. 1).

Der Rotablator überdauerte lange auf konstant niedrigerem Niveau (2002 bereits 233 Fälle und 336 Fälle 2011; Tab. 7), nahm von 2010 auf 2011 von 1,4 auf 1,8 % der PCI signifikant zu und hat seither 2011/2012/2013 mit 336/312/369 Fällen offensichtlich ein Plateau erreicht. In der Schweiz gab es zum Vergleich 113/170 Fälle in den Jahren 2012/2013 (Abb. 2).

Obsoletere Innovationen im Katheterlabor

Nicht mehr in Österreich angewandt und deswegen nicht mehr abgefragt wurden folgende Innovationen früherer Jahre (in Klammer: n = die Anzahl der Jahre seit dem Zeitpunkt der letzten Anwendung bis 2012): Stammzelltherapie mittels Kathetertechnik (n = 5; Tab. 7), intrakoronarer Laser (n = 12), therapeutischer intrakoronarer Ultraschall (n = 11), therapeutische Rückenmarksstimulation (n = 11), transmyokardialer Laser (n = 9), Brachytherapie (n = 8) und auch die Atherektomie (n = 7) ist mit dem Jahr 2012 offensichtlich endgültig passé. Die stereotaktische Drahtnavigation (Tab. 7) wurde 2011 erstmals nicht mehr abgefragt, sie wurde in einem Labor in Wien damals noch zur Steuerung der Elektrophysiologie getestet.

Der Herzohrverschluss links (nicht ausgeführt seit 2005–2008) feierte ein „Comeback“ und wurde im Jahr 2013 wieder in n = 11 Fällen in Österreich gemeldet. Auch die Schweiz meldete infolge Einführung eines neuen Devices wieder 114/179/278 Fälle in den Jahren 2011/2012/2013 [7, 8].

Elektrophysiologische Daten (Tab. 3)

Die AG Rhythmologie (www.rhythmologie.at) verwaltet elektrophysiologische Leistungen in Österreich gemeinsam mit öffentlichen Institutionen (BIQS/GÖG/ÖBIG). Wir haben die Tradition der Registratur und Publikation aus rein ärztlicher Sicht parallel dazu beibehalten: Das seit dem Jahr 2004 rapide ansteigende Verhältnis Ablationen/Elektrophysiologie („die therapeutische Ausbeute“) erreichte 2012 mit 100 % einen nicht zu übertreffenden Wert (zuvor 64,8 %; 77,6 %; 87,8 %; 72,3 %; 74,9 %; 90,4 %; 96,8 % 2004–2012). Im Jahr 2012 wurden dann mehr Ablationen (3098) als Diagnostik (3087) gemeldet. Hier bestanden Definitionsunterschiede, die für 2013 geklärt werden konnten und mit n = 3019 Ablationen bei n = 3185 diagnostischen Meldungen ebenfalls eine Plateaubildung vermuten lassen (Tab. 3).

Ablationen bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) sind in den Zahlen enthalten. Zukunftsinteresse besteht hier bezüglich einer separat flächendeckend statistischen Erfassung von Ablationen bei Patienten mit VHF in Österreich. In einem ersten Versuch wurden für das Jahr 2013 n = 142 Ablationen für VHF und n = 4 Ablationen wegen ventrikulärer Rhythmusstörungen gemeldet (Tab. 3).

Dazu kamen in den Jahren 2007/2008/2009/2010/2011/2012/2013 zusätzliche 1642/1739/1567/1889/1715/2109/2198 Schrittmacher- (SM und/oder Defibrillator-) Implantationen innerhalb der Katheterlabore (Tab. 3).

Tabelle 8: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2013). Österreichischer Fragebogen, „Nicht-koronare Interventionen“ (gepoolte Auswertung; **ABNAHME** oder **ZUNAHME** sind markiert; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013
Nieren-, Beinarterien-intervention	522	398	637	559	475
Art. Karotisintervention	125	80	94	70	55
Mitralvalvuloplastie	10	6	43	42	–
MitraClip (EVALVE)	7	20	39	51	62
Aortenklappenimplantation interventionell	188	292	397	432	480
– nur Ballon	30	50	21	–	–
– Klappe transapikal (→ Meldung inkomplett!)	45	18	39	29	35
– Klappe transfemorale	133	224	356	403	445
– Edwards-Sapien	39	31	98	–	–
– CorValve	139	214	297	–	–
PFO/ASD/PDA-Katheterverschluss	316	274	236	193	191
Renale Denervation (PRD = RND)	0	35	104	151	144

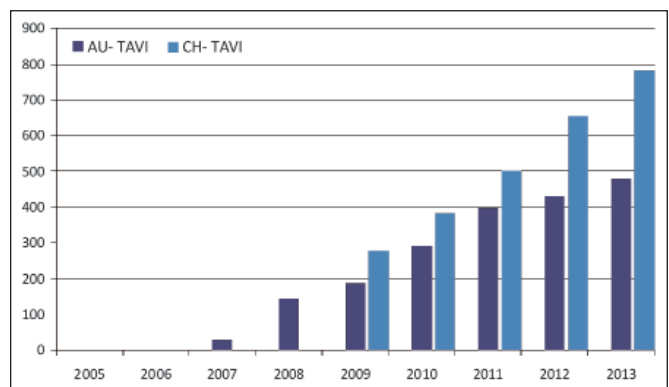


Abbildung 10: Anzahl perkutaner Transkatheter-Aortenklappenersatz-Eingriffe („Transcatheter aortic valve implantation“; TAVI) 2007–2013 über einen transapikalen (unvollständige Meldung) oder transarteriellen Zugang in Österreich und TAVI-Eingriffe in der Schweiz [7, 8] 2009–2013.

■ Nicht-koronare Eingriffe und Innovationen (Tab. 3, 8; Abb. 10)

Neu war im Jahr 2010 die Nierenarterien-Ablation (perkutane renale Denervation [PRD] = RND; Tab. 8) zur neuroregulatorischen Behandlung der Hypertonie mit n = 35/104/151/144 Fällen in den Jahren 2010/2011/2012/2013 in Österreich (Abb. 2). In der Schweiz wurden im Jahr 2011/2012/2013 gesamt je 20/116/116 Fälle gemeldet [7, 8]. Die Methode scheint im Jahr 2014 durch Intervention der Industrie stark hinterfragt zu werden.

Nicht-koronare Eingriffe wie Myokardbiopsien (Tab. 3) sind stark beeinflusst durch „Meldung“ oder „Nicht-Meldung“ aus einem einzelnen Zentrum. Defektverschlüsse nahmen 2008 und 2009 in Österreich noch zu, jedoch bis 2012/2013 dann wieder ab (n = 316/274/236/193/191 Fälle in den Jahren 2009/2010/2011/2012/2013; Abb. 2; Tab. 8). In der Schweiz waren diese Eingriffe bis 2011 rückläufig. In den Jahren 2009/2010/2011 wurden in der Schweiz insgesamt 880/875/756 Defektverschlüsse durchgeführt [7, 8]. In den Jahren 2012/2013 kam es dann auch in der Schweiz wieder zu einer Plateaubildung mit n = 802/737 Fällen (Abb. 2). Es

handelt sich hierbei um PFO (persistierendes Foramen ovale), ASD (atrialer Septumdefekt), PDA (persistierender Ductus arteriosus) und VSD (Ventrikel-Septum-Defekt). Einen wesentlichen Anteil bilden vor allem in der Schweiz die Verschlüsse eines PFO. Die Indikation wird von Kardiologen und aus neurologischer Sicht unterschiedlich bewertet [17]. Es ist bei der Jahrestagung in Linz angeregt worden, ab 2014 diese Eingriffe unter Bedingungen einer strukturierten Studie gutzuheißen.

Dazu kamen in Österreich jährlich $n = 10$ bis 42 Mitralvalvuloplastien am Kathetertisch in den Jahren 2004–2012 (Tab. 8). Die Zunahme zuletzt war bedingt durch $n = 7/20/39/51/62$ MitraClip- (zuvor EVALVE genannt) Implantationen in den Jahren 2009–2013 (Abb. 2; Tab. 8). Es handelt sich dabei um eine dem chirurgischen „Edge-to-edge-Repair“ bei Mitralklappen-Prolaps nachempfundene Intervention mit international guten intermediären Resultaten bei funktioneller – nicht bei struktureller – Mitralklappeninsuffizienz und einer EF $> 15\%$, aber einer Kontraindikation zur chirurgischen Therapie. Die Schweiz (Abb. 2) meldete in den Jahren 2011/2012/2013 $n = 104/122/135$ Fälle von solchen „transcatheter mitral valve repair“ (TMVR) [7, 8].

Perkutane Aortenklappenersatztherapie TAVI (Tab. 8; Abb. 10)

Als Synonym für „transcatheter aortic valve implantation“ (TAVI) wird im US-Sprachraum die Bezeichnung „transcatheter aortic valve replacement“ (TAVR) verwendet. Eine eigene Arbeitsgruppe innerhalb der ÖKG ist damit beschäftigt, ein eigenes TAVI-Register aufzubauen. Wir haben vorerst die Tradition der Registrierung und Publikation seit dem Jahr der Ersteinführung (2007) aus rein ärztlicher Sicht beibehalten. Es sind uns 2011/2012 von sämtlichen $n = 12/11$ Zentren perkutane Aortenklappenersatztherapien gemeldet worden. Im Jahr 2013 hat dann ein Zentrum nicht gemeldet und wurde hochgerechnet. Es fehlen die „rein chirurgischen Meldungen“ vorwiegend transapikaler oder auch transaortaler Zugangsweise.

Beginnend im Jahr 2007 (damals 30 gemeldete Fälle) mit deutlich steigenden Anwendungszahlen (in den Jahren 2009/2010/2011/2012/2013; $n = 188/292/397/432/480$ TAVI-Fälle) wurden uns mit transarteriellem (tao TAVI) Zugang in den Jahren 2009/2010/2011/2012/2013 $n = 133/224/356/304/445$ Fälle und mit transapikalem (tap TAVI) Zugang $n = 45/18/39/29/35$ Fälle in Österreich gemeldet (Abb. 10; Tab. 8).

In der Schweiz (Abb. 10) wurden $n = 18/127/277/382/501/650/781$ TAVIs in den Jahren 2007/2008/2009/2010/2011/2012/2013 publiziert (Abb. 10; Tab. 8), dort mit transarteriellem (tao) Zugang im Jahr 2013 $n = 687$ Fälle und mit transapikalem (tap) Zugang $n = 78$ gemeldete Fälle einer perkutanen Aortenklappenersatztherapie [7, 8].

TAVI unterliegt seit dem Jahr 2008 (damals $n = 528$ Fälle) in Deutschland der Dokumentationspflicht, dort wurden im Register mit transarteriellem (tao) Zugang im Jahr 2011 $n = 2694$ Fälle und mit transapikalem (tap) Zugang $n = 1181$ Fälle, also $n = 3875$ Fälle einer perkutanen Aortenklappenersatztherapie [9, 10], erfasst. Eine Gesamtzahl von $n = 7231$ im Jahr 2011 und von $n = 9341$ im Jahr 2012 wird im Deutschen Herzbericht genannt [10]. An einer Pressekonferenz in Berlin im Jänner

2014 wurden $n = 12.000$ TAVI im Jahr 2013 für Deutschland genannt [Jochen Cremer].

Nachteile der TAVI sind Herzschrittmacherbedürftigkeit, Aortenklappeninsuffizienz, Schlaganfälle, Blutungen und Todesfälle. Die eigene Arbeitsgruppe innerhalb der ÖKG beschäftigt sich mit der Frage, ab welchem Patientenalter in Zukunft eine TAVI der traditionellen Operation vorzuziehen ist. Aktuell entscheidet jeweils ein „Heart Team“ (Zusammenarbeit der internistischen und chirurgischen Kardiologen). Im Jahr 2013 hatten 24 der 34 Zentren (im Vorjahr $n = 10$ Zentren) dieses Gremium implementiert.

Literatur:

1. Mühlberger V. Entwicklungsstand der Interventionellen Kardiologie in Österreich. Wien Med Wschr 1992; 15/16: 324–30.
2. Mühlberger V, Probst P, Pachinger O. Statistical analysis of invasive cardiology for Austria in 1992 as an approach to quality assessment. J Intervent Cardiol 1994; 7: 17–24.
3. Maier W, Windecker S, Lablanche JM, Mühlberger V, Wijns W, Meier B (on behalf of the working group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology): The European Registry of Cardiac Catheter Interventions 1996. Eur Heart J 2001; 22: 373–7.
4. Mühlberger V, Kobel C, Kaltenbach L, Pachinger O. Austrian National CathLab Registry (ANCLAR): Cardiac Catheterization, Coronary Angiography (CA) and PCI in Austria During the Year 2011 (Registry Data with AUDIT including 2012). Wien Klin Wochenschr 2013; 125: 736–49.
5. Mühlberger V, Kaltenbach L, Kobel C, Pachinger O. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2012 (mit Audit bis 2013). J Kardiologie 2014; 21: 76–80 (Langversion 2014; 21: 3–4_Online).
6. Meier B. Evolution und Zukunftsperspektiven der perkutanen Koronarintervention (PCI). J Kardiologie 2010; 17: 273–8.
7. Maeder TM, Kaiser CA, Pedrazzini G, Roffi M, Cook ST, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2011. Cardiovascular Medicine 2013; http://ptca.ch/DOCS_PUBLIC/ptca_statistics_2012.pdf.
8. Fahmi G, on behalf of the Swiss Working Group of Interventional Cardiology and Acute Coronary Syndrome. Interventional Cardiology in Switzerland. Annual Statistical Report 2013. www.ptca.ch.
9. Brucknerberger E. Herzbericht 2010 mit Transplantationschirurgie. 23. Bericht. Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten zur Kardiologie aus Österreich und der Schweiz. Eigenverlag, Hannover, 2011. <http://www.brucknerberger.de>
10. Meinerz T, Hamm Ch, Vestweber M. Deutscher Herzbericht 2013. Deutsche Herzstiftung aus Österreich und der Schweiz. Eigenverlag, Frankfurt, 2013. www.herzstiftung.de/herzbericht
11. Kristensen SD, Huber K, Widimsky P, on behalf of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. Eur Heart J 2014; 35: 1957–70.
12. Flynn MR, Barrett C, Cosio FG, Gitt AK, Wallentin L, et al. The Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS), European data standards for clinical cardiology practice. Eur Heart J 2005; 26: 308–13.
13. Van de Werf F. CARDS update. Eur Heart J 2013; 34: 1313.
14. Byrne RA, Kastrati A. Unmet Aspirations – Where To Now for Catheter Thrombectomy? N Engl J Med 2013; 369: 1649–50.
15. Christ G, Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Grohs K, Podczek-Schweighofer A. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. BMJ Open 2014; 4: e005781.
16. Colombo A, Chieffo A. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents – how long to treat? N Engl J Med 2014; 371: 2225–6.
17. Stortecky S, Meier B, Windecker S. Perkutaner Verschluss des offenen Foramen ovale: Evidenz vor dem Hintergrund neuer Studienresultate. J Kardiologie 2013; 20: 348–52.

■ Anhang: Österreichische Herzkatheter-Zentren 2013/2014 (* Jahr der Monitorvisiten bzw. des Audits und Name der Datenverantwortlichen)

1. Klagenfurt, Landeskrankenhaus, Innere Medizin II
Prim. Univ.-Prof. Dr. G. Grimm (*2004–2005)
2. Wien, Universitätsklinik, Kardiologie, Innere Medizin II
Univ.-Prof. Dr. G. Delle-Karth, Univ.-Prof. Dr. T. Neunteufl, Univ.-Prof. B. Frey (seit 2014) (*2013)
3. Linz, Krankenhaus der Elisabethinen, Innere Medizin
OA Dr. J. Aichinger (*2006)

4. Graz, Universitätsklinik, Kardiologie, Innere Medizin
Ass.-Prof. Dr. H. Brussee, Univ.-Prof. Dr. B. Pieske
(*2004–2005, 2013)
5. Salzburg, Invasive Kardiologie Dr. Heyer
Dr. G. Heyer (*2004–2005)
6. Wien, Krankenhaus Hietzing (Lainz), 4. Med. Abteilung mit Kardiologie
Prim. Priv.-Doz. Dr. M. Brunner, Univ.-Doz. Dr. J. Pollak, Prim. Univ.-Prof. G. Delle-Karth (seit 2014) (*2010)
7. Bad Schallerbach, Sonderkrankenanstalt, Rehabilitationszentrum
Prim. Univ.-Prof. Dr. P. Schmid, Prim. Dr. G. Helmreich (seit 2013) (*2006)
8. Graz, LKH Graz-West, Innere Medizin
Departmentleiter: OA Dr. W. Weihs, Priv.-Doz. Dr. H. Schuchlenz (*2004–2005, 2009)
9. Linz, AKH, Interne I – Kardiologie
Prim. Priv.-Doz. Dr. C. Steinwender, OA Dr. K. Kerschner (*2004–2005)
10. Villach, Innere Medizin
OA Dr. H. Koller, OA Dr. H. Krappinger, OÄ A. Rab (seit 2014) (*2004–2005)
11. Wien, Krankenhaus Rudolfstiftung, Innere Medizin
Prim. Univ.-Prof. Dr. F. Weidinger (*2004–2005)
12. Feldkirch, Landeskrankenhaus, Interventionelle Kardiologie
Prim. Univ.-Doz. Dr. W. Benzer (*2004–2005)
13. Wien, Hanusch-Krankenhaus, Innere Medizin
OA Dr. M. Winkler, Prim. Dr. G. Gaul, Prim. Dr. J. Sipötz (seit 2012) (*2011)
14. Wien, Privatklinik Josefstadt, Confraternität, ITC Herzkatheterlabor
Frau Bohantsch c/o. OA Dr. G. Bonner, Univ.-Prof. Dr. H. D. Glogar, Univ.-Prof. Dr. R. Karnik, Prim. Dr. N. Muzika (*2012)
15. Schwarzach/St.Veit, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Innere Medizin
OA Dr. H. Wallner (*2004–2005, 2014)
16. Salzburg, Landeskrankenhaus, Innere Medizin
OA Dr. W. Wintersteller, Prim. Prof. Dr. U. C. Hoppe (*2004–2005, 2006)
17. Bruck an der Mur, LKH, Medizinische Abteilung
Prim. Univ.-Doz. Dr. G. Zenker, OA Dr. K. Kaspar (*2008)
18. Wien, Wilhelminenspital, Innere Medizin und Kardiologie
Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Huber (*2004–2005)
19. Linz, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Innere Medizin und Kardiologie
Prim. Univ.-Prof. Dr. P. Siostrzonek (*2004–2005)
20. St. Radegund, Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum
Prim. Univ.-Doz. Dr. D. Brandt; bis 2008: Prim. Univ.-Doz. Mag. DDr. M. Wonisch, OA Dr. G. Obermayer; ab 2012: Prim. Dr. R. Hödl (*2004–2005) (Geschlossen seit 2011)
21. Eisenstadt, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Innere Medizin
Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Silberbauer, Prim. Priv.-Doz. Dr. R. M. Berger (seit 2014) (*2004–2005)
22. Wels, Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Innere Medizin II mit Kardiologie und Intensivmedizin
Prim. Univ.-Prof. Dr. B. Eber, OA Dr. E. Maurer (*2004–2005, 2012)
23. Krems, Krankenhaus der Stadt Krems, Innere Medizin
OA Dr. M. Rohla, Prim. Univ.-Doz. Dr. G. Kronik, Prim. Univ.-Prof. Dr. T. Neunteufl (seit 2014) (*2008)
24. St. Pölten, Landeskrankenhaus, Innere Medizin
Prim. Univ.-Prof. Dr. H. Mayr, OA Dr. P. Vock (*2008)
25. Innsbruck, Universitätsklinik, Innere Medizin, Kardiologie
Univ.-Prof. Dr. O. Pachinger, Univ.-Prof. Dr. W. M. Franz (seit Mitte 2013) (*2009)
26. Lienz, Bezirkskrankenhaus, Interne Abteilung
Prim. Univ.-Prof. Dr. P. Lechleitner, OA Dr. P. Lukasser (*2009)
27. Wien, SMZ-Ost, Donauspital, 1. Medizinische Abteilung
Prim. Univ.-Prof. Dr. T. Stefenelli, OA Dr. G. Norman (*2008)
28. Mistelbach, Krankenhaus, Innere Medizin
Prim. Univ.-Doz. Dr. O. Traindl (*2008)
29. Wiener Neustadt, AKH, II. Interne Abteilung
OA Dr. T. Brunner, OA Dr. C. Rott (*2010)
30. Wien, Wiener Privatklinik
Prof. Dr. P. Probst, Leitende Assistentin DGKS S. Willim (*2013)
31. Mödling, LKH, Innere Medizin mit Kardiologie
Prim. Univ.-Doz. Dr. F. X. Roithinger (*2008)
32. Wien, Rudolfinerhaus, Institut für Invasive Kardiologie
OA Dr. T. Brunner (*2008)
33. Waidhofen/Ybbs, Landesklinikum, Innere Medizin
Prim. Dr. M. Gattermeier (*2008–2009)
34. Wien, SMZ-SÜD/KFJ-Spital, 5. Med. Abt.
Prim. Univ.-Doz. Dr. A. Podczeczek-Schweighofer, Univ.-Prof. Dr. G. Christ (*2009)
35. Braunau/Simbach, KH St. Josef-Braunau/Herzkatheter Simbach, 1. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin
Prim. Univ.-Prof. Dr. J. Auer (*2009) (Geschlossen seit 2012)
36. Hohegg-Grimmenstein, Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum, Herzkatheterzentrum
Prim. Univ.-Prof. Dr. M. Klicpera (*2008) (Geschlossen seit 2011)
37. Ried i. Innkreis, KH der Barmherzigen Schwestern, Abt. Kardiologie, Herzkatheter
Prim. Dr. T. Winter (*2009) (Geschlossen seit 2011)
38. Großgmain, Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum, Herzkatheter-Zentrum (Geschlossen seit 2009)
39. Klagenfurt, Maria Hilf, privates Katheterlabor
Dr. J. Sykora (Neueröffnung 2012)



Science For A Better Life

1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

Fachkurzinformation siehe Seite 53

* Details siehe FKI
L.AT.05.2014.0424

Fallbericht: Ischämischer Ventrikelseptumdefekt bei Vorderwandinfarkt – Fallbericht über eine Komplikation mit hoher Mortalität

A12364
Softlink

J. Kammler, H. Blessberger

Aus der Abteilung für Innere Medizin 1 – Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus Linz

■ Fallbericht

Die Aufnahme der 61-jährigen Patientin erfolgte wegen eines in einem auswärtigen Krankenhaus diagnostizierten nicht-rezenten Vorderwandinfarkts im kardiogenen Schock. Das maximale Schmerzereignis war gut 3 Tage vor der Aufnahme erhebbar. Die Aufnahme war schließlich wegen Dyspnoe erfolgt.

Bei Aufnahme präsentierte sich die Patientin klinisch unter Katecholamingabe (Noradrenalin Perfusor 2 ml/h) stabil und gut kontaktfähig (SaO₂ 92,1 % im arteriellen Astrup, Blutdruck 90/60 mmHg). Im auswärtigen Krankenhaus war keinerlei zusätzliche thrombozytenaggregationshemmende Therapie verabreicht worden, eine chronische Einnahme von Aspirin 100 mg bestand bereits vor dem Ereignis.

Im EKG zeigte sich ein nicht-rezenter Vorderwandinfarkt mit Q-Zacken bis V₅ und typischen Zeichen der Myokardischämie im Zwischenstadium in den anteroseptalen Ableitungen (Abb. 1). Laborchemisch auffällig war neben einer Leukozytose mit 17,5 G/l (Normbereich: 4,0–10,0 G/l) ohne Linksverschiebung ein Troponin-T von 3,82 ng/dl (Referenzbereich bis 0,014 ng/dl) bei gering erhöhter Kreatinkinase von 262 U/l (Referenzbereich: 15–167 U/l), bei einer CK-MB von 42 U/l (Referenzbereich: 7–25 U/l). Das Kreatinin war mit 2,2 mg/dl (altersbezogener Referenzbereich: 0,5–0,9 mg/dl) bei bekanntem Diabetes mellitus im Sinne einer diabetischen Nephropathie erhöht.

Im Echokardiogramm fand sich folgende Pathologie: Der linke Ventrikel war normal groß mit Akinesie der distalen 2/3 des Septums, des Apex sowie der apexnahen diaphragmalen Abschnitte mit einer zirka 15 mm im Durchmesser haltenden septalen Myokardruptur mit Shunt in den rechten Ventrikel (Abb. 2). Die Linksventrikelfunktion zeigte sich mit einer Ejektionsfraktion von ca. 45 % mäßiggradig eingeschränkt. Ein Perikarderguss fand sich nicht. Die Herzklappen waren morphologisch und funktionell unauffällig (Filme 1–4).

Aufgrund der Gesamtsituation wurde eine invasive Evaluierung der koronaren Situation vorgenommen. Als wesentlicher Befund zeigte sich eine koronare Zweigefäßerkrankung mit verschlossenem Ramus interventricularis anterior sowie signifikanter Stenose der rechten Koronararterie (Abb. 3a, b). Weiters imponierte im Ventrikulogramm die bereits bekannte, in den rechten Ventrikel drainierende, Myokardruptur (Filme 5–8).

Vorerst wurde die Patientin mit einer intra-aortalen Ballonpumpe versorgt. Nach erfolgter Abklärung wurde die Pati-

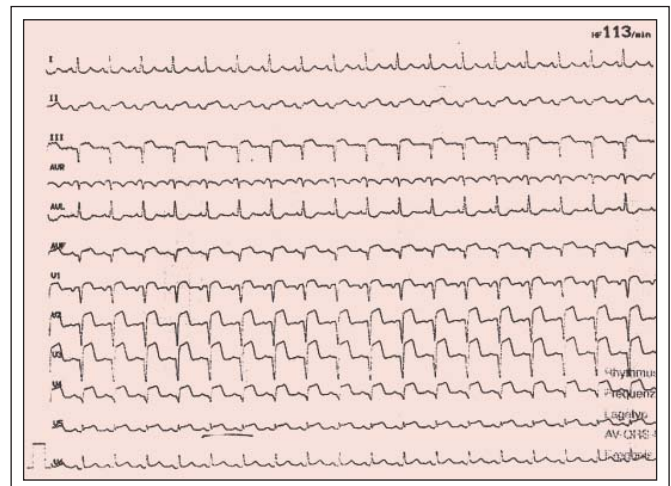


Abbildung 1: EKG bei Aufnahme. Bild eines subakuten Vorderwandinfarkts.

entin direkt aus dem Katheterlabor in den OP gebracht. Dort wurde ein aortokoronarer 2-fach-Bypass angelegt (linksseitiger Mammaria-interna-Graft auf den Ramus interventricularis anterior sowie ein Venen-Graft auf die rechte Koronararterie) und die Myokardruptur mittels Perikardpatch versorgt. Dabei wurde versucht, mit tief durchgreifenden Nähten möglichst durch nicht-infarziertes Myokard den Patch zu fixieren, wobei rechtsventrikulär gelegene Dacron-Patches zur Verankerung verwendet wurden (Abb. 4a, b).

Von der Herz-Lungen-Maschine konnte problemlos abgegangen werden, die Patientin war postoperativ unter vorerst hochdosierten Katecholaminen stabil. Im Laufe der ersten 12 Stunden konnte die Katecholamindosis reduziert werden, und die Patientin präsentierte sich weiterhin stabil. Leider kam es gut

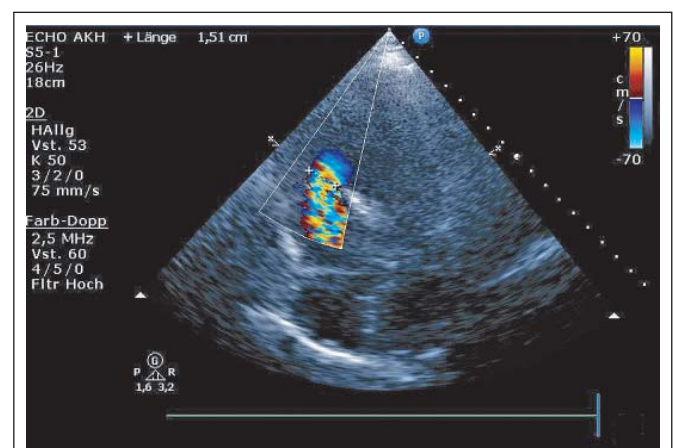
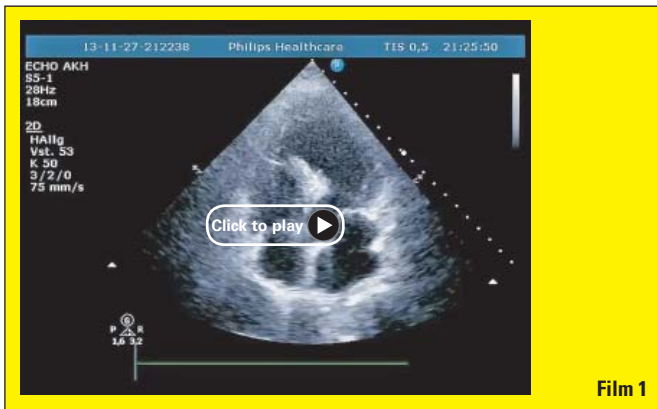
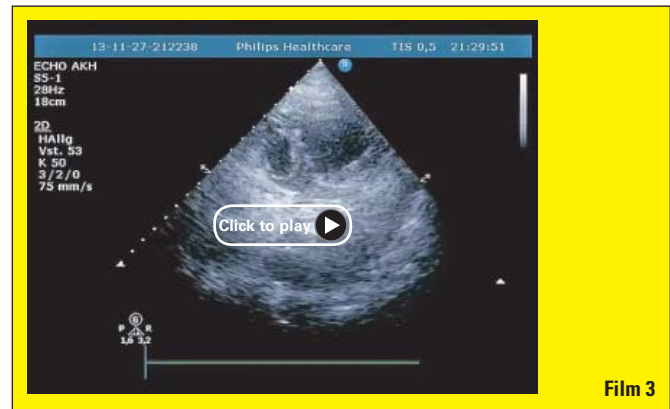


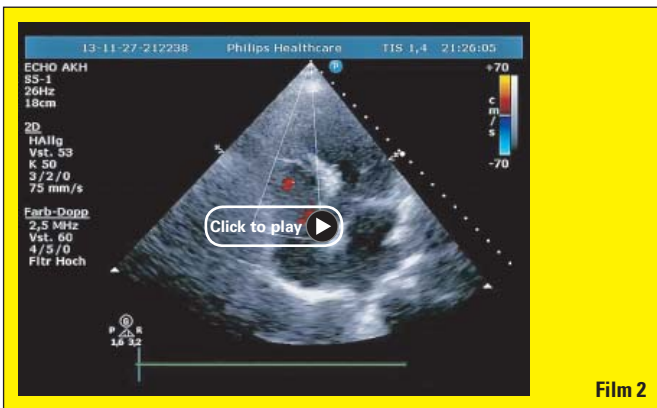
Abbildung 2: Echokardiographischer apikaler Fünfkammerblick. Eingestellt auf das interventrikuläre Septum mit 15 mm großem perimuskulären VSD.



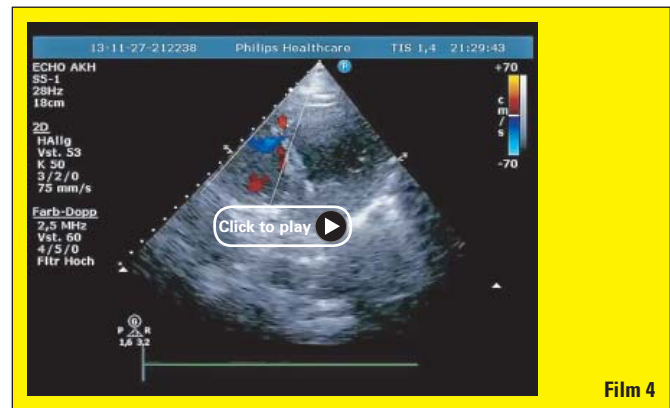
Film 1



Film 3



Film 2



Film 4

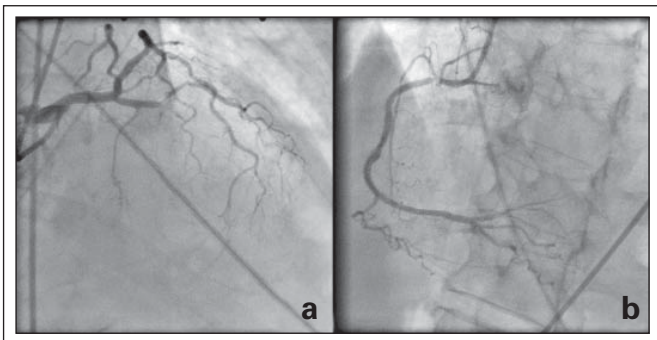


Abbildung 3: (a) Angiogramm der linken Koronararterie mit Verschluss des Ramus interventricularis anterior im mittleren Abschnitt; (b) Angiogramm der rechten Koronararterie mit hochgradiger proximaler Stenose.

16 Stunden nach primär erfolgreicher OP plötzlich zu massiver hämodynamischer Instabilität. Umgehend eingeleitete entsprechende intensivmedizinische Maßnahmen sowie weiterführende kardio-pulmonale Reanimationsmaßnahmen blieben letztlich erfolglos. In der Obduktion bestätigte sich der klinische Verdacht auf eine myokardiale Re-Ruptur, bei der der eingebrachte Perikardpatch ausgerissen war.

■ Diskussion

Eine Myokardruptur im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts ist eine seltene und meist tödliche Komplikation, in der Literatur wird die Mortalität mit 23–49 % angegeben [1, 2]. In Fällen wie dem beschriebenen, wo bereits präoperativ ein kardiogener Schock vorlag, liegt die Mortalität bei nahezu 100 % [2]. Ebenso hohe Letalität zeigen freie Myokardrupturen, deren klinisches Bild durch die Perikardtamponade bestimmt wird. Meist treten diese Rupturen bei Infarkten im Ver-

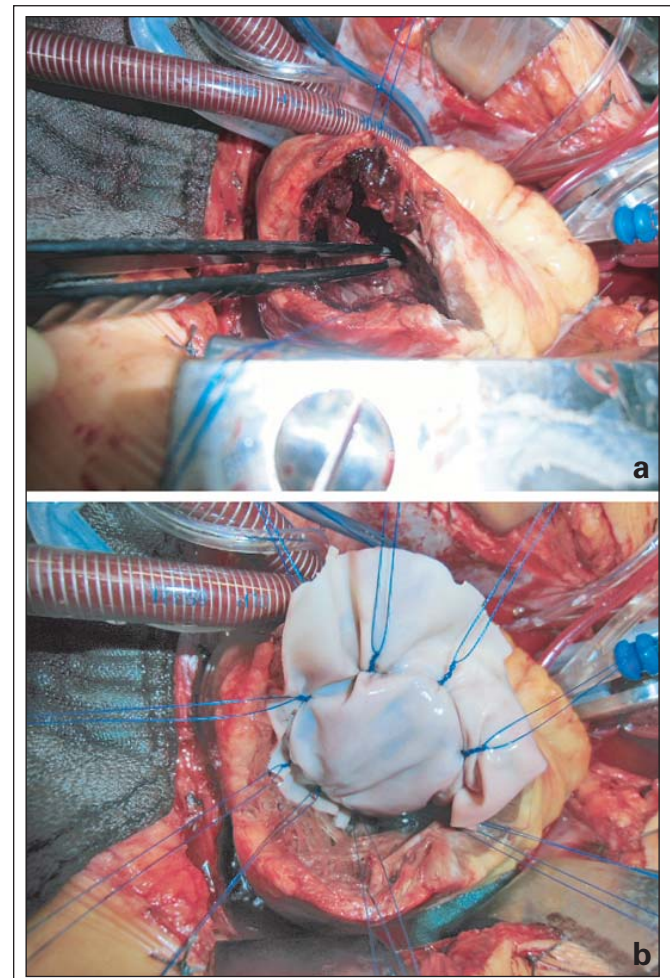
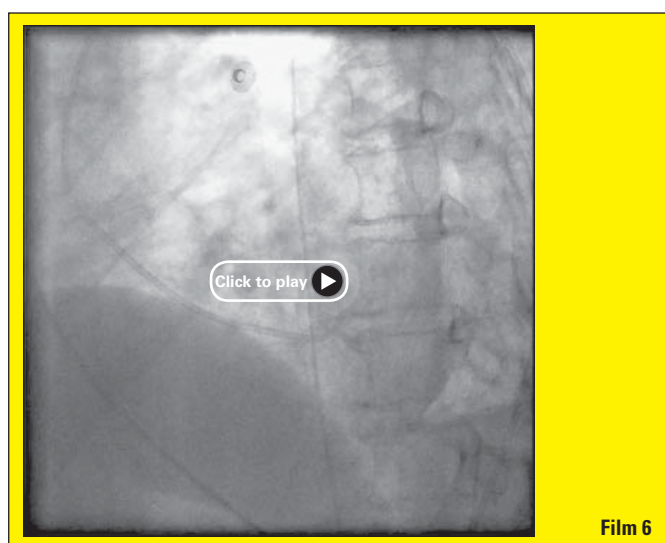
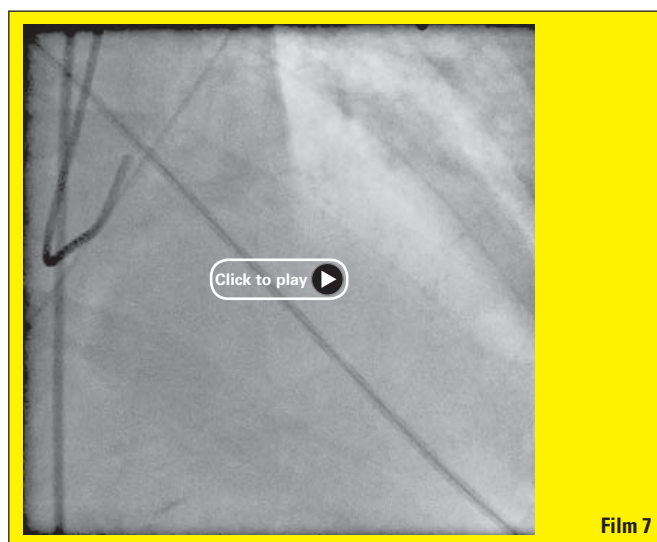
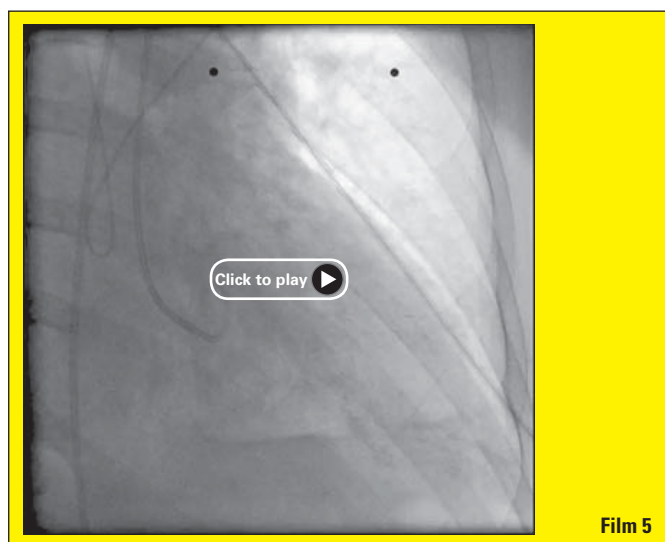


Abbildung 4: (a) Operativer Situs: die Pinzettenspitze kommt im VSD zu liegen; (b) VSD nach Patchversorgung.



sorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior auf [3]. Insgesamt ist die Inzidenz dieser schweren Komplikation im Zeitalter der akuten perkutanen Koronarintervention bei akutem Myokardinfarkt deutlich zurückgegangen [4].

Der beste postoperative Outcome bei Auftreten eines ischämischen Ventrikelseptumdefektes (VSD) im Rahmen eines Myokardinfarktes zeigt sich bei Patienten, die die akute Phase überstehen und bei denen im Intervall ein VSD-Verschluss erfolgen kann. Allerdings kann bei diesen Daten ein gewisser Bias vermutet werden, kommt es doch zu einer Selektion der Patienten im Sinne des „survival of the fittest“, welche letztlich zur Operation gelangen [5].

In jüngerer Zeit wurden im akuten Setting auch interventionelle Verschlussstechniken erfolgreich angewandt [6–8]. Die Implantation solcher Devices stellt kurz nach dem Myokardinfarkt – ebenso wie die Operation – eine große Herausforderung dar, da der Schirm ja in einem Myokardareal verankert werden muss, das durch die Ischämie meist mazeriert und somit wenig widerstandsfähig ist. Die klinischen Ergebnisse sind jedoch vielversprechend, was wohl vor allem durch die reduzierte Invasivität bei diesen schwerkranken Patienten zu erklären ist.

Insgesamt erfordern Myokardrupturen im Rahmen akuter Myokardinfarkte das gesamte Armamentarium der modernen Kardiologie, Kardiochirurgie und Intensivmedizin, wobei aufgrund der Schwere dieser Krankheitsbilder die Mortalität sehr hoch ist. Überlebt aber ein Patient die Akutphase, so kann im elektiveren Setting mit deutlich höheren Erfolgsaussichten eine Sanierung vorgenommen werden.

In unserem Fall waren die Begleitbedingungen, sicherlich auch durch die klinische Situation eines bereits präoperativ bestehenden kardiogenen Schocks, ungünstig, sodass es trotz optimalem initialen Management nach primär erfolgreicher chirurgischer Sanierung zu einer Re-Ruptur im mazerierten Myokard kam, welche letztendlich letal verlief.

Literatur:

1. Arnaoutakis GJ, Zhao Y, George TJ, Sciotino CM, McCarthy PM, et al. Surgical repair of ventricular septal defect after myocardial infarction: outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 436–44.
2. Coskun KO, Coskun ST, Popov AF, Hinz J, Schmitt JD, et al. Experiences with surgical

treatment of ventricle septal defect as a post infarction complication. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 3.

3. Mishra A, Pooja S, Ravinder B. Post-infarction ventricular septal defect – a case report. *Kardiol Pol* 2008; 66: 551–4.

4. Yip HK, Fang CY, Tsai KT, Chang HW, Yeh KH, et al. The potential impact of primary percutaneous coronary intervention on ventricu-

lar septal rupture complicating acute myocardial infarction. Chest 2004; 125: 1622–8.

5. Thiele H, Kaulfersch C, Daehner I, Schoenauer M, Eitel I, et al. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. Eur Heart J 2009; 30: 81–8.

6. Lee WJ, Kim SJ, Kim KI, Lee WJ, Kim HS, et al. Transcatheter repair of post-infarction posterior ventricular septal rupture. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 44: 186–8.

7. Yalçın Y, Zeybek C, Önsel İÖ, Bilal MS. Transcatheter device closure of a residual postmyocardial infarction ventricular septal defect. Turk Kardiyol Dern Ars 2011; 39: 491–4.

8. Wacinski P, Bilodeau L, Ibrahim R. Successful early percutaneous closure of acute ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction with Amplatzer ventricular septal occluder. Cardiol J 2007; 411–4.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Jürgen Kammler

Abteilung für Innere Medizin 1 – Kardiologie
(Vorstand: Prim. Doz. Dr. C. Steinwender)

AHK Linz

A-4021 Linz

Krankenhausstraße 9

E-Mail: juergen.kammler@akh.linz.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12364 oder mittels Eingabe von A12364 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Fachkurzinformation zum nachstehendem Inseerat

Atorvalan 10 mg-Tabletten, Atorvalan 20 mg-Tabletten, Atorvalan 40 mg-Tabletten, Atorvalan 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg, 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Natriumcarbonat, Maltose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Triethylcitrat, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie: Die Anwendung von Atorvalan ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvalan ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen: Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Atorvalan ist kontraindiziert bei Patienten – mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes, – in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** C10AA05. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** Update: 06.2013

Atorvalan®

Atorvastatin



- laktosefrei
- zuckerfrei
- teilbar¹



Bildet Plaque sogar zurück²

*10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg

Fachkurzinformation voranstehend

EKG-Beispiel: Thoraxschmerz: Verpolung und fehlende Brustwandableitung

T. Michalski¹, A. Franz²

Aus der ¹Orthomedplus Salzburg und der ²Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Salzburg

Aus dem Fundus der vielen Notfall-EKGs der Notaufnahme Salzburg erkennt man hier im präklinischen Notfall-EKG einen auffälligen Lagetyp (Ableitung I negativ), Erregungsrückbildungsstörungen in III und aVF und die Brustwandableitung fehlten.

Bei fortbestehendem Thoraxschmerz wurde in der Notaufnahme unmittelbar bei Übernahme des Hubschrauberpatienten ein 12-Kanal-EKG angelegt und die Plausibilität des Thoraxschmerzes offensichtlich: Die Brustwand- und die inferiore Ableitung zeigen eindeutig einen akuten ST-Hebungsinfarkt. Die Extremitätenableitungen ergaben diesmal einen anderen Lagetyp und die Erregungsrückbildungsstörungen bieten das

Spiegelbild ihrer Verpolung (Ableitung III oberes EKG und aVL 12-Kanal-EKG sind identisch).

Fazit: Bei Thoraxschmerzinterpretation sollte immer ein 12-Kanal-EKG angelegt werden. Sollte Ableitung I negativ sein, muss eine Verpolung ausgeschlossen werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Michalski

Orthomedplus

A-5020 Salzburg, Rainerstraße 9

E-Mail: t.michalski@orthomedplus.at

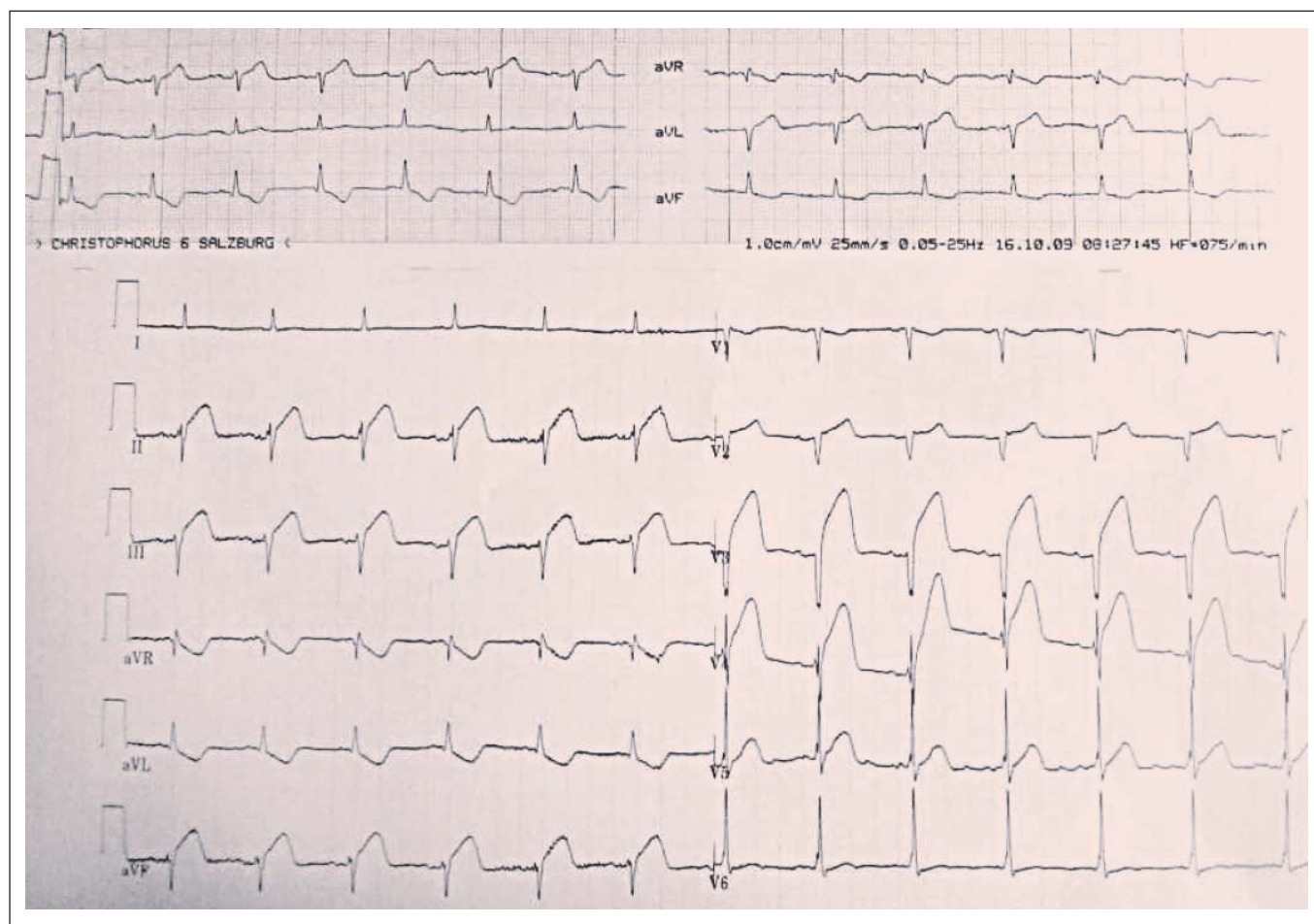


Abbildung 1: Verpoltes Notfall-EKG: Ableitung III im Hubschrauber-EKG und Ableitung aVL im korrekten EKG der Notaufnahme sind identisch. Des Weiteren sieht man einen ST-Hebungsinfarkt im 12-Kanal-EKG in den Ableitungen II, III, aVF und V₂₋₅.



**Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE**



**Joachim
KOMORBIDITÄT**



**Michael
HOHES ALTER**



**Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG**



**Tülay
UNTERGEWICHT**

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

OCT-Corner: Rezidivierende Stentthrombose

C. Gangl¹, G. Delle-Karth²

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, und dem ²Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

■ Anamnese

Zur Aufnahme gelangte ein 51-jähriger männlicher Patient, der über seit einigen Tagen bestehende crescendoformig-pektanginöse Beschwerden klagte. Es bestand eine bekannte KHK mit Zustand nach mehrfachen Myokardinfarkten sowie multiplen LAD-PCIs. Im Aufnahmelaor waren ein auf 0,53 ng/ml ausgelenktes Troponin T sowie eine mit 429 U/l erhöhte CK bei ca. 11%igem CK-MB-Anteil auffallend. Das initiale EKG zeigte bis auf vorbestehende Repolarisationsstörungen über der Vorderwand keine akuten, ischämietypischen Veränderungen. Weiters bekannt waren ein NIDDM2, eine Adipositas sowie eine CAVK mit Zustand nach Insult. Die Medikation bei Aufnahme bestand im Wesentlichen neben einer plättchenhemmenden Monotherapie mit ASS aus einer antihypertensiven Kombinationstherapie mit Beta- und Angiotensin-Rezeptorblocker sowie Metformin und einem Statin.

■ Koronare Erkrankungshistorie

Bei dem Patienten besteht eine umfassende koronare Erkrankungshistorie. Diese beginnt 2007 mit einem Vorderwand-STEMI im Rahmen eines subtotalen thrombotischen LAD-Verschlusses, welche akut mit einem Taxus 3,0/20 mm Drug-eluting Stent (DES) versorgt wurde (Abb. 1, 2). Eine ungefähr 6 Monate später stattgefundene elektive Kontrollangiographie zeigte ein gutes Stentergebnis, die LAD imponierte dabei glattwandig ohne Hinweis auf restenotische Prozesse. Mitte 2008 entwickelte der Patient neuerdings instabile Angina

pectoris-Beschwerden, eine daraufhin durchgeführte Herzkatheter-Untersuchung zeigte allerdings ein gutes Langzeitergebnis des LAD-DES, ebenso konnten signifikante Stenosen in den restlichen Koronargefäßen ausgeschlossen werden. Im Jänner 2009 kam es auf Basis einer subtotalen Restenose im proximalen Bereich des bestehenden LAD-Stents aber-

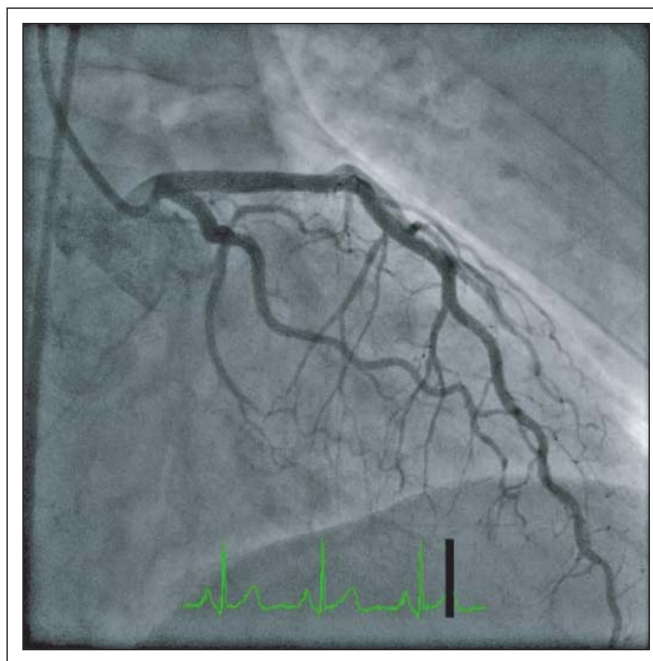


Abbildung 2: LAD post-PCI mittels TAXUS-DES

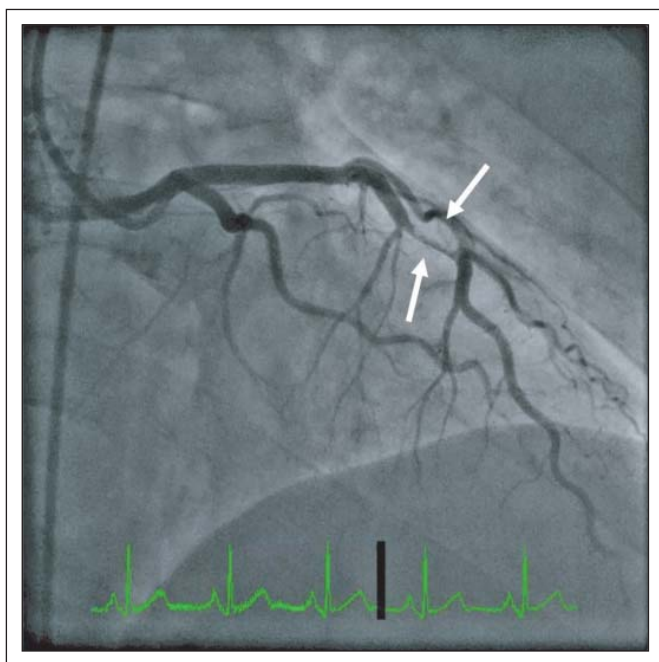


Abbildung 1: Subtotale LAD-Stenose im Rahmen eines Vorderwand-STEMI, 2007

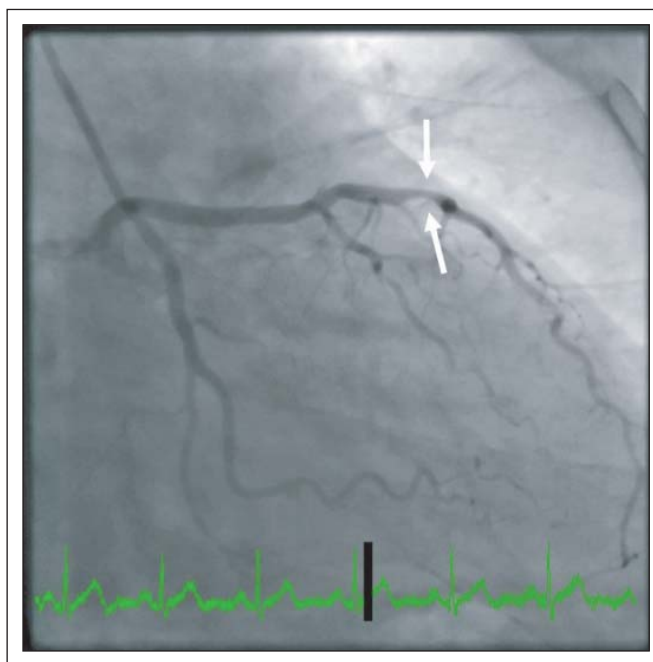


Abbildung 3: NSTEMI 2011 prä-PCI

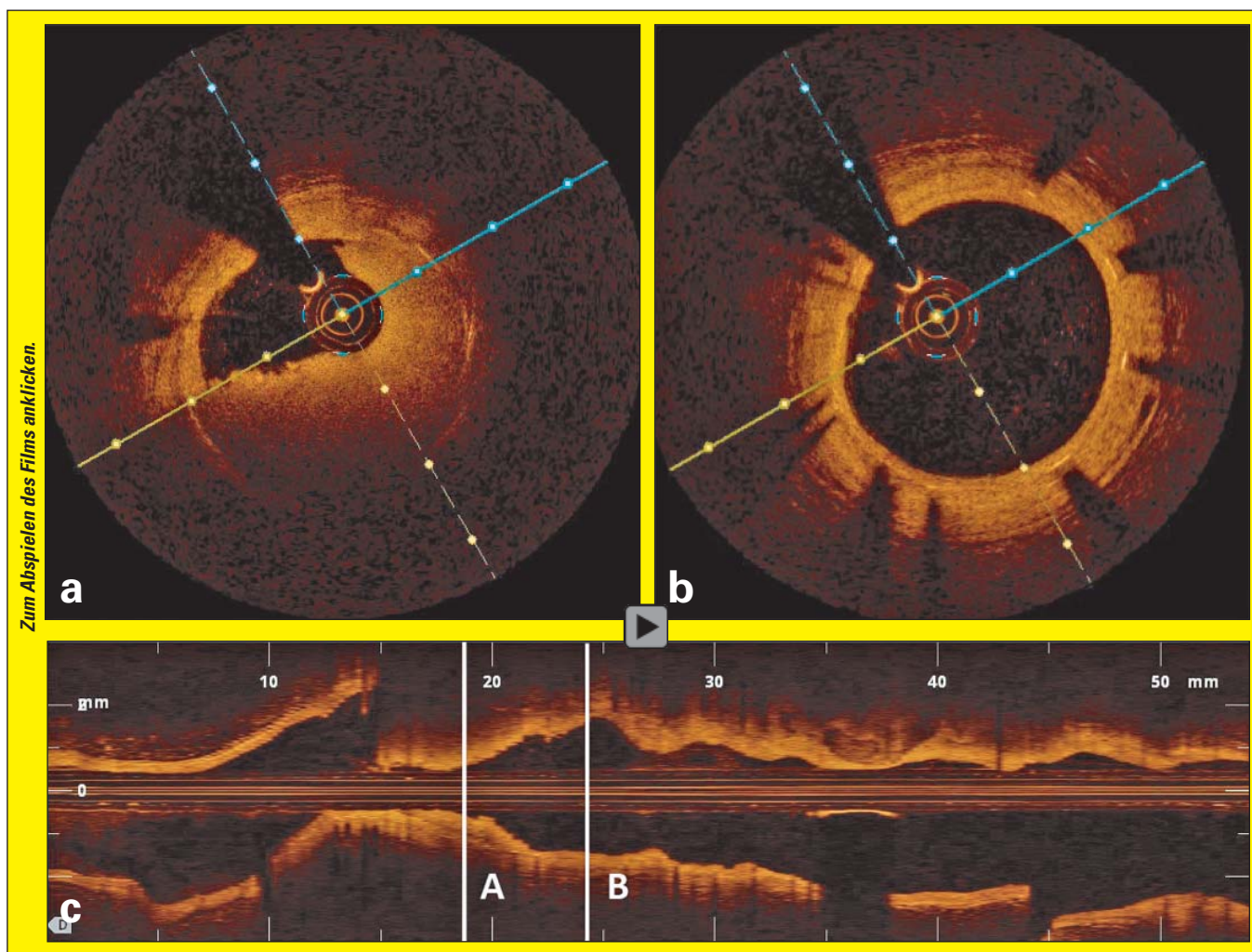


Abbildung 4: (a): Thrombus; (b): Gut eingewachsener Taxus-Stent direkt proximal der intraluminalen Masse; (c): Longitudinalschnitt mit Lokalisierungsmarker der Bilder 4a bzw. 4b.

mals zur Ausbildung eines NSTEMIs, welcher mittels Ballonangioplastie (EasyWay2 3,0 × 15 mm) dilatiert wurde. In einer ein Jahr später durchgeführten elektiven Koronarangiographie konnten keine relevanten Veränderungen an den Herzkranzgefäßen festgestellt werden.

■ Weiterer Verlauf

Im Dezember 2011 präsentierte sich der Patient abermals mit einem NSTEMI, angiographisch erschien im Bereich des bestehenden Drug-eluting Stents in der mittleren LAD eine Haziness, welche eine thrombotische Genese vermuten ließ (Abb. 3). Zur genaueren Evaluierung wurde vor der Intervention eine OCT durchgeführt, welche eine intraluminal Masse im Bereich des distalen Stent-Drittels zeigte. Diese imponierte mit irregulärer, signalreicher Oberfläche mit nachfolgend starker Signaldämpfung und daher von ihrer Charakteristik einem roten Thrombus entsprechend. Die Analyse angrenzender Frames zeigte in den Abschnitten distal sowie proximal des Thrombus ein gutes langfristiges Stentergebnis ohne Anzeichen neointimaler Hyperplasie (Abb. 4). Die Behandlung erfolgte nach Vordilatation mittels „Stent-in-Stent“-Implantation eines Promus-Element 3,0/24 mm DES. Direkt nach Stentimplantation kam es zum Auftreten eines Thrombusshifts in den 2. Diagonalast (Abb. 5), welche mittels anschließender Angioplastie behandelt wurde.

Eine weitere Intervention wurde im Juli 2012 aufgrund eines neuerlichen NSTEMIs notwendig. Dabei zeigte sich eine signifikante Restenose im bestehenden LAD-Stent auf Basis von ausgebildeter Neo-Atherosklerose mit offensichtlicher Plaque-ruptur. Die Versorgung erfolgte mittels Medikamentenbeschichtetem Ballon (SequentPlease). Auf die Durchführung einer OCT-Untersuchung wurde dabei verzichtet. Im Rahmen dieses Ereignisses wurde auch eine Umstellung der plättchenhemmenden Therapie von Clopidogrel auf Ticagrelor vorgenommen.

■ Akuteller Herzkatheter

Im November 2014 präsentierte sich der Patient nun abermals mit einem NSTEMI auf Basis eines akuten Verschlusses im distalen Ende der platzierten LAD-Stents, wobei einen Monat zuvor die dual-plättchenhemmende Therapie beendet worden war (Angiographie siehe Abb. 6, Stentkonturen eingezeichnet). Nach initialer Angioplastie mittels Dilatationen wurde eine OCT-Untersuchung durchgeführt: Diese zeigt den Promus-Element-Stent gering nach distal versetzt und nicht ganz 10 mm über das distale Ende des Taxus-Stents herausragend. Im proximalen Abschnitt zeigt sich eine deutliche Intimahyperplasie (Abb. 7), während im distalen Abschnitt wiederum Thrombusreste vorhanden sind. Vereinzelt lassen sich auch nicht-abgedeckt imponierende Stentstruts ausmachen

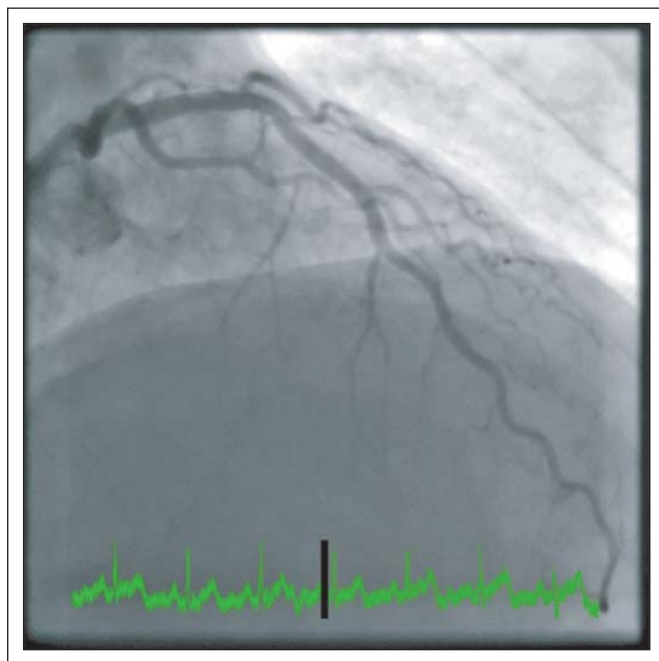


Abbildung 5: Post-PCI mittels Promus-Element (mit Thrombusshift im 2. Diagonalast).

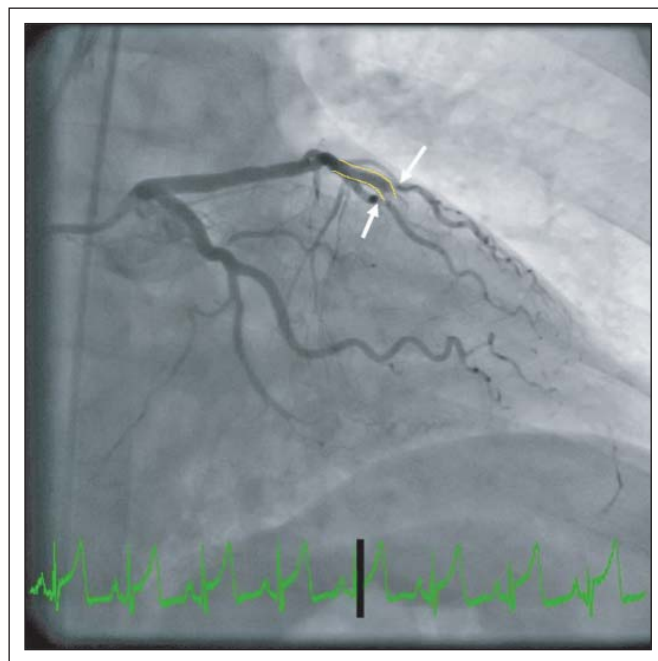


Abbildung 6: LAD-Verschluss vor Wiedereröffnung mit eingezeichneter Stentkontur.

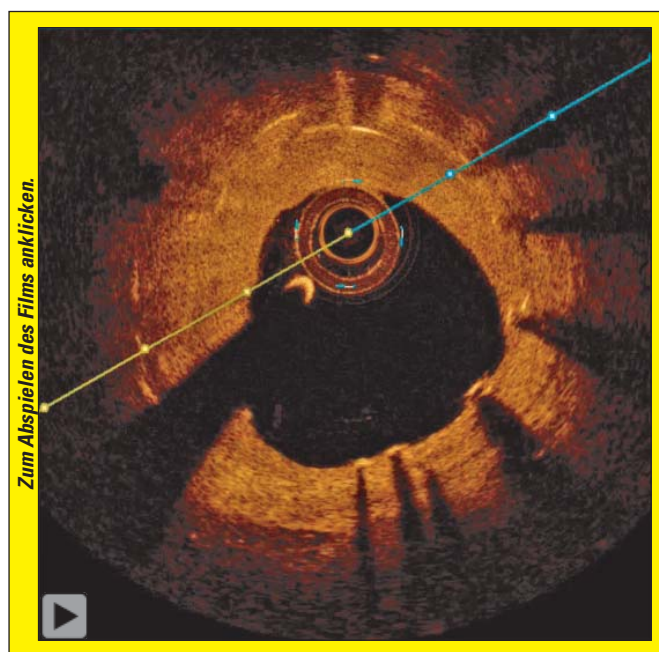


Abbildung 7: Intimahyperplasie im proximalen Abschnitt, vermutlich nicht-gecoverter Strut bei 4 Uhr.

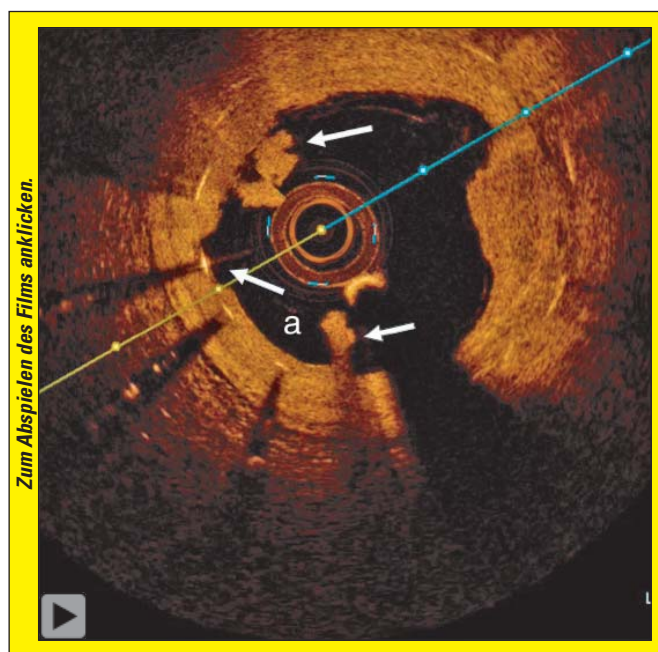


Abbildung 8: Thrombusreste im distalen Abschnitt des Taxus-Stents – ein Strut imponiert nicht-gecover (mit strahlenförmigem Sättigungsartefakt).

(Abb. 8, ein mit Pfeil „a“ markierter Stentstrut imponiert nicht-gecover mit zusätzlichem Sättigungsartefakt). Dies spricht im Allgemeinen für ein sehr starke – die Detektionsschwelle des OCT-Systems überschreitende – Lichtreflexion, welche aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs mit der Beendigung der DAP als mögliche Ursache für die aufgetretene Stentthrombose in Frage kommen. Es wurde eine lebenslange DAP mit ASS und Ticagrelor empfohlen. Jedenfalls konnte abschließend die Wiederherstellung eines guten Koronarflusses (TIMI 3) verzeichnet werden (Abb. 9).

■ Diskussion

In der OCT stellen sich intravaskuläre Thromben als reguläre oder irreguläre intraluminalen Massen mit direkter Verbin-

dung zur Gefäßwand oder frei im Lumen treibend dar. Mittels OCT können rote von weißen Thromben unterschieden werden, wobei rote (erythrozytenreiche) Thromben durch eine starke Rückstreuung sowie hohe Signaldämpfung charakterisiert sind und oft eine initial signalreiche Oberfläche mit nachfolgend raschem Abfall der Signalstärke zeigen. Weiße (plättchenreiche) Thromben zeigen deutlich weniger Rückstreuung sowie Dämpfung und imponieren homogener.

Die rasche Dämpfung des Lichtsignals verhindert bei roten Thromben oft die Darstellung darunter befindlicher Strukturen und stellt eine wichtige Limitation der Methode dar, da für den Thrombus ursächliche Faktoren häufig initial verborgen bleiben. Auch die Abgrenzung zwischen Thrombus und der darunterliegenden Gefäßwand ist aus diesem Grund oftmals

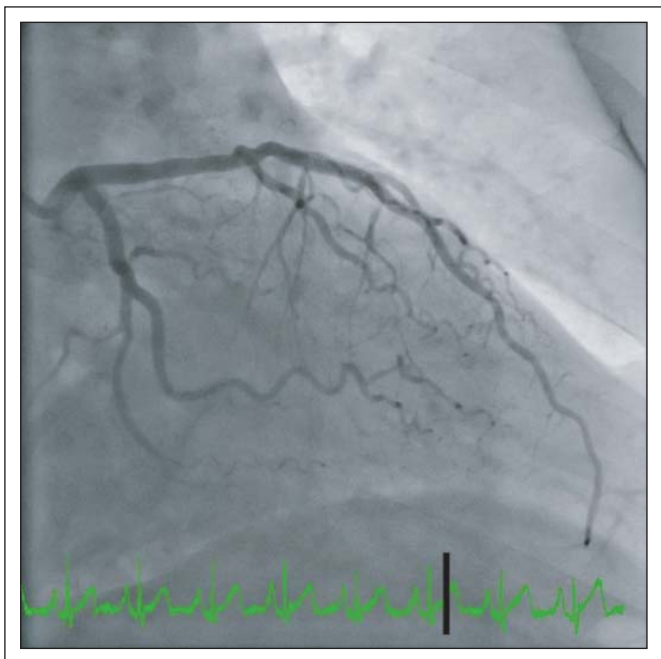


Abbildung 9: Post-LAD-Wiedereröffnung

nicht möglich. Die Betrachtung direkt benachbarter Frames ist oftmals zur weiteren Diagnostik essenziell. So kann beispielsweise der Ausschluss von signifikanter (Neo-) Atherosklerose einem Verdacht auf Plaqueruptur widersprechen oder malappositionierte, nicht-gecoverte Stentstruts einen kausalen Hinweis liefern.

Unser Beispiel zeigt den Stellenwert der OCT bei der Beurteilung von Stent-Problemen. Es kann klar zwischen Neo-Intima-Hyperplasien, Neoatherosklerose und Thrombosen unterschieden und eine dementsprechende Therapie abgeleitet werden. Dies findet auch in den rezenten Resvaskularisations-Guidelines mit einer Klasse-IIb-Empfehlung Berücksichtigung.

Weiterführende Literatur:

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014; 35: 2541–619.

Korrespondenzadressen:

Dr. Clemens Gangl
Medizinische Universität Wien/AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: clemens.gangl@meduniwien.ac.at

a.o. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
4. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern*

ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

ELIQUIS® bietet eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien und schweren Blutungen vs. Warfarin.^{1†}

ÜBERLEGENHEIT
bei
Schlaganfällen/
systemischen
Embolien
vs. Warfarin¹

Eliquis®
Apixaban

ÜBERLEGENHEIT
bei
schweren
Blutungen
vs. Warfarin^{1†}

ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren angezeigt ist, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II).²

* Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

† Schwere Blutungen und Gesamtmortalität waren die wichtigsten sekundären Endpunkte in der ARISTOTLE-Studie und sind entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet worden, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamtmortalität war in der Apixaban-Gruppe signifikant geringer als in der Warfarin-Gruppe (3,52%/Jahr vs. 3,94%/Jahr; HR 0,89; p=0,047).

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version. 432AT14PR06430-02, 10/2014; EU-061-14/1/19.08.2014

Fachkurzinformation siehe Seite 53



Bristol-Myers Squibb



Clinical Shortcuts: Einsatz einer perioperativen Betablockertherapie zur Reduktion von Morbidität und Mortalität – Kurzfassung einer Cochrane-Meta-Analyse*

H. Blessberger, J. Kammler, C. Steinwender

Aus der Abteilung für Innere Medizin 1 – Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus Linz

■ Hintergrund

- Betablocker können das Herz vor Katecholaminstress schützen.
- Die Fähigkeit dieser Substanzklasse, Risikopatienten perioperativ vor kardiovaskulären Komplikationen zu bewahren, wurde in Studien geprüft.
- Große randomisierte, kontrollierte Studien erbrachten allerdings zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.
- Mittels einer Meta-Analyse wollten wir die Auswirkung der perioperativen Betablockergabe auf Morbidität und Mortalität anhand der verfügbaren Evidenz systematisch untersuchen [1].

■ Methodik

- 20 Datenbanken wurden ohne Sprachrestriktionen vom Zeitpunkt ihrer Initialisierung bis zum Juni 2013 mit speziellen Suchalgorithmen abgefragt.
- Es wurden randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die eine Betablockergruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen (Placebo- oder Standardversorgungsgruppe).
- Alle – oder zumindest ein Großteil der Patienten – mussten eine Operation in Vollnarkose erhalten haben.
- Primäres Outcome: 30-Tages-Mortalität jedweder Ursache.
- Sekundäre Outcomes: akute Herzinfarkte, Schlaganfälle, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardien, hypotensive Episoden, kardiale Dekompensationen, Bronchospasmen, Dauer und Kosten des Krankenhausaufenthaltes, Lebensqualität.
- Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte getrennt für Herzchirurgie und Nicht-Herzchirurgie aufgrund des unterschiedlichen Risikoprofils.
- Es wurde der Effekt zahlreicher klinischer und methodischer Einflussfaktoren (potenzieller Confounder) mittels Meta-Regression und Subgruppenanalysen evaluiert.

■ Resultate

- Es wurden insgesamt 89 Studien mit 19.211 randomisierten Patienten eingeschlossen (53 Studien Herzchirurgie: 6486 Patienten, 36 Studien Nicht-Herzchirurgie: 12.725 Patienten).
- Für die genauen Ergebnisse siehe Tabelle 1.
- In der Nicht-Herzchirurgie-Gruppe bestand bei Analyse aller Studien kein Hinweis auf eine Erhöhung der Gesamtmortalität sowie des Schlaganfallsrisikos unter Betablockergabe. Wurden allerdings die Studien mit Standardversorgungs-kontrollgruppe weggelassen und betrachtete man nur die qualitativ höherwertigen placebokontrollierten Studien, so zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Mortalität und der Schlaganfallshäufigkeit unter Betablockertherapie.
- Es konnten keine Studien identifiziert werden, die die Lebensqualität untersuchten.
- Nur 3 Studien evaluierten die Behandlungskosten. Die präsentierten Angaben lagen dabei so weit auseinander, dass eine gemeinsame Auswertung der Ergebnisse nicht sinnvoll war.

* Gekürzt und übersetzt aus [1] mit Genehmigung von John Wiley & Sons, Ltd.

Tabelle 1: Ergebnisse der Meta-Analyse.

Parameter	Herzchirurgie	NNTB/NNTH	Nicht-Herzchirurgie	NNTB/NNTH
Mortalität (30 Tage)	0,73 (0,35–1,52)	n/a n/a	1,24 (0,99–1,54) 1,27 (1,01–1,59) [†]	n/a 189
Zerebrovaskuläre Ereignisse	1,52 (0,58–4,02)	n/a n/a	1,59 (0,93–2,71) 2,09 (1,14–3,82) [‡]	n/a 255
Myokardinfarkte	1,04 (0,71–1,51)	n/a	0,73 (0,61–0,87)*	72
SVTs	0,44 (0,36–0,53)*	6	0,72 (0,56–0,92)*	111
Ventrikuläre Arrhythmien	0,37 (0,24–0,58)	29	0,64 (0,30–1,33)	n/a
Bradykardien	1,61 (0,97–2,66)	n/a	2,24 (1,49–3,35)	18
Hypotonie	1,54 (0,67–3,51)	n/a	1,50 (1,38–1,64)*	15
Kardiale Dekompensationen	0,22 (0,04–1,34)	n/a	1,17 (0,93–1,47)*	n/a
Bronchospasmen	1,49 (0,31–7,14)	n/a	0,94 (0,55–1,59)	n/a
Krankenhausaufenthalt	–0,54 Tage (–0,90 bis –0,19) ^{†*}	n/a n/a	–0,27 Tage (–1,29 bis 0,75) [†]	n/a n/a

Alle Angaben sind Risk Ratios (RR) mit korrespondierenden 95%-CI, außer: [†] mittlere Differenz mit 95%-CI; * ausreichende statistische Power der Daten (ermittelt mittels Trial Sequential Analysis [TSA] bzw. einem konventionellen Sample-size-Berechnungsprogramm für die Krankenhausaufenthaltsdauer); [‡] Subgruppe der placebokontrollierten Studien.

NNTB = number needed to treat for an additional beneficial outcome; NNTH = number needed to treat for an additional harmful outcome; SVTs = supraventrikuläre Tachykardien; n/a = nicht anwendbar.

■ Diskussion

Herzchirurgie

- Wir fanden keine Hinweise auf eine Auswirkung einer Betablockertherapie auf die Gesamtmortalität nach Herzoperationen.
- Ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien nach herzchirurgischen Eingriffen konnten mit Betablockergabe signifikant reduziert werden. Das könnte mit ein Grund für die signifikant verringerte Gesamtaufenthaltsdauer unter Betablockertherapie sein.
- Wir fanden keine Hinweise auf ein erhöhtes Auftreten von bradykarden oder hypotensiven Episoden sowie Schlaganfällen unter Betablockerbehandlung. Des Weiteren konnten akute Myokardinfarkte in diesem Setting nicht signifikant reduziert werden. Das mag einerseits mit dem engmaschigen hämodynamischen Monitoring bei Herzoperationen zusammenhängen, andererseits sind Schlaganfälle und Herzinfarkte nach Herzoperationen möglicherweise durch die chirurgische Manipulation an sich (Herz-Lungen-Maschine, Kanülierung der Aorta, Anastomosen an den Koronararterien) eher bedingt als durch den perioperativen Katecholaminstress, der durch Betablockergabe beeinflusst werden kann.

Nicht-Herzchirurgie

- Gesamtmortalität und Schlaganfallshäufigkeit waren bei Betablockergabe in der Subgruppe der placebokontrollierten Studien signifikant erhöht.
- Diese Ergebnisse wurden wesentlich durch die POISE-Studie beeinflusst. Wenn diese Studie von der Analyse ausgeschlossen wurde, verlor das Ergebnis seine statistische Signifikanz.
- Die POISE-Studie schloss mehr als 8000 randomisierte Patienten ein und erfüllte die höchsten methodischen Qualitätsstandards [2]. Die Patienten der Betablocker-Gruppe erhielten 2–4 Stunden vor der geplanten OP eine relativ hohe Metoprolol-Dosis ohne vorherige Dosistitration. Dies könnte die Ursache für die erhöhte Inzidenz von hypotensiven Episoden und damit assoziierten Schlaganfällen unter Betablockertherapie in dieser Studie gewesen sein.
- Akute Myokardinfarkte und supraventrikuläre Tachykardien wurden unter Betablockertherapie signifikant reduziert, während die Anzahl hypotensiver und bradykarder Episoden signifikant anstieg. Diese Effekte stehen mit den pharmakodynamischen Wirkungen einer Betablockertherapie im Einklang.

■ Was sagen die derzeitigen Guidelines?

Herzchirurgie

- Aktuelle ESC-Guidelines empfehlen die Gabe von Betablockern vor Herzoperationen zur Verhinderung von postoperativem Vorhofflimmern und seiner Konsequenzen (Klasse I, Level of Evidence A) [3]. Eine Betablockertherapie soll vor einer geplanten Herzoperation bei hämodynamischer Verträglichkeit nicht abgesetzt werden.

Nicht-Herzchirurgie

- Gemäß den ESC-Guidelines 2014 für das perioperative Management in der Nicht-Herzchirurgie kann die Einleitung einer Betablockertherapie bei Patienten mit bekannter KHK oder Myokardischämie im Rahmen der präoperativen Abklärung sowie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten (> 2 Risikofaktoren des Revised Cardiac Risk-Index bzw. ASA-Klasse ≥ 3) erwogen werden (Klasse IIb, Level of Evidence B) [4].
- Dabei soll immer eine Titrierung der Betablockerdosis vorgenommen werden (Zielherzfrequenz 60–70/min. in Ruhe mit systolischen Blutdruckwerten > 100 mmHg). Die Einleitung der Therapie soll optimalerweise 7–30 Tage vor der OP erfolgen [4].
- Eine Betablockertherapie soll vor Operationen mit niedrigem OP-Risiko nicht eingeleitet werden [4].
- Eine Betablockertherapie soll bei hämodynamischer Verträglichkeit präoperativ nicht abgesetzt werden (schädliche Wirkung im Rahmen eines Betablocker-rebound-Phänomens) [4].

■ Ausblick

- Genauer Zeitrahmen sowie Titrierungsmodus bei Einleiten einer Betablockertherapie vor Nicht-Herzoperationen sowie eine genaue Charakterisierung des kardiovaskulären Risikopatientengutes, das von dieser Therapie profitieren könnte, sollten im Fokus weiterführender Studien stehen.

Literatur:

1. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. Cochrane Database Syst Rev 2014; 9: CD004476.
2. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1839–47.
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35: 2541–619.
4. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2014; 35: 2383–431.

Korrespondenzadresse:

Dr. Hermann Blessberger
Abteilung für Innere Medizin 1 – Kardiologie
(Vorstand: Prim. Doz. Dr. Clemens Steinwender)
AKH Linz
A-4021 Linz
Krankenhausstraße 9
E-Mail: hermann.blessberger@akh.linz.at



MED Netzwerk

MED Netzwerk bietet Ihnen:

- Vernetzung von Ärztgruppen, Fachmedien und Fachgesellschaften
- Möglichkeit zum regelmäßigen fachlichen Austausch
- Zahlreiche DFP-zertifizierte Fortbildungsmöglichkeiten



Erfahren Sie mehr auf
www.mednetzwerk.at

Neu

Mit freundlicher Unterstützung von:

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

 Österreichische Gesellschaft für
Internistische Angiologie
(Österreichische Gesellschaft für Gefäßmedizin)
www.gefaesse.at

 Österreichische
Schlaganfall-Gesellschaft

 Österreichische
Gesellschaft für
Nephrologie

 Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

Buchbesprechung

■ Arrhythmien. EKG-Update für Akutmediziner

M. Rohla, F. Glaser. Verlag Dr. Miklos Rohla, Krems/Donau, 1. Aufl., 2014, 336 Seiten, 300 Abbildungen, 24 Tabellen. ISBN 978-3-95017941-5. EUR 49,90

Bestellung: www.kardiologie.wien

Die Diagnostik von Herzrhythmusstörungen ist seit der Einführung des 12-Ableitungs-EKGs in die Medizin vor mehr als 100 Jahren eine Domäne der Elektrokardiographie. Therapeutisch hat sich dazu die klinische Elektrophysiologie in den vergangenen 25 Jahren durch die Einführung der Katheterablation rasant entwickelt.

Anfang der 1990er-Jahre standen dabei vor allem supraventrikuläre Tachykardien im Mittelpunkt des Interesses, da es durch die Ablation der langsamen Leitungsbahn bei einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie und durch die Unterbrechung der akzessorischen Leitungsbahn beim WPW-Syndrom erstmals gelang, Rhythmusstörungen auf Dauer zu heilen. Am Ende des Jahrzehnts rückte die Ablation am kavotrikuspidalen Isthmus des rechten Vorhofes in den Vordergrund, da es damit möglich wurde, typisches (isthmusabhängiges) Flattern zu eliminieren. Der markanteste Anstieg der elektrophysiologischen Prozeduren ist jedoch den bahnbrechenden Erkenntnissen der Gruppe um Michel Haïssaguerre in Bordeaux geschuldet, der zu eben diesem Zeitpunkt nachweisen konnte, dass den Pulmonalvenen eine entscheidende Rolle bei der Auslösung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zukommt. Mit der zusätzlichen Entwicklung der 3D-Mappingtechnologie und effektiverer Formen der Energieabgabe (gekühlte Elektroden) ist es heute möglich geworden, viele Patienten mit Vorhofflimmern wirksam zu be-

handeln. In den vergangenen Jahren wurden nun auch immer mehr Patienten mit komplexen Kammetachykardien bei struktureller Herzerkrankung therapiert.

Die Herausforderung für den klinisch tätigen Kardiologen/Internisten besteht heute nicht zuletzt darin, den einzelnen Patienten mit Herzrhythmusstörungen richtig zu diagnostizieren und seiner individuellen Therapieform (Medikamente, Schrittmacher, Ablation) zuzuführen.

Miklos Rohla und Franz Glaser sind seit vielen Jahren auf dem Gebiet der Kardiologie und insbesondere in der Rhythmologie durch zahlreiche EKG-Kurse österreichweit anerkannt. Ihnen ist es aufgrund ihrer Erfahrung im nicht-invasiven

und invasiven Bereich im vorliegenden Leitfaden vortrefflich gelungen, dieser Herausforderung zu begegnen und eine Entscheidungshilfe für Diagnose und Therapie zu bieten. So werden alle gängigen Krankheitsbilder zunächst kurz in ihrer Pathologie angesprochen, danach erfolgt die Hinwendung zum Oberflächen-EKG. Der Abschluss wird mit der strukturierten elektrophysiologischen Analyse und Therapie gebildet. Damit entsteht ein äußerst klares, detailliertes und gut strukturiertes rhythmologisches Nachschlagwerk.

Ich gratuliere den beiden Autoren, mit denen mich eine jahrzehntelange fachliche und freundschaftliche Beziehung verbindet, sehr herzlich zu ihrem Buch!



Ich bin sicher, dass es ein weiterer Mosaikstein sein kann, die Aus- und Weiterbildung auf diesem wichtigen Spezialgebiet der Kardiologie nachhaltig zu fördern.

H. Pürerfellner, Linz

ESC Acute Cardiovascular Care Young Investigators Award 2014

K. Huber

Der ESC Acute Cardiovascular Care Young Investigators Award ging 2014 an einen jungen Herzchirurgen aus Österreich, Herrn **Dr. Johannes Holfeld** von der Universitätsklinik für Herzchirurgie in Innsbruck. Bemerkenswert ist dabei, dass die Arbeit aus mehr als 600 eingereichten Abstracts von einem internationalen Expertenteam ausgewählt und für besonders förderungswürdig gehalten wurde. Herrn Dr. Holfeld und seiner Abteilung (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Michael Grimm) gebührt unsere Anerkennung und Gratulation! Die Thematik und den Inhalt der Arbeit fassen wir wie folgt zusammen:

■ Stoßwellentherapie induziert Angiogenese via Toll-like Rezeptor 3

Trotz großer Fortschritte in der Revaskularisation und Pharmakotherapie des Herzinfarkts bleibt die Regeneration von ischämischem Myokard ein ungelöstes Problem. Der Untergang von Kardiomyozyten führt zu einem irreversiblen Funktionsverlust mit Ausbildung einer fibrotischen Infarktscarbe.

Bisher intensiv beforschte Methoden zur Herzmuskelregeneration, insbesondere Stammzellen- und Gentherapie, konnten trotz teilweise vielversprechender Ergebnisse noch keine breite klinische Anwendung finden. Dies dürfte an der Komplexität der Methoden, am Nebenwirkungsprofil und auch an ethischen Problemen liegen.

Dennoch braucht die Herzmedizin bei einer stetig wachsenden Zahl an Patienten mit Herzinfarkt dringend regenerative Therapiemethoden – zum Wohle der Patienten wie auch aus sozioökonomischen Überlegungen. Ein alternativer Ansatz ist die Stoßwellentherapie. Sie wird in der Medizin schon seit über 30 Jahren zur Lithotripsie (Nierensteinertrümmerung) eingesetzt. Aufgrund eines Zufallsbefundes in den 1980er-Jahren erkannte man, dass Stoßwellen auch Regeneration anregen. Seither wurde der regenerative Effekt für eine Vielzahl von Anwendungen etabliert. In niedrigen Energien werden Stoßwellen heute routinemäßig zur Behandlung von Wundheilungsstörungen, Pseudoarthrosen und Sehnenansatzzerkrankungen (z. B. Fersensporn, Tennisellbogen) angewandt. In Deutschland haben sie teilweise schon Eingang in den Leistungskatalog der Sozialversicherungsträger gefunden! (Nähere Informationen gibt es auf der Website der internationalen Stoßwellengesellschaft: www.ismst.com)

Seit einigen Jahren wird daran gearbeitet, den regenerativen Effekt der Stoßwellentherapie auch für die Anwendung am Herzen zu modifizieren. Vielversprechende präklinische Untersuchungen haben bereits zur klinischen Anwendung im Rahmen von Studien geführt. Wissenschaftlich an der Spitze und in internationalen Fachkreisen hoch anerkannt für die Weiterentwicklung dieser neuen Therapie ist die Universitätsklinik für Herzchirurgie in Innsbruck mit einer Arbeitsgruppe rund um Dr. Johannes Holfeld.

Eine Vielzahl an positiven Effekten der kardialen Stoßwellentherapie wurde bereits beschrieben – darunter die Induktion von Angiogenese (Aussprossung neuer Blutgefäße) und die Modulation der Inflammation. Dabei blieb aber der Wirkmechanismus nahezu gänzlich unbekannt. Dr. Holfeld konnte nun Licht ins Dunkel bringen: Seine Arbeit wurde im Rahmen des Jahreskongresses der ESC Acute

Cardiac Care Association im Oktober 2014 in Genf vorgestellt und sogleich mit dem Young Investigators Award ausgezeichnet!

Gemeinsam mit seiner Arbeitsgruppe am Herzchirurgischen Forschungslabor in Innsbruck konnte Dr. Holfeld zeigen, dass Stoßwellen einen ganz bestimmten Rezeptor des angeborenen Immunsystems aktivieren, namentlich Toll-like Rezeptor 3. Sobald einmal aktiviert, werden über dessen Signalwege sämtliche bekannten Effekte der Stoßwellentherapie und hierunter insbesondere wiederum Angiogenese und Inflammationsmodulation im ischämischen Muskel angeregt. Sämtliche relevanten Moleküle der bekannten Signalwege konnten nachgewiesen und unter Verwendung von Knock-out-Modellen und „Gene silencing“ einwandfrei bewiesen werden. Teile der entsprechenden molekularen Mechanismen wurden bereits 2013 bei der Jahrestagung der American Heart Association, sowie 2014 beim ESC-Kongress in Barcelona präsentiert.

Diese neue Erkenntnis bringt die kardiale Stoßwellentherapie wieder einen Schritt weiter in Richtung klinischer Routineanwendung. Neben der Universitätsklinik für Herzchirurgie in Innsbruck arbeiten im deutschsprachigen Raum auch die Kardiologischen Abteilungen der Universitäten Frankfurt und Bern an der neuen Technologie.



Dr. Johannes Holfeld

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer
Notaufnahme, Wilhelminenspital
A-1160 Wien
Montleartstraße 37
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

30 Jahre Sedacoron® (Amiodaron) in Österreich!

Seit nunmehr 30 Jahren ist Sedacoron® (Amiodaron) in Österreich zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verfügbar. Ein Anlass, die Entwicklung der Substanz sowie den Einsatz von Sedacoron® in den vergangenen 3 Dekaden Revue passieren zu lassen und die Highlights dieser langen Erfolgsgeschichte in Erinnerung zu rufen.

Amiodaron wurde 1946 von G.V. Anrep entdeckt, ursprünglich als Antianginosum eingesetzt und seit 1969 als Antiarrhythmikum verwendet. Amiodaron zeigt eine komplexe Pharmakologie: Es blockiert zahlreiche Ionenkanäle und auch Rezeptoren. Neben der Blockierung von Kaliumströmen und Kalziumströmen zeigt die Substanz auch Klasse-I-artige Effekte sowie beta-adrenorezeptor-antagonistische Eigenschaften und inhibiert auch die Na⁺/K⁺-ATPase.

Hinsichtlich der Mechanismen muss zwischen zwei Effekten unterschieden werden:

1. Akut auftretende, wie beispielsweise die Natriumkanalblockade und ein gewisser Anteil der Repolarisationsverlängerung.
2. Sich langsam entwickelnde, wie der volle Effekt auf die Repolarisation, der erst nach ca. 14 Tagen erreicht wird.

Erst die detaillierten und kontrollierten experimentell pharmakologischen und klinischen Studien der 1980er- und 1990er-Jahre führten dazu, dass die Substanz heute unter einem klaren Licht erscheint und ein zielgerichteter Einsatz im klinischen Alltag möglich ist. Amiodaron ist eine umfassend wirksame pharmakologische Substanz, die mehr als nur ein Klasse-III-Antiarrhythmikum ist:

1. Die kalium-, natrium-, kalzium- und betablockierenden Effekte bilden die Grundlage für die ausgewogene antiarrhythmische Wirksamkeit.
2. Die Inhibierung der Prostaglandinsynthese scheint eine bedeutende

Rolle in der Erhaltung von Zellmembranen während ischämischer Vorgänge zu spielen.

3. Amiodaron inhibiert die adenosin-triphosphatsensitive Kaliumkanalaktivität, welche unter einer Ischämie als auslösender Faktor für die Arrhythmieentstehung verantwortlich scheint.

Amiodaron besitzt somit nach heutigem Wissensstand **3 Haupteffekte**: Es wirkt antiischämisch, antiarrhythmisch und antifibrillatorisch.

Amiodaron ist neben Flecainid das am häufigsten eingesetzte Antiarrhythmikum. Auch in der Ära der Ablationstherapie von Vorhofflimmern und im Zeitalter des ICD zur Behandlung maligner ventrikulärer Arrhythmien ist Amiodaron unersetzlich.

Amiodaron ist bei folgenden **Krankheitsbildern** indiziert: Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistenten Herzrhythmusstörungen oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden.

1. Ventrikuläre Arrhythmien einschließ-lich hämodynamisch instabilen Tachykardien:
 - höhergradige komplexe ventrikulärer Extrasystolen
 - rezidivierende Kammertachykardie
 - rezidivierendes Kammerflimmern
2. Supraventrikuläre Arrhythmien:
 - Vorhofflimmern und -flattern
 - paroxysmale Tachykardien
 - AV-Knoten-Tachykardien
 - WPW-Syndrom

Des Weiteren kann Amiodaron vielfach sogar ein langjährig bestehendes Vorhofflimmern konvertieren. Darüber hinaus bewirkt diese Substanz bei einem eventuellen Wiederauftreten des Vorhofflimmerns eine Reduktion der Ventrikelfrequenz durch eine zusätzliche Wirkung auf den AV-Knoten.

Der „Aufstieg“ von Amiodaron im klinischen Alltag wurde durch ein beson-

deres Ereignis, die „Schicksalsstunde“ in der Antiarrhythmika-Therapie, eingeleitet: Am 25. April 1989, 11.00, wurde am National Institute of Health in Bethesda/Maryland eine Pressekonferenz abgehalten und die Öffentlichkeit vom Abbruch der klinischen CAST-Studie informiert. Hinsichtlich der Sicherheit und Prognose von Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen, die mit Flecainid oder Encainid behandelt worden waren, brachte CAST erschütternde Ergebnisse: In der Verumgruppe waren signifikant mehr Patienten verstorben als in der Placebogruppe. Die Bewertung von Rhythmusstörungen und deren Behandlung hat sich seit den CAST-Ergebnissen drastisch verändert. Die Fachwelt war verunsichert, da man bis dato der Meinung war, dass die Suppression von Rhythmusstörungen mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht.

Auf der Suche nach einer neuen Therapiemöglichkeit von Patienten mit Herzrhythmusstörungen stieß man auch wieder auf Amiodaron. Dabei wurde die Substanz nicht nur bei ventrikulären Rhythmusstörungen untersucht (EMIAT, CAMIAT), sondern auch bei Vorhofflimmern. Österreich war in dieser Zeit eines der ersten Länder weltweit, in dem die Kardiologen ihre Vorhofflimmer-Patienten mit Amiodaron behandelt haben.

In diesen „schweren Zeiten“ wurde auch eine Veranstaltungsreihe ins Leben gerufen, die „Attersee-Kardiologengespräche“, die erstmals alle maßgeblich in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen in Österreich involvierten Experten an einen Tisch brachte, um gemeinsam mit international anerkannten Rhythmologen einen intensiven Wissensaustausch zu betreiben. Unter der wissenschaftliche Leitung von **Univ.-Prof. Ing. Dr. Gerhard Stark** und mit Unterstützung der damaligen EBEWE Pharma (jetzt Sandoz) konnte diese Veranstaltungsreihe mehr als 17 Jahre so gut wie alle bedeutenden internationalen Rhythmologen/Kardiologen ihrer Zeit nach Unterach am Attersee bringen. Zu diesen Experten zähl-

ten beispielsweise: T. Peter (USA), M. Borggreffe (D), L. Belardinelli (USA), K. Beckman (USA), F. W. A. Verheugt (NL), W. Parmley (USA), A. J. Camm (GB), M. Rosen (USA), W. Haverkamp (D), G. Hindricks (D), H. J. J. Wellens (B), B. Singh (USA), G. Breithardt (D), K. H. Kuck (D) u. v. a.

Der Erfahrungsaustausch zwischen internationalen und nationalen Experten sowie die Ergebnisse aus diesen Diskus-

sionen haben dazu geführt, dass Amiodaron in Österreich einen bedeutenden Stellenwert in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen erreicht hat.

Nach wie vor ist Amiodaron eine der wichtigsten und effektivsten antiarrhythmisch wirksamen Substanzen und ist auch in Zeiten einer Ablationstherapie und trotz des Einsatzes von ICDs nicht aus dem Armamentarium des Kardiologen wegzudenken.

Weitere Informationen:

SIGNATIS[®]pharma

Signatis Pharma GmbH
A-1130 Wien
Lainzer Straße 121/9
E-Mail: office@signatispharma.com
www.signatispharma.com

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Sedacoron® 50 mg/ml – Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält das Äquivalent von 150 mg Amiodaronhydrochlorid. 1 ml enthält 50 mg Amiodaronhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Eine Ampulle mit 3 ml enthält 60,6 mg Benzylalkohol. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. **ATC-Code:** C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Sedacoron ist für die Prophylaxe und Behandlung schwerwiegender Herzrhythmusstörungen indiziert, wenn andere Behandlungen nicht wirksam oder kontraindiziert sind: – Vorhofflimmern wie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern; – AV-Knoten-Arrhythmien und AV-Reentry-Tachykardien, z. B. im Rahmen eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms; – Lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich persistierende oder nicht persistierende ventrikuläre Tachykardien oder Episoden von Kammerflimmern. Sedacoron wird bei Patienten verwendet, bei denen ein schnelles Ansprechen auf die Behandlung erwünscht oder eine orale Verabreichung nicht möglich ist. **Gegenanzeigen:** – Sinusbradykardie, sinoatrialer Block (Risiko eines Sinusstillstands); – Sick-Sinus-Syndrom bei Patienten ohne Schrittmacher. – AV-Block zweiten oder dritten Grades bei Patienten ohne Schrittmacher. In diesen Fällen darf Amiodaron in Spezialabteilungen und nur in Verbindung mit einem Schrittmacher injiziert werden. – Schilddrüsenfunktionsstörungen; – Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern; – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80 (E433), Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A., 2705-906 Terrugem SNT. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Oktober 2014. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Sedacoron® 200 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. **ATC-Code:** C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: – höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen; – rezidivierende Kammer-tachykardie; – rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: – Vorhofflimmern und -flattern; – paroxysmale Tachykardien; – AV-Knoten-Tachykardien; – WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; – Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung; – Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifasikulären Blöcken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); – Torsade de Pointes; – schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; – Jodallergie; – Hypokaliämie; – vorbestehender QT-Verlängerung; – Lungenfibrose; – schweren Leberparenchymschäden; – gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; – gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; – gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; – gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; – in der Schwangerschaft, außer unbedingt notwendig; – während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** März 2014. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



Neu in der grünen Box: Cholib® die Kombipower – Fenofibrat und Simvastatin

Seit 1.11. 2014 gibt es eine neue Kombination für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie. Cholib® kombiniert die beiden bewährten Wirkstoffe Fenofibrat und Simvastatin in einer Tablette, deren Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten erfolgt, und ermöglicht damit Patienten eine verbesserte Einhaltung ihrer Therapie.

Cholib® kombiniert in einer täglich einzunehmenden Tablette zwei bewährte Wirkstoffe. Das Medikament enthält Fenofibrat, bekannt als Standard-Therapie bei der Reduzierung von Triglyzeriden, und Simvastatin, eines der meistverschriebenen Statine weltweit.

Cholib® ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie geeignet, um die Triglyzeride abzusinken und die HDL-Cholesterin-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-Cholesterin-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind [1].

Durch die erstmalige Kombination der beiden genannten Wirkstoffe in einer Tablette ist für Mediziner und Patienten auch eine verbesserte Einhaltung der Therapie möglich – gerade bei Patienten, die bereits mehrere Medikamente täglich für ihre Herzgesundheit einnehmen müssen.

Die Einnahme der täglichen Dosis (eine Tablette) kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Cholib® ist ab so-

fort in Österreich in den beiden Fixdosen 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg erhältlich [1].

Neben- und Wechselwirkungen: Die bislang unter Cholib® aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen den bekannten unerwünschten Ereignissen, die unter Fenofibrat und/oder Simvastatin auftreten. Bei den Arzneimittelinteraktionen ist auf die relevanten Wechselwirkungen der Monosubstanzen achtzugeben [1].

Literatur:

1. Fachinformation Cholib® 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2014.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:



Abbott GmbH

Dr. med. Sanja Travica

Head of Medical Affairs AT/CH

A-1230 Wien

Perfektastraße 84A

Tel.: 01/ 891 22 536

E-Mail: sanja.travica@abbott.com



Fachkurzinformation

Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten; Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette Cholib 145 mg/20 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin. Eine Filmtablette Cholib 145 mg/40 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Butylhydroxyanisol (E 320), Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Maisstärke, Docusat-Natrium, Saccharose, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Hypromellose (E 464), Croscopolidon (E 1202), Magnesiumstearat (E 572), Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid), Ascorbinsäure (E 300). Filmüberzug: Cholib 145 mg/20 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Gelborange S (E 110). Cholib 145 mg/40 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10BA04. **Anwendungsgebiete:** Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusinken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile; Bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen; Aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Genese; Bekannte Erkrankung der Gallenblase; Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie; Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m²); Begleitende Anwendung von Fibraten, Statinen, Danazol, Ciclosporin oder starken Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4; Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren); Schwangerschaft und Stillzeit; Anamnestisch bekannte Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5x oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorausgehenden Statin-Behandlung. **Zusätzlich bei Cholib 145 mg/40 mg:** Begleitende Verabreichung von Amiodaron, Verapamil, Amlodipin oder Diltiazem. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Abbott Healthcare Products Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** August 2014.

Erhöhte Herzfrequenz – ein Risikofaktor

Herzinsuffiziente Patienten mit erhöhter Herzfrequenz von > 70 Schlägen/Minute haben ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko [1]. Dieses Risiko kann durch eine adäquate Herzfrequenzsenkung mit Procoralan® (Ivabradin) signifikant gesenkt werden (Abb. 1) [2].

Die Dringlichkeit der Herzfrequenzkontrolle wird durch rezente internationale Studien weiter bestätigt. Eine erhöhte Herzfrequenz am Entlassungstag ist mit einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten sowie einer erhöhten Wiederaufnahmerate gekoppelt [3, 4].

Wirkung von Procoralan®

Ivabradin ist eine innovative Therapie, die durch spezifische und selektive Hemmung des I_K-Kanals im Sinusknoten eine exklusive Herzfrequenzsenkung ermöglicht. Ivabradin ist das bisher einzige Arzneimittel zur selektiven Senkung der Herzfrequenz, ohne signifikanten Einfluss auf den Blutdruck oder die Pumpfunktion des Herzmuskels zu nehmen [2, 5].

Ivabradin verbessert sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose der Patienten [6, 7]. Das bestätigt die SHIFT- (Systolic Heart failure treatment with the IF inhibitor ivabradine Trial-) Studie mit mehr als 6000 Patienten. Diese Studie ist die bisher größte zur Untersuchung der Morbidität und Mortalität bei Therapien der chronischen Herzinsuffizienz. SHIFT zeigt eine signifikante Reduktion der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle aufgrund von Herzinsuffizienz bei mit Ivabradin behandelten Herzinsuffizienz-Patienten. Durch die Behandlung mit Ivabradin wurden das Mortalitätsrisiko oder die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant reduziert (–18 %; $p < 0,0001$). Auch die Herzinsuffizienz-bedingten Todesfälle wurden signifikant um 26 % ($p = 0,014$) verringert. Ivabradin stellt damit eine wertvolle Therapieoption bei der Behandlung von Herzinsuffizienz dar [6, 7].

Procoralan® bei Ihren Herzinsuffizienz-Patienten

Aufgrund der großangelegten SHIFT-Studie bietet Ivabradin eine breite Da-



Abbildung 1: Effiziente Frequenzsenkung zur Reduktion von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung. Mod. nach [2] mit Genehmigung der Springer Science + Business Media.

* bezugnehmend auf eine erhöhte Ruheherzfrequenz; ** $p < 0,0001$; *** Diuretika, BB, ACE – I, AA + Ivabradin

tenlage, die diverse Gruppen der Herzinsuffizienz-Patienten abdeckt.

So wirkt Ivabradin:

- unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz [8],
- bei Patienten mit Niereninsuffizienz* [9],
- bei COPD-Patienten [10],
- bei Diabetikern [11],
- unabhängig vom vorbehandelten Blutdruck [12],
- unabhängig vom Alter [13].

Procoralan® in Kombination mit Betablocker

Ivabradin weist einige kardiale Effekte auf, die sich nicht nur in Monotherapie, sondern gerade in Kombination mit dem Betablocker als positiv erweisen:

Hämodynamische Eigenschaften von Ivabradin

- Ivabradin führt zu einer exklusiven Senkung der Herzfrequenz ohne Beeinflussung anderer elektrophysiologischer Vorgänge am Herzen. Verbesserung der koronaren Perfusion durch Verlängerung der Diastole [14].
- Ivabradin erhält die koronare Adaptation: Die belastungsinduzierte Koronardilatation bleibt in großen und in kleinen Koronargefäßen erhalten, was eine ausreichende endokardiale Durchblutung unter Belastung gewährleistet [15].

- Ivabradin erhält die Myokardkontraktilität [5].
- Ivabradin erhält das Herzminutenvolumen trotz Herzfrequenzsenkung durch Verbesserung des kardialen Schlagvolumens auch bei chronischer Herzinsuffizienz [16].
- Ivabradin hat keinen signifikanten Einfluss auf den Blutdruck [17, 18].
- Ivabradin hat einen positiven Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität [19].

Elektrophysiologische Eigenschaften von Ivabradin

- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der atrioventrikulären Überleitung [14].
- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der Repolarisationsdauer [14].
- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der intraatrialen oder intraventrikulären Erregungsleitung [14].
- Dadurch führt Ivabradin zu keiner Veränderung von PQ-Zeit, QTc-Zeit sowie der Dauer des QRS-Komplexes [14].

In Tabelle 1 sind die einzelnen Eigenschaften beider Substanzgruppen aufgelistet.

Procoralan®: Indikation in der Herzinsuffizienz-Behandlung

Procoralan® ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II–IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer

* Vorsicht bei Patienten mit Kreatininclearance < 15 ml/min

Tabelle 1: Die Kombination von Ivabradin und Betablocker macht den Unterschied in der Herzinsuffizienz-Therapie.

	Betablocker	Procoralan®
Blutdruck	↓ [20–22]	↔ [23]
Kontraktilität der Myozyten	↓ [20–22]	↔ [5]
Koronardurchblutung	↔ [24, 25]	↑ [25, 26]
Kardialer Output	↓ [20, 21, 26]	↑ [27]
Katecholamine	↓ [20]	↔
Antiarrhythmisch	JA [20]	NEIN
Herzfrequenz	↓ [20–22, 26]	↓ [5, 26]
O ₂ -Verbrauch	↓ [28]	↓ [28]
O ₂ -Angebot	↑ [28]	↑ [28]
O ₂ -Diastolendauer	↑ [28]	↑↑ [28]
Plötzlicher Herztod	↓ [29]	[23]
Tod durch Herzinsuffizienz	↓ [29]	↓↓ [6]
Lebensqualität	[30]	↑ [7, 31]

Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind bzw. eine Unverträglichkeit vorliegt [17, 32].

Zusammenfassung

Ivabradin senkt selektiv die Herzfrequenz, ohne signifikante Beeinflussung des Blutdrucks oder der Pumpfunktion des Herzmuskels. Ivabradin ist die Ergänzung zum Betablocker, die über eine breite Datenlage zu den unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Patienten verfügt [8–13]. Durch Ivabradin können die drei Therapieziele der Herzinsuffizienzbehandlung [33] positiv beeinflusst werden [2, 6, 7, 31, 34, 35]:

- Verbesserung der Lebenserwartung
- Verringerung von Spitalerweisungen
- Verbesserung der Symptomatik (Atemnot, Belastungsfähigkeit)

Fachkurzinformation siehe Seite 54.

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH
Mag. Christine Prieler
A-1070 Wien, Mariahilfer Straße 20/5
E-Mail: christine.prieler@at.netgrs.com
www.servier.at

Literatur:

1. Expertenstatement „Herzinsuffizienz-Risikoreduktion durch selektive Herzfrequenzsenkung: Stellenwert von Ivabradin“. Update 2011; 2: 1–19.
2. Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013; 102: 11–22.

3. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) Trial. J Am Coll Cardiol 2013; 1: 488–96.

4. Habal M, Liu PP, Austin PC, et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. Circ Heart Fail 2014; 7: 12–20.

5. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004; 64: 1757–65.

6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.

7. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011; 32: 2395–404.

8. Borer JD, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol 2014; 113: 497–503.

9. Voors AA, et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. Eur J Heart Fail 2014; 16: 426–34.

10. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. Int J Cardiol 2013; 170: 182–8.

11. Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M, Borer JS et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes of patients with chronic heart failure and diabetes: efficacy and safety of ivabradine. A shift study analysis. P227. Eur J Heart Fail 2014; 16 (Suppl. 2): 42.

12. Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Robertson M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. Eur J Heart Fail 2014; 16: 810–6.

13. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1296–303.

14. Camm AJ, Lau CD. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine

(S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. Drugs RD 2003; 4: 83–9.

15. Vilaine JP, et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42: 688–96.

16. Mulder P, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004; 109: 1674–9.

17. Fachinformation, Stand: September 2014.

18. Borer JD, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817–23.

19. Camm JA, et al. Abstract presented at the ESC September 2–6, 2006, Barcelona, Spain.

20. SPC Metoprolol tartrate 07/03/2011

21. SPC Bisoprolol fumarate 31/08/2012

22. SPC Carvedilol 05/03/2014

23. Borer JS, Le Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. Am J Ther 2008; 15: 461–73.

24. Colin P, Ghaleb B, Monnet X, Su J, Hittinger L, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H676–82.

25. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, Schild D, Steck H, et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. Heart 2014; 100: 160–6.

26. Simon L, Ghaleb B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 659–66.

27. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1977–85.

28. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertolotti A, Lettino M, et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Fail 2008; 10: 550–5.

29. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9–13.

30. Dobre D, van Jaarsveld CH, deJongste MJ, Haaijer Ruskamp FM, Ranchor AV. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics Drug Saf 2007; 16: 152–9.

31. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CAR-VIVA HF trial). Int J Cardiol 2011; 151: 218–24.

32. Erstattungskodex, Stand: Jänner 2014.

33. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

34. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J 2012; 33: 2813–20.

35. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of “off-label” use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15: 349–55.

Der komplementäre Wirkansatz von Procoralan® bringt Ihren Patienten...

- ✓ Verlängerung der stabilen Phasen⁴
- ✓ Mehr Zeit außerhalb des Spitals⁴
- ✓ Erhöhung der Belastbarkeit⁵
- ✓ Verbesserung der Lebensqualität⁶
- ✓ Verbesserung der Prognose⁷

HI NYHA II – IV

HF $\geq$ 75 bpm

Startdosis 5mg 1 – 0 – 1

Nach 2 Wochen bei HI: 7,5mg 1 – 0 – 1



nach
2 Wochen
bei HI¹



¹ Fachinformation

² Bagryi et al. 2013, JACC March 12, 2013 Volume 61, Issue 10 Presentation Number: 1223-301

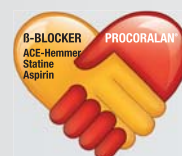
³ EVEREST (J Am Coll Cardiol HF 2013;1:488–96)

⁴ SHIFT Rehospitalisierung, Borer et al. 2012; Eur Heart J 2012;33(22):2813-20

⁵ Sarullo et al. 2010; J CARDIOVASC PHARMACOL THER 1074248410370326

⁶ SHIFT QoL Ekman et al. 2011 Eur Heart J. 2011;32(19):2395-404

⁷ SHIFT $\geq$ 75bpm, Böhm et al. 2012, Clin Res Cardiol. 2012;102(1):11-22



Deutlich weniger schwere Blutungen bei fragilen und onkologischen Patienten im Vergleich zu Enoxaparin/VKA

Auch für Risikopatienten gilt: Xarelto® ist ein effektives Monotherapeutikum bei venösen Thromboembolien

In der gepoolten Analyse der EINSTEIN-TVT- und der EINSTEIN-PE-Studie [1] zeigte Xarelto® an über 8000 Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Kombination aus initial subkutan injiziertem Enoxaparin gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) neben einer Nicht-Unterlegenheit in der Wirksamkeit (symptomatische VTE-Rezidive) eine signifikante Reduktion schwerer Blutungsereignisse um 46 % (40 Ereignisse unter Xarelto® und 72 Ereignisse unter Enoxaparin/VKA; $p = 0,002$). Speziell intrakranielle und retroperitoneale Blutungen wurden unter Xarelto® deutlich weniger verzeichnet.

Dieses signifikant bessere Nutzen-Risiko-Profil bestätigte sich auch in der Subgruppe der fragilen Patienten (Alter > 75 Jahre und/oder $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ und/oder Gewicht $\leq 50 \text{ kg}$). 19 % ($n = 1573$) aller Patienten der EINSTEIN-TVT- und der EINSTEIN-PE-Studie wurden als fragil eingestuft. Wie erwartet war in dieser Gruppe das VTE-Rezidivrisiko höher als in der Gruppe nicht-fragiler Patienten, wobei zwischen den Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied gesehen wurde. Unter Xarelto® ergab sich vs. Enoxaparin/VKA aber eine relative Risikoreduktion für schwere Blutungen von 73 % (10 vs. 35 Ereignisse).

Ähnliches galt auch für die Patienten mit aktivem Malignom bereits am Be-

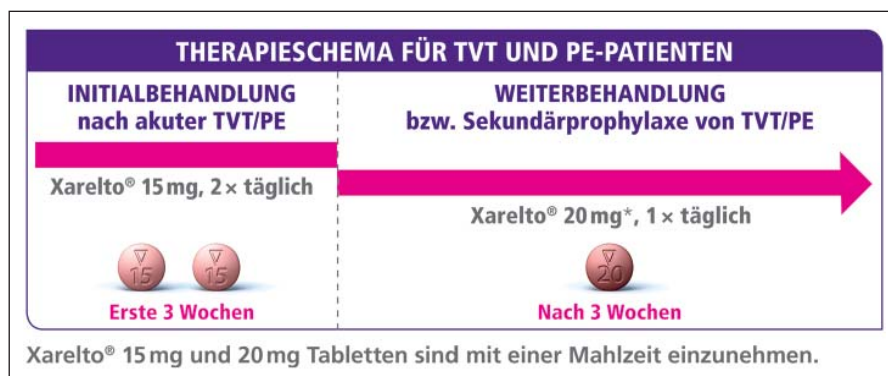


Abbildung 1: Therapieschema. TVT: Tiefe Venenthrombose, PE: Pulmonalembolie

ginn oder entwickelt im Verlauf der EINSTEIN-TVT- und der EINSTEIN-PE-Studie. Bei den knapp 600 Patienten zeigte sich unter Xarelto® vs. Enoxaparin/VKA bei vergleichbarer Wirksamkeit eine relative Risikoreduktion von 47 % für schwere Blutungsereignisse.

Unter Xarelto® ist zudem kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring nötig und es sind keine Ernährungseinschränkungen zu beachten.

* Patienten mit $\text{CrCl} 15\text{--}49 \text{ ml/min}$: Dosisreduktion von 20 mg 1× tgl. auf 15 mg 1× tgl. ist dann in Erwägung ziehen, wenn abgeschätztes Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und PE. Anwendung mit Vorsicht bei Patienten mit $\text{CrCl} 15\text{--}29 \text{ ml/min}$.

Literatur:

1. Prins MH, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.

Fachkurzinformation siehe Seite 53.

Weitere Informationen:

Mag. Michaela Hack
 Bayer Austria Ges. m. b. H.
 A-1160 Wien
 Herbststraße 6–10
 Tel.: 01/71146 3651
 E-Mail. michaela.hack@bayer.com

Medizintechnik

BIOTRONIK präsentiert neue MRT-taugliche ICD- und CRT-D-Serie Itrevia und Inventra

Als weltweit erste Systeme sind die ICDs für Ultrahochfeld-MRT-Scans zugelassen. Die Implantation der bi-ventrikulären CRT-D-Systeme wird dank der neuen Sentus QP Elektrode erheblich vereinfacht.

BIOTRONIK kündigte kürzlich die Einführung seiner neuen Serie von Ein- und Zweikammer-ICDs (implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren) und CRT-Ds (Implantate zur kardialen Resynchronisationstherapie) an. Bereits im Juli 2014 erhielt die Itrevia/Inventra-Serie die CE-Zulassung und wurde seitdem weltweit in verschiedenen Kliniken implantiert.

Mit der neuen ICD-Serie bringt BIOTRONIK auch ein quadripolares CRT-D-System mit der linksventrikulären Elektrode Sentus QP auf den Markt. Neben einer stabilen Elektrodenpositionierung im Koronarsinus bietet die Sentus QP mit ihren 4 Polen vielfältige elektronische Repositionierungsoptionen zur Bestimmung des optimalen Stimulationsortes. Sie ist die weltweit erste quadripolare, linksventrikuläre Elektrode, die zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) zugelassen ist.

Das österreichweit erste Inventra 7 HF-T-QP-System mit einer quadripolaren, linksventrikulären Elektrode wurde von **Oberarzt Dr. Christian Wollmann** im Universitätsklinikum St. Pölten erfolgreich implantiert. „In Zeiten, in denen die Implantate einen derart hohen technischen Reifegrad erlangt haben, tritt der konstante Implantationserfolg der Systeme in den Vordergrund. BIOTRONIK bietet hier dem Implantateur ein umfassendes Portfolio an professionellen Möglichkeiten“, erklärte OA Wollmann nach der Implantation.

MRTs auch für Herzinsuffizienzpatienten

Itrevia und Inventra lassen das umfangreiche ProMRI®-Portfolio von BIOTRONIK



Abbildung 1: Itrevia 7-Serie

weiter wachsen. Der Medizintechnikhersteller mit Hauptsitz in Berlin ist der erste und einzige Hersteller, der Herzinsuffizienzpatienten Implantate und Elektroden zur kardialen Resynchronisationstherapie anbietet, die für Magnetresonanztomographie-Untersuchungen zugelassen sind. Patienten mit den neuen Einkammer-ICDs haben sogar die Möglichkeit, sich MRT-Untersuchungen mit bis zu 3,0 Tesla (T) zu unterziehen, unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone. Bei Patienten mit einem Zweikammer-ICD oder einem Einkammer-ICD lassen sich Ganzkörperuntersuchungen mit 1,5 T durchführen. Einen schnellen Überblick über die verschiedenen Scan-Möglichkeiten gibt der seit Kurzem online verfügbare ProMRI® SystemCheck (www.promricheck.com).

Zusätzlich zu der MRT-Fähigkeit sind die neuen Implantate außerdem in der Lage, mithilfe der Morphologie-Detektionskriterien MorphMatch die Abgabe inadäquater Schocks zu reduzieren und die antitachykarde Stimulation (ATP) zu optimieren. Sie erleichtern dem Arzt die exakte Bestimmung der individuellen Stimulationstherapie und bieten dem Patienten maximale Lebensqualität. Erstmals sind nun auch ICDs mit der Closed Loop Stimulation (CLS) ausgestattet. CLS ist die fortschrittlichste Technologie zur Regulierung der Herzaktivität. Sie reagiert nicht nur auf physische, sondern auch auf mentale Aktivität des Patienten und passt den Herzschlag entsprechend an.

„Unsere Ingenieure arbeiten engagiert daran, die Medizintechnik für Patienten stetig zu verbessern. Dabei richten sie sich nach den Anforderungen der Ärzte und den Bedürfnissen der Patienten. Auf diese Weise finden sie Lösungen, die neue Standards setzen und durch zahlreiche klinische Studien bestätigt werden. Allein die im Lancet publizierte IN-TIME-Studie [1] hat gezeigt, dass mit BIOTRONIK Home Monitoring® die Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten um mehr als die Hälfte reduziert werden kann“, erklärt Wolf Ruhnke, Vice President von BIOTRONIK. „Die neue ICD- und CRT-D-Serie ist das Ergebnis von 50 Jahren Innovation und Verantwortung, um Patienten zu helfen, ihre Lebensqualität zu bewahren – mit einem ICD von BIOTRONIK.“

Literatur:

1. Hindricks G, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. Lancet 2014; 384: 583–90.

Weitere Informationen:

BIOTRONIK
excellence for life

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
DI Andreas Hammerschmid
EURO PLAZA Gebäude G
A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2
E-Mail:
andreas.hammerschmid@biotronic.com
www.biotronic.at

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidderivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidderivat). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Nierenschädigung (Kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. Refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalziämie. Gicht. Die gleichzeitige Anwendung von Candesarcomp mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06. **Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig.**

Candesartan Genericon 8 mg/16 mg/32 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung 8 mg: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 16 mg:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 32 mg:** Jede Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 243,6 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie. Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 %), wenn ACE Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan Genericon mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan). **ATC-Code:** C09CA06. **Candesartan Genericon 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 32 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.
2015_01_Candesarcomp_Candesartan

Efient 5 (10) mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d.h. instabiler Angina pectoris, NichtST(Strecken)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST (Strecken)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, aktive pathologische Blutung, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATCCode: B01AC22. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. **Filmüberzug 05 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Talkum. **Filmüberzug 10 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Talkum. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande. **Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand der Kurzfachinformation:** November 2013

Auflösungen der Fragen zu den Artikeln:

Richtige Antworten von Seite 14: 1c, d; 2b, d; 3b, c, d, e

Richtige Antworten von Seite 19: 1c; 2b; 3c

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolysen oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, 10 mg: bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosiseempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperative Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Angioödem und allergisches Ödem. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Stand der Information:** Juli 2014. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)-711 460.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 37

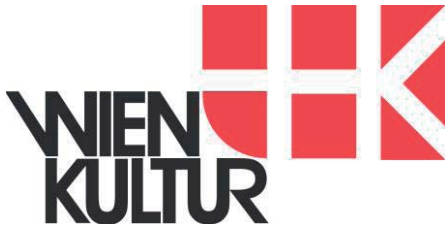
Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt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

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis® 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis® 2,5 mg und Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. : Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 07/2014. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Procoralan 5 mg Filmtabletten/Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Procoralan 5 mg: Filmtablette, auf beiden Seiten eingekerbt, enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid); Procoralan 7,5 mg: Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 63,91 mg Lactose-Monohydrat. **Hilfsstoffe*:** **Kern:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). **Tablettenfilm:** Hypromellose (E 464), Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronärer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute (bpm). Ivabradin ist indiziert: bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt. **Dosierung und Art der Anwendung*:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Die Anfangsdosis von Ivabradin von 5 mg bid sollte bei Patienten < 75 Jahre nicht überschritten werden (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Nach drei bis vier Wochen Behandlung, wenn der Patient noch immer symptomatisch ist, wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird und wenn die Herzfrequenz in Ruhe > 60 bpm bleibt, kann die Dosis erhöht werden. Die Erhaltungsdosis von 7,5 mg zweimal täglich soll nicht überschritten werden. Zeigt sich innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Verbesserung der Angina pectoris-Symptome, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Die Anfangsdosis von Ivabradin beträgt 5 mg bid bei Patienten < 75 Jahre (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Ruheherzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft > 60 bpm bleibt, kann die Dosis auf 7,5 mg bid erhöht werden (5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Herzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft < 50 bpm in Ruhe sinkt oder der Patient bradykarde Symptome zeigt muss die Dosis auf 2,5 mg bid reduziert werden. Für beide Indikationen: wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten muss die Behandlung unterbrochen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 70 Schlägen pro Minute vor der Behandlung; kardiogener Schock; akuter Myokardinfarkt; schwere Hypotonie (<90/50 mmHg); schwere Leberinsuffizienz; Sick-Sinus-Syndrom; SA Block; instabile oder akute Herzinsuffizienz; Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt); instabile Angina pectoris; AV-Block 3. Grades; Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin *per os*, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2); Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5)); Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). **Warnhinweise*:** **Besondere Warnhinweise:** Ivabradin ist nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Nutzen im Hinblick auf eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen aufweist. Es sollten wiederholte Messungen der Herzfrequenz, EKG oder eine ambulante 24-Stunden-Überwachung sowohl vor der Behandlung mit Ivabradin also auch bei einer Dosistitration in Betracht gezogen werden. Herzrhythmusstörungen: Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen. Es wird empfohlen, die mit Ivabradin behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern klinisch zu überprüfen. Bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden ist das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln erhöht. Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, sollte das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Behandlung mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden. Es wird auch empfohlen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Erregungsleitungsstörung engmaschig zu überwachen; AV-Block zweiten Grades: nicht empfohlen; niedriger Herzfrequenz: darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 70 Schlägen pro Minute in Ruhe haben. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Herzschläge pro Minute in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, falls weiterhin die Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute beträgt oder die bradykarden Symptome anhalten; Kombination mit herzfrequenzsenkenden Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem): kontraindiziert; chronische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV: mit Vorsicht anwenden; Schlaganfall: Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen; visuelle Funktion: bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Patienten mit Hypotonie: sollte mit Vorsicht angewendet werden; Vorhofflimmern – Herzrhythmusstörungen: eine nicht dringende elektrische Kardioversion sollte erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin Gabe in Betracht gezogen werden; Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln: die Anwendung sollte vermieden werden; hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen: der Blutdruck sollte in angemessenen Abständen kontrolliert werden; sonstige Bestandteile: die Filmtabletten enthalten Lactose. **Wechselwirkungen*:** Kontraindiziert: starke CYP3A4-Inhibitoren; Verapamil und Diltiazem. Abgeraten: QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft. **Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich:** Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, CYP3A4-Induktoren. **Fertilität*, Schwangerschaft und Stillzeit*:** kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6.). **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*:** Das mögliche Auftreten lichtbedingter Symptome sollte berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen*:** Sehr häufig: lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene). Häufig: Kopfschmerz; Verschwommenes Sehen, Schwindel, Bradykardie, AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG), ventrikuläre Extrasystolen, unkontrollierter Blutdruck, Vorhofflimmern. Gelegentlich: Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Diplopie, Sehstörungen, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Selten: Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. Sehr selten: AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom. **Überdosierung*:** (siehe Abschnitt 4.9). **Eigenschaften*:** Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des If-Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Ivabradin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz. **Packungsgrößen*:** Packungen mit 28 und 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 28 und 56 Filmtabletten Procoralan 7,5 mg. **Wirkstoffgruppe*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel; ATC-Code: C01EB17. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. www.servier.com **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

Stand: Jänner 2015



ÖSTERREICHISCHER HERZFONDS

Wissenschaftspreis für Herz-Kreislaufforschung

Im Jahre 2015 wird wieder der von der Kulturabteilung der Stadt Wien und dem Österreichischen Herzfonds für besondere klinische und experimentelle Arbeiten auf dem Gebiet der Kardiologie gestiftete Wissenschaftspreis verliehen. Die wesentlichen Anteile der Arbeiten müssen nachweislich in Österreich durchgeführt worden sein. Die Bewerber sollen ihren ordentlichen Wohnsitz in Österreich haben.

Der Preis ist mit € 8.000,-- dotiert und wird von der Kulturabteilung der Stadt Wien und dem Österreichischen Herzfonds finanziert.

Die Vergabe des Preises wird vom Österreichischen Herzfonds organisiert. Die Arbeiten sind bis zum 31. März 2015 auf dem Postweg oder über E-Mail an das **Büro des Österreichischen Herzfonds**, A-1090 Wien, Rotenlöwengasse 22/2; E-Mail: office@herzfonds.at einzusenden.

Die Arbeiten sind - bei Einsendung auf dem Postweg - in 2-facher Ausfertigung als druckreifes Manuskript mit Annahme-Nachweis oder als bereits publizierte Arbeit, die in den Jahren 2013 und 2014 erschienen ist, in deutscher oder in englischer Sprache vorzulegen. Die Bewerber müssen eine schriftliche Erklärung abgeben, dass sämtliche an der Arbeit beteiligten MitarbeiterInnen genannt sind und dass die Arbeit bei keiner anderen Ausschreibung prämiert oder zurzeit eingereicht ist.

Über die Vergabe des Preises entscheidet eine vom Österreichischen Herzfonds nominierte Jury.

Der Österreichische Herzfonds

Der Österreichische Herzfonds ist eine gemeinnützige Institution und hat sich bei seiner Gründung im Jahr 1971 neben der Förderung der Herzforschung und der Einrichtung von Herzüberwachungsstationen auch den Schwerpunkt „Vorsorge“ im Bereich Herz-Kreislauf gesetzt. Unter dem Motto „Schach dem Herztod“ werden laufend Aktionen gesetzt, um die österreichische Bevölkerung auf die Wichtigkeit der Vorsorge aufmerksam zu machen.

Präsidium:

Präsident: Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger
Sekretär: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Vizepräsident: Dr. Hannes Androsch
Finanzbeauftragter: GD Stv. Dr. Georg Kraft-Kinz
Ehrenpräsidenten: Univ.-Prof. Dr. Fritz Kandl
Univ.-Prof. Dr. Konrad Steinbach

Kontakt:

Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2, 1090 Wien
Tel: 01 / 405 91 55; Fax: 01 / 405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at; www.herzfonds.at
Spendenkonto: AT97 6000 0000 0706 0005; BIC: OPSKATWW



in Österreich

SEDACORON®

Amiodaron