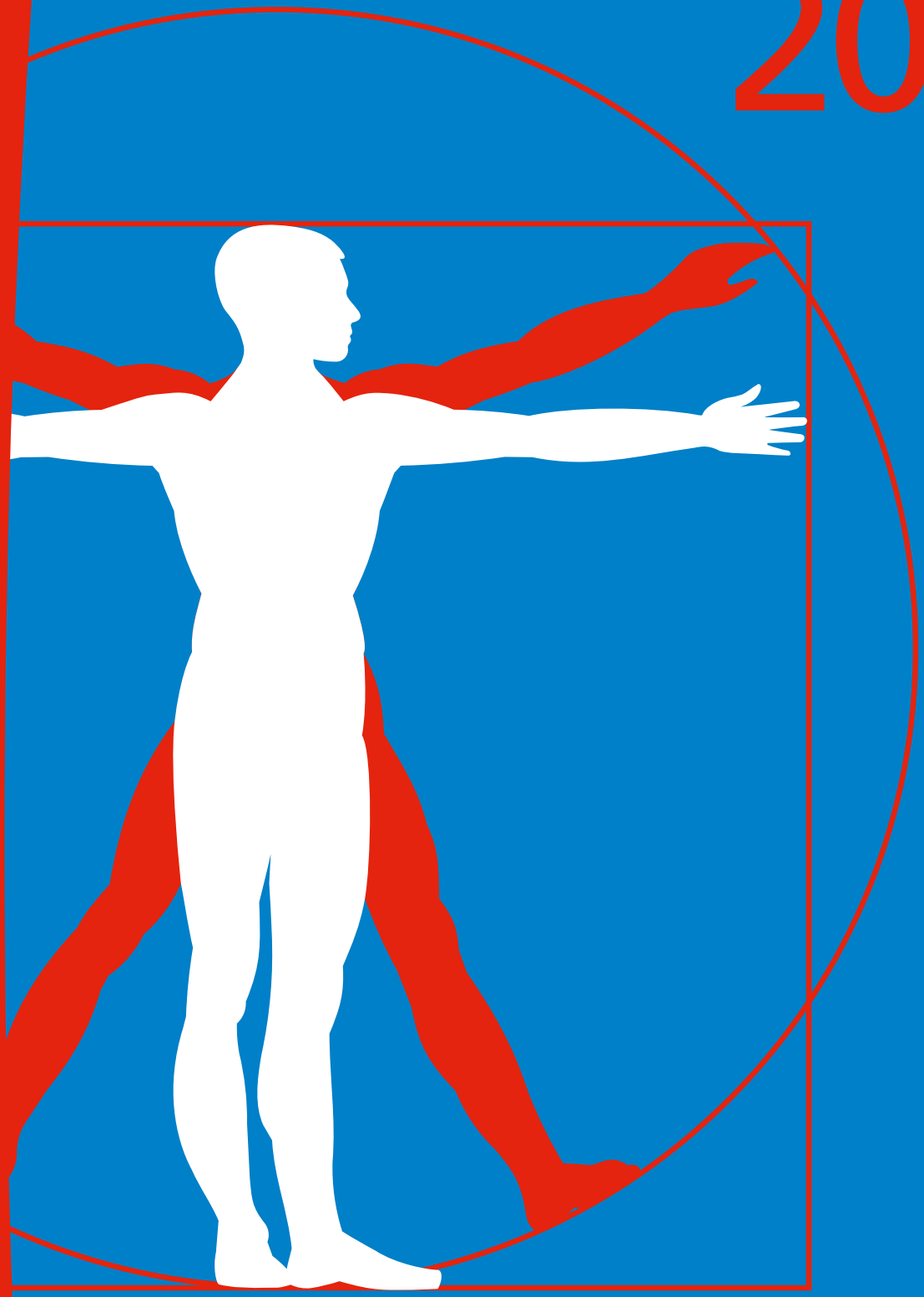
2024

DGK CARDIO UPDATE



UPDATE

KARDIOLOGIE 2024

UPDATE
KARDIOLOGIE 2024

Das Handbuch UPDATE KARDIOLOGIE 2024 ist ein kompakter medizinischer Leitfaden mit top-aktuellen Daten und unabhängigen Inhalten. Es behandelt die wichtigsten internationalen Publikationen des zurückliegenden Jahres mit Fokus auf klinischen Studien.

Das Handbuch ist von renommierten Expertinnen und Experten des Fachgebiets verfasst. Sie liefern eine prägnante Zusammenfassung der Veröffentlichungen, bewerten die Studienergebnisse und geben konkrete Empfehlungen für die Umsetzung in der Praxis.

Das Konzept des Update-Handbuchs bietet einen umfassenden Überblick zu allen Kernthemen mit jährlicher Aktualität und macht es damit zum Standardwerk des Fachgebiets.

Sponsoren

AstraZeneca · Boehringer Ingelheim Lilly · Bristol Myers Squibb · GSK · Recor Medical · Pfizer · sanofi

Konzept & Veranstalter

medupdate

Kooperationen

Springer Medizin · SpringerMedizin.at · Marburger Bund Treuhand · AMBOSS

Schirmherrschaft

Schirmherrschaft Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin · DGK. Schirmherrschaft

INHALT

Hot Topic: Notfälle, Reanimation, Intensivmedizin 1
Stefan Kluge, Hamburg

Herz – Niere – Hypertonie 2
Felix Mahfoud, Homburg

Konservative/interventionelle Klappentherapie 3
Helmut Baumgartner, Münster

Kardiomyopathien, Speichererkrankungen und Myokarditis 4
Carsten Tschöpe, Berlin

Hot Topic: Sportkardiologie 5
Christian Stumpf, Bayreuth

Ventrikuläre Rhythmusstörungen 6
Lars Eckardt, Münster

KHK: Akutes Koronarsyndrom und Revaskularisation 7
Tanja Rudolph, Bad Oeynhausen

Supraventrikuläre Rhythmusstörungen 8
Thorsten Lewalter, München

Kritische Fälle und Komplikationen 9
Stephan Achenbach, Ulrich Laufs, Thorsten Lewalter

Hot Topic: Herzchirurgie 10
Gloria Färber, Homburg

Herzinsuffizienz 11
Michael Böhm, Homburg

Prävention und stabile KHK 12
Ulrich Laufs, Leipzig

Kardiale Bildgebung 13
Stephan Achenbach, Erlangen

14

Wissenschaftliche Leitung und Herausgebende:

Michael Böhm
Stephan Achenbach
Ulrich Laufs
Thorsten Lewalter

Autorenschaft – UPDATE CARDIO 2024

Prof. Dr. Stefan Kluge 1

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Intensivmedizin

Martinistraße 52, 20251 Hamburg
s.kluge@uke.de

Prof. Dr. Tanja Rudolph 7

Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Herz- und Diabeteszentrum NRW

Georgstraße 11, 32545 Bad Oeynhausen
trudolph@hdz-nrw.de

Prof. Dr. Felix Mahfoud 2

Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie, Intern. Intensivmedizin

Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar
felix.mahfoud@uks.eu

Prof. Dr. Thorsten Lewalter 8

Internistisches Klinikum München Süd
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Am Isarkanal 36, 81379 München
thorsten.lewalter@osypka-herzzentrum.de

Prof. Dr. Helmut Baumgartner 3

Universitätsklinik Münster
Klinik für Kardiologie III: Angeborene Herzfehler (EMAH) und Klappenerkrankungen

Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
helmut.baumgartner@ukmuenster.de

PD Dr. Gloria Färber 9

Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Kirrberger Str. 100, 66421 Homburg
gloria.faerber@uks.eu

Prof. Dr. Carsten Tschöpe 4

Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie

Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
carsten.tschoepe@charite.de

Prof. Dr. Michael Böhm 10

Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie, intern. Intensivmedizin

Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar
michael.boehm@uks.eu

Prof. Dr. med. Christian Stumpf 5

Klinikum Bayreuth GmbH
Medizinische Klinik II
(Kardiologie, Intern. Intensivmedizin)

Preuschwitzer Str. 101, 95445 Bayreuth
christian.stumpf@klinikum-bayreuth.de

Prof. Dr. Ulrich Laufs 11

Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
ulrich.laufs@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Lars Eckardt 6

Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie
Abteilung Rhythmologie

Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
lars.eckardt@ukmuenster.de

Prof. Dr. Stephan Achenbach 12

Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 2

Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
stephan.achenbach@uk-erlangen.de

INFOBLATT Klinische Studien

Diese Kurzübersicht erläutert die wesentlichen Grundbegriffe Klinischer Studien und dient den Update-Teilnehmern als Information zu den wichtigsten Studientypen und Studienmethoden sowie deren Bewertung. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Als Informationsquellen dienten die Glossare des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ), des Deutschen Registers Klinischer Studien (DRKS) sowie des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM).

Unterschiedliche Studiendesigns

Mit dem Studiendesign wird der methodologische Aufbau einer Studie bezeichnet. Ein gutes Studiendesign versucht Einflüsse, die das Ergebnis des Testverfahrens verfälschen können, zu verhindern. Im Folgenden sind einige oft angewendete Studientypen erläutert.

Fall-Kontroll-Studie/case control study

Retrospektive Beobachtungsstudie, bei der eine Gruppe von Personen mit einer Zielerkrankung („Fälle") und eine Gruppe von Personen ohne die Erkrankung („Kontrollen") bezüglich des Vorhandenseins von Expositionsfaktoren (Risiko- oder protektive Faktoren) verglichen werden. Fall-Kontroll-Studien eignen sich besonders für medizinisch-epidemiologische Fragen, die die Ätiologie seltener Erkrankungen oder seltene Therapienebenwirkungen betreffen.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Fall-Kontroll-Studie"

Kohortenstudie

Vergleichende Beobachtungsstudie, in der Personen (Kohorte) mit bzw. ohne eine Intervention/Exposition (zu der sie nicht von dem Studienarzt zugeteilt wurden) über einen definierten Zeitraum beobachtet werden, um Unterschiede im Auftreten der Zielerkrankung festzustellen. Kohortenstudien können prospektiv oder retrospektiv durchgeführt werden.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Kohortenstudie"

Meta-Analyse

Statistisches Verfahren, um im Rahmen einer systematischen Übersicht die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Ergebnissicherheit) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Quelle: Glossar des IQWiG, Stichwort „Meta-Analyse"

Randomisierte kontrollierte Studie/randomized controlled trial, RCT

Eine experimentelle Studie, bei der die Patienten nach einem Zufallsverfahren (mit verdeckter Zuordnung) auf die Therapie- bzw. die Kontrollgruppe verteilt (Randomisierung) und auf das Auftreten der festgelegten Endpunkte in den einzelnen Gruppen nachbeobachtet werden.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)"

Systematischer Review (Synonym: Systematische Übersicht)

Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Meta-Analyse) zusammengefasst werden. Nicht jeder systematische Review führt zu einer Meta-Analyse.

Quelle: Glossar des DNEbM, Version Oktober 2011, Stichwort „Systematischer Review"

Einordnung von Studien in eine Evidenzklassifikation

Unter Evidenzklassifikation (Evidenzstufen, Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz, levels of evidence) versteht man die hierarchische Anordnung von Studientypen entsprechend methodischer Charakteristika zur Beurteilung der Aussagekraft von Studien hinsichtlich der (internen) Validität.

Bei Interventionen und therapeutischen Maßnahmen stehen systematische Reviews und randomisierte kontrollierte Studien an oberster Stelle, Expertenmeinungen an letzter Stelle der Hierarchie. Evidenzstufen erlauben allerdings keine Einschätzung der klinischen Relevanz der Studienergebnisse.

Quelle: Glossar des Leitlinien-Informations- und Recherchedienstes des ÄZQ, Stichwort „Evidenzklassifikation"

Es existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme nebeneinander, und es gibt keinen Standard, der immer verwendet wird. Angelehnt an das Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine schlägt die ärztliche Selbstverwaltung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Einordnung von Studien in fünf Evidenzklassen vor und definiert die einzelnen Evidenzgrade wie folgt:

I a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b

I b Randomisierte klinische Studien

II a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b

II b Prospektive vergleichende Kohortenstudien

III Retrospektive vergleichende Studien

IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien

V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

Quellen: Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Absatz 3 (Stand: 12. Januar 2012); Oxford-CEBM-Schema: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025 (Zugriff am 31.10.2012)

Studienphasen bei der Entwicklung von Arzneimitteln

Die Entwicklung eines Arzneimittels durchläuft verschiedene präklinische und klinische Studienphasen, die wie folgt definiert werden:

Phase 0 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Tests mit subtherapeutischen Dosen

Phase I Das zu testende Arzneimittel wird erstmalig am Menschen an einer kleinen Anzahl von gesunden Probanden oder an einer sorgfältig definierten Patientenpopulation unter kontrollierten Bedingungen angewandt, um vorläufige Daten über die Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu erhalten.

Phase II Therapeutische Exploration. Das zu testende Arzneimittel wird einer begrenzten Anzahl von Patienten verabreicht, bei deren Indikation eine Wirkung angenommen wird. Diese Studienphase wird oft in Phase IIa und Phase IIb unterteilt: Phase-IIa-Studien sind klinische Pilotstudien, die primär die Arzneimittelsicherheit evaluieren, während Phase-IIb-Studien die Wirksamkeit, insbesondere den Dosierungsrahmen und die Sicherheit untersuchen.

Phase III Therapeutische Bestätigung. Das Arzneimittel wird in groß angelegten Studien getestet, bei denen es um Wirksamkeit und Sicherheit geht. Phase-IIIb-Studien sind während der Phase III durchgeführte Studien, die vom Marketing verwendet werden können, um das Arzneimittel nach Zulassung auf dem Markt weiter zu fördern.

Phase IV Therapeutische Anwendung. Phase-IV-Studien werden nach Marktzulassung eines Arzneimittels durchgeführt.

Modifiziert nach: Glossar des DRKS, Stichwort „Phasen"

medupdate

med update GmbH, Wiesbaden
www.med-update.com
info@med-update.com

Hagenauer Straße 53, 65203 Wiesbaden
Tel.: +49 (611) 73658 - 0
Fax: +49 (611) 73658 - 10

Hand in Hand
Mit Ihrer Hilfe ...

updates helfen

Updates unterstützen Hilfsorganisationen

med update unterstützt mit dem Konzept »Updates helfen« förderungswürdige gemeinnützige Organisationen. Jedem Update-Seminar wird ein vertrauenswürdiges Hilfsprojekt zugeordnet, das seine Arbeit im Rahmen des jeweiligen Seminars vorstellen kann. Die Kooperation soll langfristig angelegt sein, sodass die Update-Teilnehmer den Verlauf und die Erfolge des jeweiligen Projekts detailliert verfolgen können.

Patenprojekt des Cardio Updates:

Herzschrittmacher für Ostafrika e. V.

Herzschrittmacher für Ostafrika e. V. ist ein gemeinnütziger Verein aus privater Initiative. Unser Ziel: herzkranken Menschen in Afrika zu helfen. Noch immer zählen diese zu den Ärmsten auf der Welt und brauchen Unterstützung. Der Verein wird geleitet von PD Dr. Carsten Israel (Chefarzt Ev. Krankenhaus Bielefeld Bethel), PD Dr. Sergio Richter (Oberarzt Rhythmologie Herzzentrum Leipzig), Dr. Claudius Hansen (niedergelassener Kardiologe am Herz- & Gefäßzentrum Göttingen, HGZ) und Julia Fürstenhoff (Assistentin Herzzentrum Leipzig). Zum Team gehören außerdem einige Mitarbeiter aus medizinischen Berufen aus Leipzig, Göttingen und Bielefeld.

Die Ausstattung der Krankenhäuser in Kenia ist teilweise schlecht und veraltet, Patienten und ihre Angehörigen müssen tagelang vor dem Krankenhaus auf ihre Behandlung warten – wenn sie sich denn die Fahrt zum Krankenhaus und die Behandlungsgebühren leisten können. Die Menschen in Kenia leben jahrelang mit Krankheiten, die in Deutschland als Notfall behandelt werden – oftmals stark eingeschränkt und mit geringer Lebensqualität.

Deshalb wurde der Verein Herzschrittmacher für Ostafrika gegründet. Schwerpunkt der Arbeit des Kardiologenteams ist dabei die Organisation und Durchführung von Herzschrittmacheroperationen in Kenia. Dazu investiert der Verein in die medizinische Ausstattung von Provinzkrankenhäuser, z. B. mit EKG-Geräten, Monitoren, Herz-Ultraschallgeräten und externen Defibrillatoren. Das medizinische Personal in den kenianischen Krankenhäusern wird geschult und an die Implantation von Herzschrittmachern herangeführt. Austauschprogramme werden regelmäßig realisiert und sollen zukünftig weiter ausgebaut werden. Daneben übernimmt der Verein die Behandlungsgebühren der Krankenhäuser für Patienten, die sich diese nicht leisten können – denn das durchschnittliche Monatseinkommen in Kenia liegt lediglich bei 100 Dollar. Die Einsätze finden 1–2 Mal jährlich in verschiedenen Krankenhäusern in Nairobi und mit Unterstützung einiger ärztlicher Kooperationspartner statt. Fast 400 Patienten konnten wir seit 2010 einen Herzschrittmacher implantieren.

Das Cardio Update bietet die Möglichkeit, mehr über das Projekt zu erfahren:
www.herzschrittmacher-fuer-ostafrika.de · www.facebook.com/HerzschrittmacherFurOstafrika

HERZSCHRITTMACHER FÜR OSTAFRIKA e.V.
Telefon: +49 (341) 865 14-10, Telefax: +49 (341) 865 14-60
e-Mail: hilfe@herzschrittmacher-fuer-ostafrika.de

Spendenkonto:
Herzschrittmacher für Ostafrika e.V., Verwendungszweck: Cardio Update
BIC: WELADE8LXXX, IBAN: DE89860555921090027377, Sparkasse Leipzig

HERZSCHRITTMACHER FÜR OSTAFRIKA e.V.
www.herzschrittmacher-fuer-ostafrika.de

Springer Medizin

SpringerMedizin.de

Aktuelle und verlässliche Inhalte für Ärztinnen und Ärzte

Vorteil für Update-Teilnehmende
Hier erhalten Sie vergünstigten Zugang zu allen Inhalten von SpringerMedizin.de:

SpringerMedizin.de/UpdateTeilnehmer

e.Med Interdisziplinär **100 €** günstiger*

Kostenlos registrieren

Gleich informieren

*gültig für Update-Teilnehmende

Marburger Bund

Unsere Vorteile für Ärztinnen und Ärzte

MIT DEM MARBURGER BUND SIND SIE IM **VORTEIL, WEIL...**

WIR IHREN INTERESSEN
EINE STARKE STIMME GEBEN.
Gemeinsam können wir mehr bewegen.

SIE MIT UNS IMMER
INFORMIERT BLEIBEN.
Werden Sie mit unseren Info-Angeboten noch schlauer.

SIE MIT UNS
RICHTIG GUT BERATEN SIND.
Bei Problemen am Arbeitsplatz, nutzen Sie unsere juristische Beratung.

WIR SIE
UMFASSEND ABSICHERN.
Nutzen Sie unseren besonderen Finanzservice.

WIR SIE AUF IHREN
ARBEITSALLTAG VORBEREITEN.
Bilden Sie sich mit unseren Seminaren und Veranstaltungen fort.

WIR FÜR SIE
DIREKT VOR ORT SIND.
Unsere Landesverbände betreuen Sie und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

Marburger Bund Bundesverband
Verband der angestellten und beamteten Ärztinnen und Ärzte Deutschlands e. V.
Reinhardtstraße 36 | 10117 Berlin

Erfahren Sie mehr unter
www.marburger-bund.de

UPDATE KARDIOLOGIE 2024

Wissenschaftliche Leitung und herausgebende Personen:

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. Stephan Achenbach, Erlangen
Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig
Prof. Dr. Thorsten Lewalter, München

ISBN Printausgabe **978-3-98769-263-5**
ISBN eBook, Format *.epub **978-3-98769-264-2**
ISBN eBook, Format *.mobi **978-3-98769-265-9**
ISBN eBook, Format *.ibooks **978-3-98769-266-6**
ISBN eBook, Format *.pdf **978-3-98769-267-3**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über *http://dnb.dnb.de* abrufbar.

Verlag:
med update GmbH, Hagenauer Straße 53, 65203 Wiesbaden
www.med-update.com

Vertretungsberechtigung:
Christian Bach

Alle Rechte vorbehalten
© 2024 med update GmbH, Wiesbaden

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

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

Produkthaftung:
Die Informationen und Publikationen in diesem Handbuch sind von der Autorenschaft nach bestem Wissen und aktuellem Kenntnisstand sorgfältig zusammengestellt und kommentiert. Die Kommentare geben ausnahmslos die persönliche Meinung der jeweiligen Autorin bzw. des jeweiligen Autors wieder. Informationen und Kommentare stellen keinen Ersatz für die konkrete Therapieentscheidung der Ärztin oder des Arztes dar, die in deren alleiniger Verantwortung liegt.
Die Autorenschaft, der Veranstalter sowie der Verlag übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die auf einen Rückgriff auf die in diesem Handbuch enthaltenen Informationen und Kommentare beruhen.

Produktion: atrikom fulfillment GmbH • Haagweg 12 • 65462 Ginsheim-Gustavsburg

1 HOT TOPIC: NOTFÄLLE, REANIMATION, INTENSIVMEDIZIN

1.1 Reanimation
1.1.1 Epidemiologie
1.1.1.1 Jahresbericht 2022 des Deutschen Reanimationsregisters
1.1.1.2 Daten der letzten 15 Jahre aus dem Deutschen Reanimationsregister
1.1.1.3 Prähospitaler Herz-Kreislauf-Stillstand – Analyse internationaler Daten
1.1.2 Geltende Leitlinien zur Reanimation
1.1.3 Medikamentengabe bei der Reanimation
1.1.4 Atemspende/Atemwegsmanagement
1.1.5 Extrakorporale Reanimation (eCPR)
1.1.6 Diagnostik nach Reanimation
1.1.6.1 Stellenwert der frühzeitigen Koronarangiographie
1.1.6.2 Erweiterte Schnittbildgebung nach außerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand
1.1.6.3 Stellenwert der Echokardiographie
1.1.7 Postreanimationsbehandlung
1.1.7.1 Blutdruck-Zielwerte nach Reanimation
1.1.7.2 Hyperkapnie oder Normokapnie nach außerklinischem Herzstillstand?
1.1.7.3 Oxygenierung nach Kreislaufstillstand
1.1.7.4 Temperaturmanagement nach Kreislaufstillstand (TTM)
1.1.7.5 Einschätzung der Prognose nach Reanimation
1.1.8 „BIG FIVE“-Strategien für das Überleben des plötzlichen Herztods

1.2 Kardiogener Schock
1.2.1 Medikamentöse Herz-Kreislauf-Stabilisierung
1.2.2 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme

1.3 Lungenembolie

1.4 Akute respiratorische Insuffizienz/Akutes Lungenversagen (ARDS)
1.4.1 Definition/Zielbereiche
1.4.2 Nichtinvasive Beatmung und High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC)
1.4.3 Beatmungseinstellung
1.4.4 Bauchlagerung
1.4.5 Kortikosteroide
1.4.6 Extrakorporale Lungenunterstützung
1.4.6.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)
1.4.6.2 Systeme zur extrakorporalen CO_2-Eliminierung ($ECCO_2R$)
1.4.7 Atemwegsmanagement

1.5 Sepsis
1.5.1 Sepsis-Definition
1.5.2 Inzidenz und Sterblichkeit der Sepsis
1.5.3 Kausale Therapie
1.5.3.1 Antimikrobielle Therapie
1.5.3.2 Fokussanierung
1.5.4 Maßnahmen in der ersten Stunde bei Sepsis
1.5.5 Procalcitonin

1.5.6 Hämodynamische Stabilisierung
1.5.6.1 Zielparameter
1.5.6.2 Volumentherapie
1.5.6.3 Vasopressoren
1.5.7 Adjunktive Therapie
1.5.7.1 Kortikosteroide/Hydrocortison
1.5.7.2 Vitamine, Immunglobuline, Blutreinigungsverfahren, Plasmaaustausch

1.6 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Forschungsunterstützung: Cytosorbents, Daiichi Sankyo. Vortragstätigkeit: ADVITOS, Biotest, Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care, Gilead, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Pfizer, Shionogi, Zoll. Beratertätigkeit: Fresenius, Gilead, MSD, Pfizer.

1.1 Reanimation

1.1.1 Epidemiologie

1.1.1.1 Jahresbericht 2022 des Deutschen Reanimationsregisters

Der Bericht des Deutschen Reanimationsregisters für das Jahr 2022 wurde kürzlich vorgestellt (1). In der siebten Auflage des öffentlichen Jahresberichtes des Deutschen Reanimationsregisters sind die Daten des Jahres 2022 von 114 Notarzt- und Rettungsdiensten aus Deutschland enthalten, die eine Gesamtbevölkerung von ca. 32 Millionen Menschen repräsentativ erfassen. Um die aktuellen Merkmale, aber auch Veränderungen über die Zeit in Deutschland zu erkennen und zu bewerten wurde der Jahresbericht in diesem Manuskript wieder zu Beginn integriert.

Die Anzahl der reanimierten und im Deutschen Reanimationsregister dokumentierten Patienten lag 2022 bei 18.830 Patienten. In der folgenden Darstellung wurden die Gesamtdaten aus dem Deutschen Reanimationsregister aus dem Zeitraum 01.01.2022 einschließlich dem 31.12.2022 anhand einer Referenzgruppe von 37 deutschen Rettungsdienststandorten mit 7.747 eingeschlossenen Patienten ausgewertet, welche folgende Kriterien erfüllen, um eine Übertragbarkeit der Daten auf andere Standorte in Deutschland zu gewähren:

- Inzidenz für Reanimationen > 30/100.000 Einwohner und Jahr
- Jemals ROSC (Return Of Spontaneous Circulation) < 80 %
- RACA (ROSC After Cardiac Arrest)-Score berechenbar > 60 %
- Anteil an dokumentierten Weiterversorgungen von mindestens 30 %

Im Gesamtkollektiv *2022* betrug die Reanimationsinzidenz 57,3 Reanimationen pro 100.000 Einwohner/innen und Jahr. In der Referenzgruppe betrug die Reanimationsinzidenz 77,6 Reanimationen pro 100.000 Einwohner/innen im gleichen Zeitraum. Hier ist gegenüber den Vorjahren der Pandemie eine leichte Steigerung zu verzeichnen. In Deutschland wurden laut dem Jahresbericht 2022 des Deutschen Reanimationsregisters hochgerechnet auf die Bundesrepublik über 60.000 Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand außerklinisch reanimiert.

Der Jahresbericht weist eine Laien-Reanimationsquote von 51,29 % in den Referenzstandorten auf. Diese konnte in den letzten zwei Jahren erfreulicherweise um 10 % gesteigert werden. Die telefonische Anleitung zur Reanimation lag bei über 30 %. Bei über 6 % der Patienten erfolgte die Reanimation vor Eintreffen des Rettungsdienstes durch First Responder. Hierbei handelt es sich um freiwillige Helfer-Einheiten, die nicht Teil des regulären Rettungsdienstes sind, aber durch die Rettungsleitstellen zur Überbrückung des Intervalls bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes eingesetzt werden.

Der weit überwiegende Teil der Reanimationen fand auch 2022 unverändert im häuslichen Umfeld statt. Die Zeit zwischen Eingang des Alarms bis zum Eintreffen des ersten Fahrzeugs (RTW und/oder NEF) am Einsatzort betrug **im**

Mittel 6 Minuten und 55 Sekunden. Im Vergleich zu 2020 ist dies eine Zunahme im Mittel um 30 Sekunden.

In 57,9 % der Fälle wurde eine kardiale Ursache angenommen. Bei 15,5 % der Fälle lag eine respiratorische Ursache zu Grunde, bei 3,2 % ein traumatischer Herz-Kreislauf-Stillstand. Weitere Ursachen wurden bei 6,6 % der Fälle angegeben; bei unter 1 % der Fälle Ertrinken. Wichtig hierbei ist, dass die Angaben zu den Ursachen eines Herz-Kreislauf-Stillstands auf den Verdachtsdiagnosen der eingesetzten Notärztinnen und Notärzte basieren. Naturgemäß weichen diese Angaben von den tatsächlichen Diagnosen ab. Auch hier zeichnet sich tendenziell ein Rückgang der kardial angenommenen Ursachen gegenüber anderen zur Reanimation führenden Ursachen ab. Dies spiegelt sich auch in den initial abgeleiteten EKG-Rhythmen wider. So war der erste abgeleitete EKG-Rhythmus nur in 19,8 % der Fälle defibrillierbar. Bei 79,4 % war der erste abgeleitete EKG-Rhythmus nicht-defibrillierbar (hiervon 56,4 % Patienten mit einer Asystolie sowie 22,9 % mit PEA). Auch hier bestätigt sich die Tendenz der letzten Jahre in Deutschland, dass die zugrundeliegenden Ursachen und somit konsekutiv auch der erste abgeleitete Herzrhythmus sich weiter in Richtung nicht-kardialer Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes verändern.

Wichtige Veränderungen gegenüber dem Jahr 2021 zeigen sich im Bereich der Defibrillationsversuche. So konnte eine geringe, aber signifikante Zunahme der Defibrillation mit AEDs durch Laien auf nun 1,5 % festgestellt werden. Insgesamt aber wurden nur knapp 30 % der Patientinnen und Patienten mit defibrillierbarem initialen Herzrhythmus defibrilliert.

Beim Atemwegsmanagement bleibt die ausschließliche Nutzung des supraglottischen Atemwegs (SGA) mit 17 % möglicherweise zu hoch, obwohl für das deutsche System im Vergleich zum SGA der Nutzen der endotrachealen Intubation nachgewiesen werden konnte. Die endotracheale Intubation mittels Videolaryngoskopie erreicht mittlerweile 14 %. Diese Rate könnte und sollte weiter zunehmen, entsprechend der aktuellen Evidenz und der S1-Leitlinie zu diesem Thema (1,2).

Die Verwendung des intraossären Zugangs bleibt mit 20 % auf einem unverändert hohen Niveau, obwohl die ERC-Leitlinien von 2021 sowie eine aktuelle Studie hinweisen, dass intravenöse Zugänge zu bevorzugen sind.

Die Postreanimationsphase startet mit dem Erreichen stabiler Kreislaufverhältnisse. 27 % der Patienten wurden direkt einer Koronarangiographie zugeführt. Das von den Leitlinien ab 2021 für jede komatöse Patientin bzw. jeden komatösen Patienten und jeden initialen Rhythmus empfohlene Temperaturmanagement wurde nur bei 21 % klinisch weitergeführt.

Im Jahr 2022 erreichten 30 % der reanimierten Patienten ein Krankenhaus mit wiederhergestelltem Spontankreislauf (ROSC). 13 % aller Patienten erreichten das Krankenhaus unter CPR-Maßnahmen.

Zusammenfassend wurden im Jahr 2022 annähernd 60.000 Patienten in Deutschland reanimiert, davon hatten 40 % der außerklinisch reanimierten Patienten jemals ROSC. Nach 24 Stunden waren noch 21,14 % der Patienten am Leben. Lebend entlassen werden konnten insgesamt 11 % aller außerklinisch reanimierten Patienten.

Kommentar: Im Deutschen Reanimationsregister werden wichtige Daten für Deutschland erhoben, welche die Basisversorgung in Deutschland gut beschreiben und Interventionen im Bereich der Rettungsmedizin und klinischen Notfallmedizin in der Langzeitbetrachtung darstellen können. Die weiterhin nachvollziehbare Erhöhung der Laienreanimationsquote zeigt, dass die Bemühungen der letzten Jahre mit Öffentlichkeitsarbeit, Ausbildung von Laien bzw. auch digitale Alarmierungskonzepte wie „Smartphone Alerting Systems" ihre Wirkung zeigen. Die Anzahl der nicht-defibrillierbaren Herzrhythmusstörungen (Asystolie, pulslose elektrische Aktivität) hat weiter über die Zeit zugenommen und der Anteil der defibrillierbaren Herzrhythmusstörungen abgenommen. Hier bleibt weiterhin anzunehmen, ob der Grund in einer Veränderung der zur Reanimation führenden Ursachen zu finden ist. Lebend entlassen werden konnten nur 11 % aller außerklinisch reanimierten Patienten.

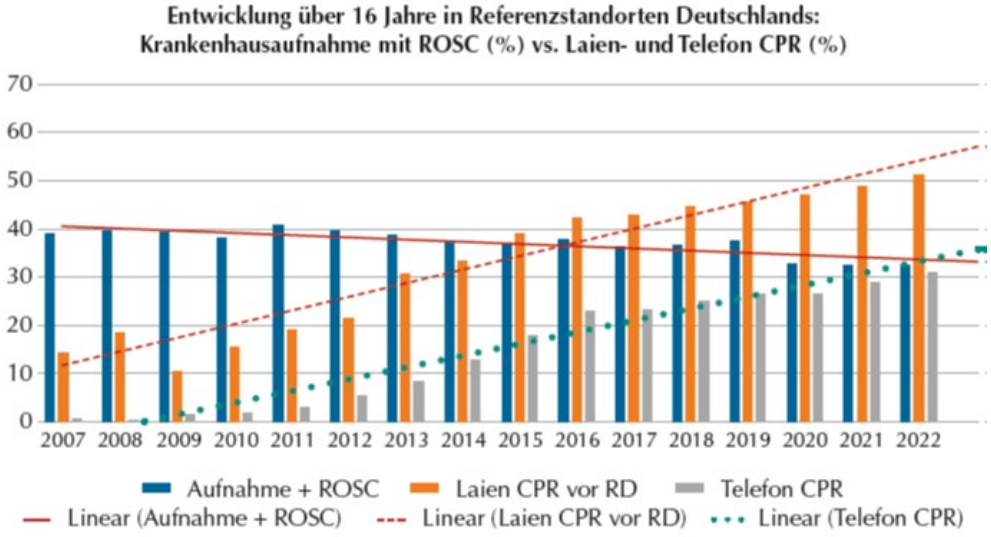


Abb. 1: Entwicklung über 16 Jahre in Referenzstandorten Deutschlands: Krankenhausaufnahme mit ROSC (%) vs. Laien- und Telefon CPR (%). Fischer M. et al., Anästh Intensivmed. 2023;64. (1)

1.1.1.2 Daten der letzten 15 Jahre aus dem Deutschen Reanimationsregister

Das Auftreten und die Prognose der außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstände (OHCA = out-of-hospital cardiac arrest) ist ein relevantes Problem der Gesundheitsversorgung in Europa und Deutschland und die Kenntnis von Veränderungen über die Zeit von enormer Bedeutung. So können national und regional Prozesse, Vorhaltung und Strukturen auf den bestehenden Bedarf evaluiert und abgestimmt werden.

Das EpiCPR-Projekt hat Daten aus Deutschland mit einem außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand (OHCA) der letzten 15 Jahre analysiert und insbesondere die Rolle der Laienhelfer (sogenannte „Bystander") betrachtet (3). Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen stabiler Kreislaufverhältnisse (ROSC, return of spontaneous circulation) sowie das Überleben bis zur Krankenhausaufnahme festgelegt. Der sekundäre Endpunkt betrachtete das Überleben bis zur Krankenhausentlassung. Es wurden Daten aus dem Deutschen Reanimationsregister in 5-Jahres-Perioden (2006–2010 vs. 2011–

2015 vs. 2016–2020) analysiert, um Veränderungen durch Änderungen in den Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) darstellen zu können. Gruppenvergleiche wurden im Hinblick auf epidemiologische und reanimationsbezogene Faktoren durchgeführt und Endpunkte, wie das 30-Tage-Überleben und die Krankenhausentlassung mit einem guten neurologischen Ergebnis (CPC 1,2) evaluiert. Eine Matched-Pair-Analyse verglich die Ergebnisse. Eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse identifizierte Variablen mit Auswirkungen auf das Überleben.

Insgesamt wurden 42.997 Patientenfälle bzw. Datensätze untersucht (2006–2010: n = 3.471, 2011–2015: n = 16.122, 2016–2020: n = 23.404). Der Anteil der Patienten über 80 Jahre, die Verwendung von intraossären (IO) Zugängen und supraglottischen Atemwegshilfen, die Rate der Laienreanimation und der Anteil der telefonischen Wiederbelebung haben im Studienzeitraum zugenommen. Die 30-Tage-Überlebensrate und die Krankenhausentlassungsrate mit CPC1/2 blieben im betrachteten Zeitraum von 15 Jahren unverändert. Nach Anpassung der Kohorten durch Matched Pair-Analyse wurde eine signifikant höhere Rate an neurologisch intakten Überlebenden beobachtet (8,8 gegenüber 10,2 %, $p < 0,03$).

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass ein intraossärer Zugang sowie die Nutzung von supraglottischen Atemwegshilfen (und Belassung dieser bis zur Klinikaufnahme) einen ungünstigen Einfluss auf das Ergebnis hatten.

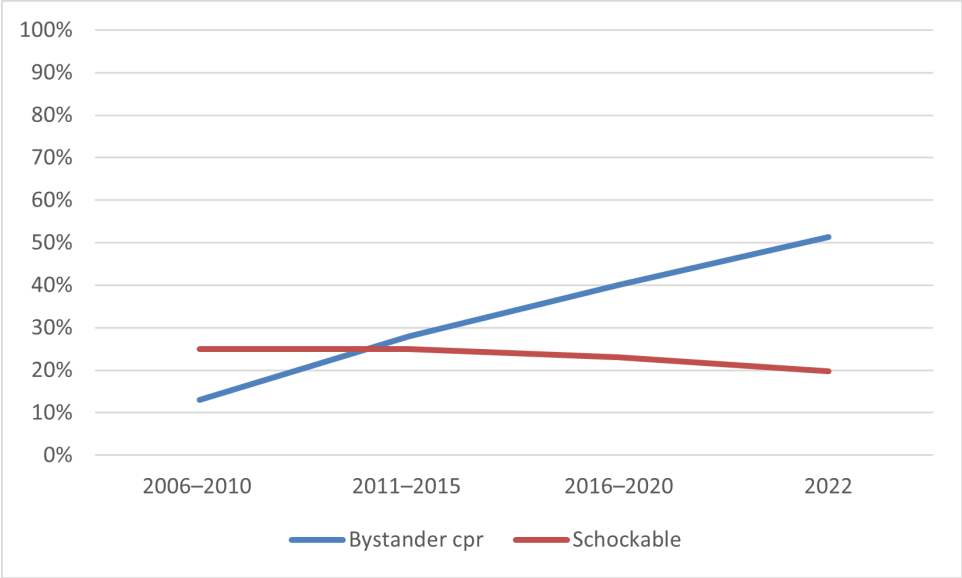


Abb. 2: Rate an Bystander-CPR und schockbarer Rhythmen. Darstellung von Prof. H-J Busch, angelehnt an Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters 2022. Fischer MW et al., Anästh Intensivmed. 2023;64. (1); Hubar I et al., Resuscitation. 2023;182:109648. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.11.014. Epub ahead of print. (3)

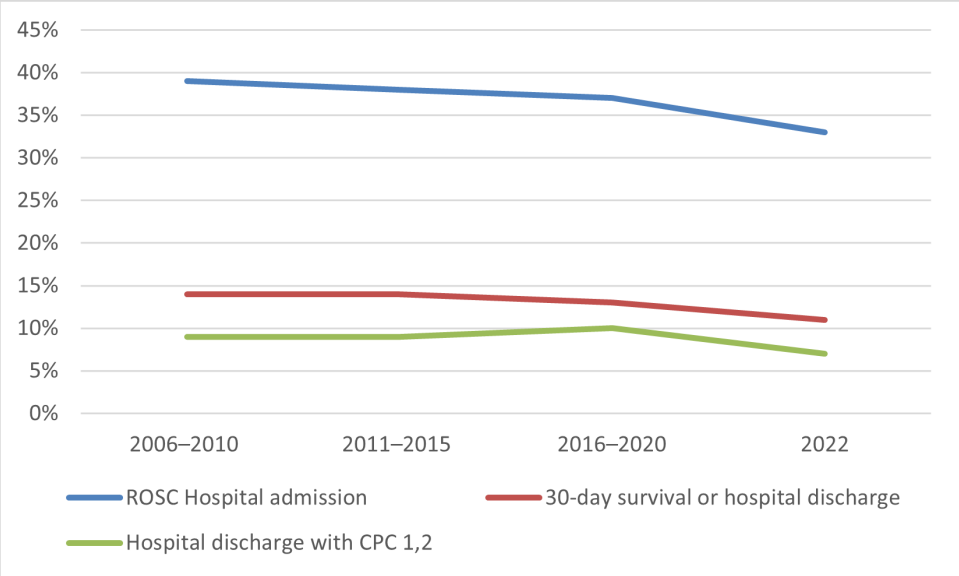


Abb. 3: ROSC und Survival nach präklinischer Reanimation. Darstellung von Prof. H-J Busch, angelehnt an Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters 2022. Fischer MW et al., Anästh Intensivmed. 2023;64. (1); Hubar I et al., Resuscitation. 2023;182:109648. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.11.014. Epub ahead of print. (3)

Kommentar: Diese Untersuchung zeigt die Veränderungen über die Zeit in Deutschland in einer großen Kohorte. Leider konnten in der Gesamtheit keine Veränderungen des Überlebens trotz bedeutender notfall- und intensivmedizinischer Fortschritte in der Gesamtheit gesehen werden. Problematisch ist die Evaluation aufgrund der Veränderungen in der Datenbank über die Zeit selbst. So waren zu Beginn deutlich weniger Rettungsdienstbereiche eingeschlossen als 2020.

In der Matched Pair-Analyse konnte jedoch ein signifikanter Anstieg von Patienten mit gutem neurologischen Überleben dokumentiert werden, trotz sinkendem Auftreten von defibrillierbaren initialen Herzrhythmen – ein Indikator für eine hohe Rate an Überleben und gutem neurologischen Ergebnis. Es bleibt abzuwarten, inwieweit die nun wichtigen Entwicklungen, Anstrengungen und Ziele in der Reanimationsversorgung wie Erhöhung der Laienreanimation, Schülerreanimationsausbildung sowie die Einrichtung von Cardiac Arrest Zentren Auswirkungen zeigen.

1.1.1.3 Prähospitaler Herz-Kreislauf-Stillstand – Analyse internationaler Daten

Das International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) hat eine Arbeitsgruppe gegründet, welche systematisch Daten aus lokalen und nationalen Registern weltweit zusammenführt und analysiert. In einer ersten Erhebung wurden Kernelemente des Utstein-Style identifiziert, die von jedem Register zur Dokumentation des OHCA verwendet werden (4). In einer weiteren Erhebung wurden die Daten der jeweiligen Register auf der Basis der identifizierten Kernelemente ausgewertet. Nun hat die Arbeitsgruppe, die bereits aus dem Jahr 2015 vorgelegten Daten zu den Versorgungssystemen und den Ergebnissen des außerklinischen Herzstillstands (OHCA) aus 16 nationalen und regionalen Registern aktualisiert und um die Daten bis zum Jahr 2017 erweitert.

Es wurden nationale und regionale OHCA-Register zur freiwilligen Teilnahme eingeladen und Daten aus den Jahren 2015, 2016 und 2017 erhoben. Es nahmen 11 nationale Register aus Nordamerika, Europa, Asien und Ozeanien sowie vier regionale Register aus Europa an der Untersuchung teil. In den Registern lag die jährliche Inzidenz der durch Rettungsdienste behandelten OHCA zwischen 30,0–97,1 Personen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2015, 36,4–97,3 im Jahr 2016 und 40,8–100,2 im Jahr 2017 pro 100.000 Einwohner.

Die Durchführung der kardiopulmonalen Reanimation durch Laien variierte zwischen 37,2 % und 79,0 % im Jahr 2015, zwischen 2,9 % und 78,4 % im Jahr 2016 und zwischen 4,1 % und 80,3 % im Jahr 2017 weltweit. Das mediane Alter variierte zwischen 64–79 Jahren. In 3,1–20,4 % überlebten die Patienten bis zur Krankenhausentlassung oder Tag 30. Ein guter neurologischer Status fand sich zum Entlassungszeitpunkt oder an Tag 30 bei 2,8 bis 18,2 % der Patienten in den jeweiligen Registern. Im Falle eines beobachteten Herz-Kreislauf-Stillstands mit einem defibrillierbaren Herzrhythmus überlebten zwischen 11,7–47,4 %, mit einem guten neurologischen Status.

Die Überlebensrate bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. die 30-Tage-Überlebensrate für Patienten nach einem OHCA lag 2015 zwischen 5,2 % und 15,7 %, 2016 zwischen 6,2 % und 15,8 % und 2017 zwischen 4,6 % und 16,4 %.

Kommentar: Der Unterschied zwischen den einzelnen Ländern ist aufgrund der unterschiedlichen Rettungsdienst-Systeme, unterschiedlicher Ausbildung und Öffentlichkeitsarbeit, öffentlichen Helfersystemen aber auch deutlicher Unterschiede in den unterschiedlichsten verfügbaren Krankenhausressourcen und Gesundheitssystemen nachvollziehbar. So zeigt sich eine über 6-fache Differenz im Überleben bis zur Krankenhausentlassung oder Tag 30 sowie eine 6,5-fache Differenz in Bezug auf einen guten neurologischen Status.

1.1.2 Geltende Leitlinien zur Reanimation

2021 wurden die aktuell gültigen Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation vom European Resuscitation Council (ERC) veröffentlicht (5), die deutsche Übersetzung folgte im Juni 2021 (6). Die Leitlinien sind auch über die Homepage des Deutschen Rates für Wiederbelebung (*German Resuscitation Council*, GRC) in deutscher Sprache abrufbar (https://www.grc-org.de/wissenschaft/leitlinien) und als Original-Veröffentlichung im offiziellen ERC-Journal *Resuscitation* frei verfügbar. Die zentralen Aussagen zur Durchführung einer Reanimation wurden 2021 weitestgehend beibehalten, jedoch durch neue Literatur und wissenschaftliche Evidenz besser begründet.

Die über einen Zeitraum von mehreren Jahren von zahlreichen nationalen und internationalen Experten in einem hochstandardisierten Prozess aktuell bewertete Evidenz wurde in den folgenden Themengebieten zusammengefasst:

- Epidemiologie
- Systeme, die Leben retten
- Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener (BLS)
- Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene (ALS)

- Kreislaufstillstand unter besonderen Umständen
- Postreanimationsbehandlung
- Erste Hilfe
- Reanimation des Neugeborenen nach der Geburt (NLS)
- Lebensrettende Maßnahmen bei Kindern (PLS)
- Ethik
- Ausbildung

Für jedes Kapitel wurden dabei fünf praxisnahe Kernaussagen formuliert.

Wichtige Kernaussagen bei den Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene (ALS) sind:

1) Priorität haben qualitativ hochwertige Thoraxkompressionen mit minimalen Unterbrechungen, frühzeitiger Defibrillation und Therapie von reversiblen Ursachen.

2) Vor dem innerklinischen wie präklinischen Kreislaufstillstand treten oft Frühwarnsymptome auf. Der Kreislaufstillstand ist bei vielen Patienten vermeidbar.

3) Sichern Sie die Atmung durch Basis- und erweitertes Atemwegsmanagement – nur Anwender mit hoher Erfolgsrate sollen endotracheal intubieren.

4) Geben Sie bei nicht-schockbaren Rhythmen frühzeitig Adrenalin.

5) Erwägen Sie, wenn die konventionelle Reanimation erfolglos bleibt, bei ausgewählten Patienten – sofern möglich – die extrakorporale CPR (eCPR) als Rescue-Therapie.

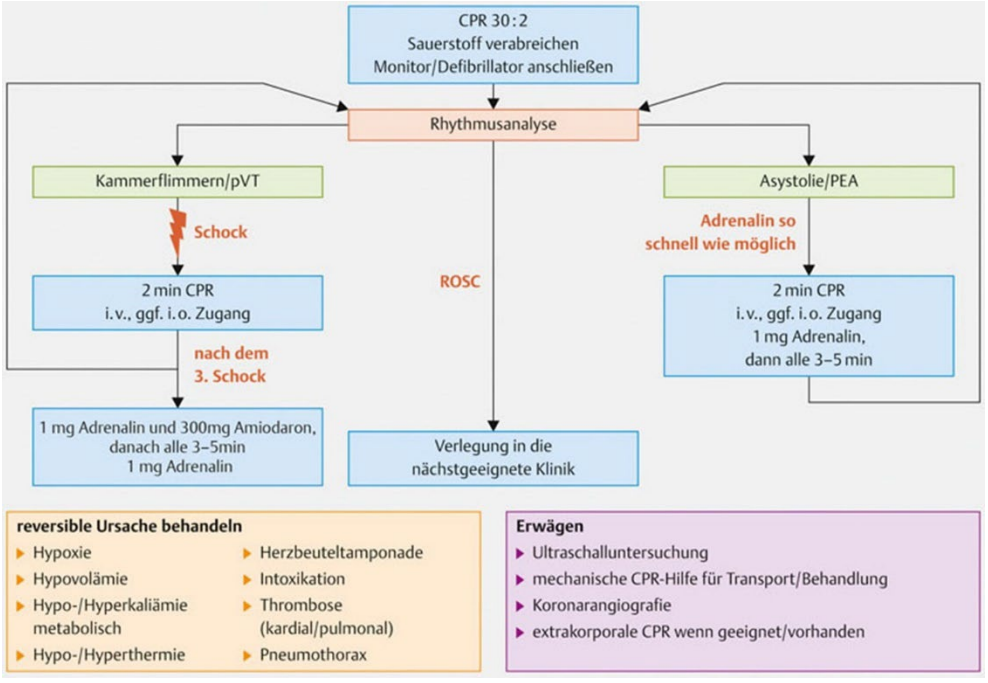


Abb. 4: ALS-Algorithmus beim Herz-Kreislauf-Stillstand nach den geltenden Leitlinien. Bemtgen X et al., Dtsch Med Wochenschr. 2023; 148(14):921-33. (7)

Eine auf dem ESC Kongress 2023 in Amsterdam vorgestellte Studie untersuchte 7.471 Fälle von OHCA aus dem dänischen Herz-Stillstandsregister (8). Es wurden Fälle analysiert, bei denen eine Herz-Lungen-Wiederbelebung durch einen Helfer erfolgte. Davon erhielten 14,7 % (1.098/7.471) eine Defibrillation durch einen Laien vor Eintreffen des Rettungsdienstes. Insgesamt überlebten 44,5 % bis zu 30 Tage, wenn eine Defibrillation durch Laienhelfer durchgeführt wurde gegenüber 18,8 %, wenn keine Defibrillation durch Laienhelfer erfolgte. Die 30-Tage-Überlebensrate war in der Gruppe, die eine Defibrillation durch einen Ersthelfer erhielt, in den ersten 20 Minuten durchweg höher.

Unterschiedliche Defibrillationsstrategien

In einer kanadischen Cluster-randomisierten Studie wurden die vektorverändernde („vector change“ [VC]) Defibrillation (Änderung der Defi-Pad-Lage in anterior-posteriore Position) und die doppelt sequenzielle Defibrillation (DSD) bei refraktärem Kammerflimmern untersucht (9).

Insgesamt 136 Patienten (33,6 %) wurden für die Standard-Defibrillation, 144 (35,6 %) für die VC-Defibrillation und 125 (30,9 %) für die DSED-Defibrillation ausgewählt. Das Überleben bis zur Krankenhausentlassung war in der DSED-Gruppe häufiger als in der Standardgruppe (30,4 % gegenüber 13,3 %; relatives Risiko, 2,21; 95 %-CI: 1,33–3,67) und in der VC-Gruppe häufiger als in der Standardgruppe (21,7 % gegenüber 13,3 %; relatives Risiko, 1,71; 95 %-CI: 1,01–2,88). Die DSED-Defibrillation, nicht aber die VC-Defibrillation, war mit einem höheren Prozentsatz von Patienten mit einem guten neurologischen Ergebnis verbunden als die Standard-Defibrillation.

Kommentar: Die Studie zeigte erstmalig einen Überlebensvorteil und auch einen Vorteil im neurologischen Outcome von Patienten mit therapierefraktärem Kammerflimmern bzw. pulsloser ventrikulärer Tachykardie durch eine doppelt sequenzielle Defibrillation. Bisherige Studien konnten allerdings keinen Vorteil nachweisen. Insofern werden weitere und umfangreichere Studien benötigt, um die doppelt sequenzielle Defibrillation als Therapie gegenüber dem gültigen Standard zu bewerten (10).

1.1.3 Medikamentengabe bei der Reanimation

Nach wie vor ist die Effektivität von Medikamenten bei der Reanimation sehr begrenzt. Eine gewisse Rolle kommt lediglich dem Adrenalin und nachgeordnet dem Amiodaron zu. Zuletzt zeigte eine randomisierte Studie keinen Effekt einer Kalziumgabe bei Herz-Kreislaufstillstand (10).

Adrenalingabe bei der Reanimation

Die PARAMEDIC2-Studie wurde zwischen 12/2014 und 10/2017 an 5 Rettungsdienststandorten in England und Wales durchgeführt (11). Patienten mit einem prähospitalem Herz-Kreislauf-Stillstand (OHCA), erhielten randomisiert 1 mg Adrenalin oder Placebo. Es wurden insgesamt 8.014 Patienten randomisiert, davon hatten 4.902 Patienten einen beobachteten Herz-Kreislauf-Stillstand. 3.999 Patienten erhielten Placebo, 4.015 Patienten Adrenalin. Die Wahrscheinlichkeit eines ROSC nahm in beiden Gruppen über die Zeit ab. Dabei nahm die

Rate in der Placebogruppe deutlicher ab (Odds Ratio 0,93; 95 %-CI: 0,92–0,95) im Vergleich zur Adrenalingruppe (Odds Ratio 0,96; 95 %-CI: 0,95– 0,97; Odds Ratio Interaktion 1,03; 95 %-CI: 1,01–1,05, p = 0,005). Nach 30 Tagen waren 3,2 % der Patienten in der Adrenalingruppe und 2,4 % in der Placebo-Gruppe am Leben (p = 0,02; primärer Endpunkt). Allerdings bestanden zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus bei den Überlebenden in der Adrenalingruppe zu einem höheren Anteil schwerwiegende neurologische Beeinträchtigungen. Verglich man nur die Patienten, die bei Krankenhausentlassung ein gutes neurologisches Outcome hatten, so ergab sich keine signifikante Differenz zwischen den beiden Therapiegruppen.

Kommentar: Insgesamt zeigte die PARAMEDIC2-Studie keinen Vorteil zwischen einer Adrenalin-Gabe und keiner Adrenalin-Gabe. Adrenalin konnte zwar die Rate des Überlebens an Tag 30 verbessern. Es gab allerdings keinen Vorteil für den Endpunkt Überleben mit einem guten neurologischen Status bei Krankenhausentlassung. Die Ergebnisse der Studie wurden kontrovers diskutiert und es zeigt sich wieder einmal, wie das Überleben abhängig von weiteren Faktoren ist. Insgesamt befürworten die Daten weiterhin den Einsatz von Adrenalin bei Patienten mit OHCA, auch wenn bisher keine der Studien einen Vorteil für ein gutes neurologisches Ergebnis bei Krankenhausentlassung zeigen konnte.

FAZIT für die Praxis zur Adrenalingabe bei der Reanimation: (5,6)

- Geben Sie Erwachsenen im Kreislaufstillstand mit einem nicht-defibrillierbarem Rhythmus so bald wie möglich 1 mg Adrenalin i. v. (i. o.).
- Geben Sie bei erwachsenen Patienten mit Kreislaufstillstand mit einem defibrillierbarem Rhythmus nach dem 3. Schock 1 mg Adrenalin i. v. (i. o.).
- Wiederholen Sie die Gabe von 1 mg Adrenalin i. v. (i. o.) alle 3–5 min, solange die ALS-Maßnahmen fortgeführt werden.

Vasopressin und Methylprednisolon

Frühere Studien deuten darauf hin, dass die Verabreichung von Vasopressin und Methylprednisolon während eines Herzstillstands im Krankenhaus die Überlebenschancen verbessern könnte. In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, durchgeführt in 10 Krankenhäusern in Dänemark, wurden daher 512 Patienten mit Herzstillstand im Krankenhaus untersucht (12). Die Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Kombination aus Vasopressin und Methylprednisolon (n = 245) oder Placebo (n = 267). Die erste Dosis Vasopressin (20 IE) und Methylprednisolon (40 mg) oder das entsprechende Placebo wurde nach der ersten Dosis Adrenalin verabreicht. Zusätzliche Dosen von Vasopressin oder dem entsprechenden Placebo wurden nach jeder weiteren Dosis von Adrenalin verabreicht, maximal jedoch 4 Dosen. Der primäre Endpunkt war die Wiederherstellung des Spontankreislaufs. Bei 100 von 237 Patienten (42 %) in der Vasopressin- und Methylprednisolon-Gruppe und bei 86 von 264 Patienten (33 %) in der Placebo-Gruppe kehrte der Spontankreislauf zurück (95 %-CI: 1,03–1,63; p = 0,03). Nach 30 Tagen waren 9,7 % in der Interventionsgruppe und 12 % in der Placebogruppe am Leben. Ein günstiges neurologisches Ergebnis wurde bei 7,6 % in der Interventionsgruppe und 7,6 % in der Placebo-Gruppe nach 30 Tagen beobachtet.

Kommentar: Bei Patienten mit Herzstillstand im Krankenhaus erhöhte die Verabreichung von Vasopressin und Methylprednisolon im Vergleich zu Placebo signifikant die Wahrscheinlichkeit der Wiederherstellung des Spontankreislaufs. Ein Effekt auf das Überleben konnte allerdings nicht gezeigt werden.

Diese Effekte von Vasopressin, aber auch Adrenalin bestätigen sich in neueren Metaanalysen, eine Verbesserung des Überlebens mit gutem neurologischen Ergebnis konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (13,14).

1.1.4 Atemspende/Atemwegsmanagement

Atemspende während Herz-Kreislauf-Stillstand

In einer Subgruppenanalyse des EuReCa-TWO-Registers wurde 2021 in einem großen Patientenkollektiv von 5.884 präklinisch laienreanimierten Patienten gezeigt, dass die Anwendung der gesamten Reanimationsbasismaßnahmen mit Thoraxkompression und Atemspende zu einem besseren 30-Tages-Überleben führte als die alleinige Thoraxkompression (beides vs. nur Tx-Kompression: 174 (13 %) vs. 320 (8 %); 95 %-CI: 3,0–7,0; p < 0,001) (15).

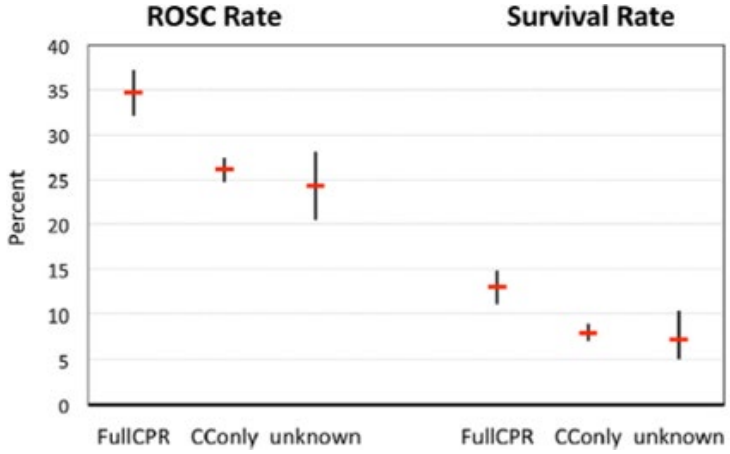


Abb. 5: ROSC-Rate (links) und Überleben (rechts) von Patienten nach Laienreanimation durch Thoraxkompression und Beatmung (FullCPR) verglichen mit alleiniger Thoraxkompression (CConly), sowie Patienten, bei denen der Modus retrospektiv nicht geklärt werden konnte. Wnent et al., Resuscitation. 2021 Jun 17:S0300-9572(21)00229-X. (15)

Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer neueren Untersuchung, die retrospektiv mittels Bioimpedanz-Signalen die Qualität der Beutelbeatmung aus einer größeren Reanimationsstudie untersuchte (16). Dies ist möglich, weil die passiven Bewegungen des Thorax während der Beatmung die Bioimpedanz verändern. Häufig bestand eine nicht ausreichende Thoraxbewegung. Eine weitere Analyse zeigte, dass die Patienten, die schlecht beatmet wurden, eine deutlich ungünstigere Prognose hatten. Die Assoziationen blieben auch nach Berücksichtigung von „Confoundern“ bestehen.

Kommentar: Nach wie vor wird beim erwachsenen Patienten insbesondere für ausgebildete Helfer ein Verhältnis von 30 Thoraxkompressionen zu 2 Beatmungen empfohlen. Allerdings wird die Atemspende von vielen Menschen als unangenehm oder unhygienisch empfunden. Eine alleinige Herzdruckmassage ist auf jeden Fall besser als keine Herzdruckmassage oder eine zu häufig unterbrochene Herzdruckmassage. In jedem Fall sollte die „No-Flow-Zeit“ so kurz wie möglich sein.

Atemwegsmanagement bei der Reanimation

Das erweiterte Atemwegsmanagement ist bei der Versorgung eines Herz-Kreislauf-Stillstands wichtiger Bestandteil der Wiederbelebungsmaßnahmen. Drei kürzlich publizierte randomisierte Studien untersuchten verschiedene Methoden des Atemwegsmanagements im Rahmen der Reanimation. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Intubation in der Akutphase nur bei hoher Erfolgsquote durchgeführt werden sollte. Die endotracheale Intubation schafft einen sicheren Atemweg, kann aber zu einer Unterbrechung oder Verzögerung der Herzdruckmassage oder weiteren Maßnahmen führen. Für alle zur Verfügung stehenden Techniken, sei es die Masken-Beutel-Beatmung, die supraglottischen Atemwegshilfen oder das invasive Atemwegsmanagement, ist eine genaue Abwägung und Empfehlung je nach Erfahrung und Expertise wichtig. Prinzipiell soll das Vorgehen abhängig vom Patientenfaktor und Ausbildungsstand des „Retters" gemacht werden. Ziel ist in jedem Fall der am wenigsten invasive Atemwegszugang, der eine effektive Oxygenierung und Ventilation während der Reanimation sicherstellt.

FAZIT für die Praxis zum Atemwegsmanagement bei Reanimation: (5,6)

- Sofern erweiterte Atemwegstechniken (z. B. Intubation) erforderlich sind, sollen diese nur Ersthelfer mit großer Intubationserfahrung durchführen.
- Streben Sie an, die Thoraxkompression für eine endotracheale Intubation für weniger als 5 s zu unterbrechen.
- Verwenden Sie Video- oder direkte Laryngoskopie für die endotracheale Intubation, je nach den lokalen Behandlungsprotokollen und der Erfahrung der Ersthelfer.
- Verwenden Sie die Kapnographie, um die Position des Endotrachealtubus zu bestätigen.
- Geben Sie bei der CPR die höchstmögliche Konzentration inspiratorischen Sauerstoffs.
- Lassen Sie bei jeder Beatmung mehr als 1 s Zeit, bis sich der Brustkorb sichtbar hebt.
- Sobald ein Endotrachealtubus oder ein supraglottischer Atemweg (SGA) eingeführt wurde, beatmen Sie die Lunge mit einer Frequenz von 10/min und setzen die Thoraxkompressionen ohne Beatmungspausen fort. Wenn bei einem SGA eine Leckage zu einer unzureichenden Beatmung führt, unterbrechen Sie die Kompressionen für die Beatmung wieder (Kompressions-Beatmungs-Verhältnis 30:2).

1.1.5 Extrakorporale Reanimation (eCPR)

Die extrakorporale kardiopulmonale Reanimation („extracorporeal cardiopulmonary resuscitation", eCPR) kann als Rettungsversuch für ausgewählte Patienten mit refraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand aufgrund potenziell reversibler Ursachen erwogen werden (z. B. Myokardinfarkt oder Lungenarterienembolie). Kleinere Beobachtungsstudien zeigten, dass die eCPR bei ausgewählten IHCA- und OHCA-Patienten im Vergleich mit der konventionellen CPR mit einer

Zunahme der Überlebensrate einhergeht. Dabei werden in der klinischen Routine in größeren Kliniken hochselektierte Patienten unter konventioneller oder mechanischer CPR mittels veno-arterieller extrakorporaler Herz-Kreislauf-Unterstützung (VA-ECLS) versorgt, wobei die Selektionskriterien und Abläufe meist klinikspezifisch und unterschiedlich sind.

In einer der ersten randomisierten US-Studie konnte an einer kleinen Gruppe gezeigt werden, dass Patienten mit einem therapierefraktären Kammerflimmern mit verlängerter Reanimationsdauer von ECLS-unterstützten Reanimationsmaßnahmen in einer geeigneten Klinik profitieren (17). In dieser Untersuchung betrug das Durchschnittsalter 59 Jahre. Das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus wurde bei einem (7 %) von 15 Patienten in der ECLS-Standardbehandlungsgruppe im Vergleich zu sechs (43 %) von 14 Patienten in der Gruppe der ECLS-unterstützten Reanimation beobachtet. Eine größere 2020 publizierte Studie aus Prag blieb allerdings negativ und zeigte keinen signifikanten Vorteil einer eCPR Strategie (18).

2023 wurde nun die niederländische INCEPTION-Studie im New England Journal of Medicine publiziert (19). Es wurden 160 Patienten mit OHCA und schockbarem Anfangsrhythmus, bei denen ein ROSC nach 15 Minuten Reanimation nicht erreicht werden konnte, randomisiert zu eCPR (beginnend nach Ankunft in der Notaufnahme) oder einer konventionellen CPR. Patienten mit einem erwarteten Intervall von mehr als 60 Minuten zwischen Herzstillstand und dem Beginn der Kanülierung wurden ausgeschlossen. Von den 70 Patienten, die der eCPR-Gruppe zugewiesen wurden, war die Kanülierung und Wiederherstellung des Kreislaufs 66 % erfolgreich. Nach 30 Tagen waren 14 Patienten (20 %) in der Gruppe mit eCPR noch am Leben und hatten ein günstiges neurologisches Ergebnis, verglichen mit 10 Patienten (16 %) in der Gruppe mit konventioneller HLW (Odds Ratio, 1,4; 95 %-CI: 0,5–3,5; p = 0,52). Die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse pro Patient war in beiden Gruppen ähnlich.

In einer 2023 publizierten Metaanalyse wurden randomisierte kontrollierte Studien und Propensity-Score-Matching-Studien eingeschlossen, die eCPR bei Erwachsenen mit OHCA und IHCA untersuchten (20). Es wurden 11 Studien einbezogen. Die eCPR war mit einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität im Krankenhaus verbunden (OR ,-67, 95 %-CI 0-51–0-87; p = 0,0034). Bei ausschließlicher Betrachtung des IHCA war die In-Hospital-Mortalität bei Patienten, die eine eCPR erhielten, niedriger als bei denen, die eine konventionelle Reanimation erhielten (0,42, 0,25–0,70; p = 0,0009), während bei ausschließlicher Betrachtung des OHCA keine Unterschiede festgestellt wurden (0,76, 0,54–1,07; p = 0,12).

Nach wie vor aktuell ist das deutsche Konsensuspapier zur eCPR von Michels G. et al. (21). Dieses wurde von 8 verschiedenen Fachgesellschaften konsentiert.

Für die Durchführung einer eCPR sprechen folgende Aspekte:

- Beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand
- Vermutete kardiale Genese, insbesondere defibrillierbarer initialer Herzrhythmus

- No-flow-Zeit ≤ 5 min
- Geringe Low-flow-Zeit ≤ 60 min
- Durchgehend hochwertige Wiederbelebungsmaßnahmen (effektive Laienreanimation)
- Vorhandensein einer reversiblen Ursache des Kreislaufstillstands (4 Hs und HITS)

Gegen die Durchführung einer eCPR sprechen folgende Aspekte:

- Lebensalter > 75 Jahre „und“ Gebrechlichkeit („frailty“)
- Unbeobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand
- No-flow-Zeit ≥ 10 min
- Klinische Zeichen der schweren irreversiblen Hirnschädigung bzw. zu erwartende ungünstige neurologische Prognose
- Inadäquate Wiederbelebungsmaßnahmen (z. B. fehlende, fragliche oder intermittierende Laienreanimation)
- Komorbiditäten mit stark reduzierter Lebenserwartung (z. B. onkologische Grunderkrankung mit palliativem Ansatz, terminale Herzinsuffizienz oder COPD, fortgeschrittene Demenz)
- Prolongierte CPR von > 20 min bei Asystolie (Ausnahme: akzidentelle Hypothermie, Intoxikationen, Beinahe-Ertrinken [„near-drowning“] und Verdacht auf Lungenarterienembolie) bzw. von > 120 min bei persistierendem Kammerflimmern/ventrikulärer Tachykardie
- Niedriger pH-Wert (< 6,8) und hohes Laktat (> 20 mmol/l)
- Ablehnung durch den Patienten (Patientenverfügung, Vorliegen eines Notfallbogens im Sinne eines Advance Care Planning)
- Kontraindikationen zur Vollantikoagulation (z. B. aktive Blutung, schweres Trauma oder Hämatothorax nach CPR)

FAZIT für die Praxis zur Extrakorporalen Reanimation (eCPR):

Die letzten größeren randomisierten Studien zu diesem Thema blieben negativ. Die Wirksamkeit der eCPR ist wahrscheinlich stark abhängig von der Patientenauswahl, der Logistik und der Erfahrung der Kliniker und Zentren Es bleiben noch viele Fragen offen, dies betrifft insbesondere auch ethische und ökonomische Aspekte.

<u>In den Leitlinien zur Reanimation wird dazu folgende Aussage gemacht (5,6):</u>

- Erwägen Sie den Einsatz eines „extracorporeal life support system“ (ECLS) oder einer „extracorporeal cardiopulmonary resuscitation“ (eCPR) bei Patienten mit Peri-Arrest oder Kreislaufstillstand als Notfalltherapie, wenn dies in Ihrem Umfeld möglich ist.

1.1.6 Diagnostik nach Reanimation

Die Postreanimationsbehandlung umfasst sowohl Diagnostik als auch Therapie der dem Herz-Kreislauf-Stillstand zugrundeliegenden Erkrankung sowie die Behandlung der Postreanimationserkrankung. Die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit der zugrundeliegenden Erkrankung ist für die weiteren Abläufe und Prozeduren in der Postreanimationsphase von außerordentlicher Bedeutung. Hierbei ist es essenziell Ursachen und Gründe, welche zu einer außerklinischen Reanimation führen zu kennen.

1.1.6.1 Stellenwert der frühzeitigen Koronarangiographie

Der Myokardinfarkt ist eine der häufigen Ursachen für einen außerklinischen Herz-Kreislaufstillstand. Bei 30–35 % aller außerklinisch reanimierten Patienten ist ein Myokardinfarkt als Ursache für die Reanimation nachzuweisen. In den Leitlinien wird bei Patienten mit nachgewiesenen ST-Hebungen nach einer erfolgreichen Reanimation eine sofortige Koronarangiographie empfohlen. In einer Untersuchung im FITT-STEMI-Register konnte nachgewiesen werden, dass Patienten im Schock mit ST-Hebungen nach einer erfolgreichen außerklinischen Reanimation von einer sofortigen Koronarangiographie profitieren. Dennoch war der Nutzen einer frühzeitigen bzw. sofortigen Koronarangiografie mit der Möglichkeit einer raschen Revaskularisierung bei reanimierten Patienten ohne den elektrokardiografischen Nachweis einer ST-Strecken-Hebung bis dato nicht eindeutig.

Zuletzt konnten zwei große, multizentrische Studien – der „COACT trial“ und die „PEARL study“ aus den Jahren 2019 und 2020 übereinstimmend keinen Vorteil im Gesamtüberleben durch eine frühe Koronarangiographie (innerhalb der ersten 120 Minuten) bei Patienten ohne ST-Hebungen oder äquivalente EKG-Veränderungen nach Herz-Kreislaufstillstand zeigen (22,23). Auch in der 2021 im *New England Journal of Medicine* publizierten deutschen TOMAHAWK-Studie von der Arbeitsgruppe um Thiele et al. zeigte sich bei Patienten nach erfolgreicher Reanimation aufgrund eines außerklinischen Herzstillstands kein Vorteil für eine sofortige Koronarangiographie (24). Alle Patienten wiesen in der Elektrokardiographie nach der Wiederbelebung keine ST-Strecken-Hebung auf.

In einer weiteren randomisierten und kontrollierten Untersuchung aus Frankreich wurde durch die Autorengruppe um Hauw-Berlemont et al. die 180-Tage-Überlebensrate mit gutem neurologischen Überleben (CPC1/2) bei Patienten nach einem OHCA ohne ST-Strecken-Hebung untersucht (25). Auch hier wurden die Patienten einer notfälligen sofortigen Koronarangiographie oder einer verzögerten Koronarangiographie (48 bis 96 Stunden nach Ereignis) zugeteilt. Die sekundären Endpunkte waren das Auftreten eines Schocks, einer ventrikulären Tachykardie und/oder Kammerflimmern innerhalb von 48 Stunden, Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen dem Ausgangswert sowie das neurologische Überleben nach 180 Tagen nach Ereignis.

Es konnten insgesamt 279 Patienten eingeschlossen werden. Davon wurden 141 (50,5 %) in die Gruppe, welche eine sofortige Koronarangiographie erhielt und 138 (49,5 %) in die Gruppe der verzögerten Koronarangiographie randomisiert. Die 180-Tage-Überlebensrate bei Patienten mit gutem neurologischen Überleben betrug 34,1 % in der Gruppe mit der sofortigen Koronarangiographie und 30,7 % in der verzögerten Gruppe (p = 0,32). In den

sekundären Endpunkten wie Unterschiede im Auftreten eines Schocks, einer ventrikulären Tachykardie und/oder Kammerflimmern innerhalb von 48 Stunden, Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Verlauf konnte ebenso kein Unterschied nachgewiesen werden.

Wenig überraschend zeigt eine kürzlich publizierte Metaanalyse der 6 verfügbaren, randomisierten, kontrollierten Untersuchungen bei OHCA-Patienten ohne ST-Hebung keinen Vorteil einer frühzeitigen Coronarangiographie (26).

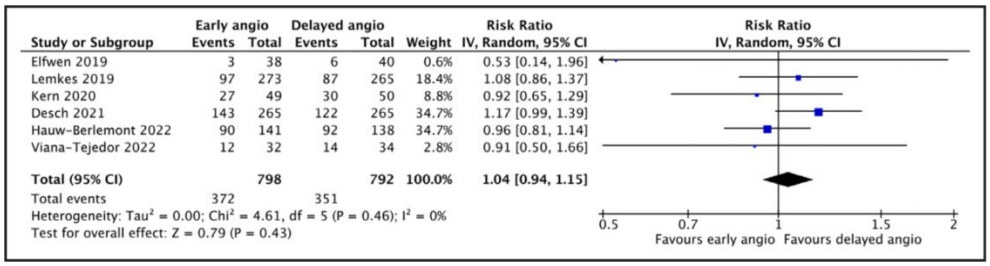


Abb. 6: Metaanalyse zur Sterblichkeit bei OHCA-Patienten ohne ST-Hebung abhängig vom Zeitpunkt der Koronarangiographie. Al Lawati K et al., Crit Care Explor. 2023;5(3):e0874. (26)

FAZIT für die Praxis: Bei Patienten mit außerklinischem Herzstillstand zeigt sich bei fehlendem Nachweis von ST-Strecken-Hebungen im EKG kein Vorteil für eine sofortige Koronarangiographie.

EKG-Veränderungen nach ROSC

Das 12-Kanal-EKG sollte – den aktuellen Leitlinien zufolge – innerhalb der ersten 10 Minuten nach Wiedereintritt der Spontanzirkulation geschrieben werden. In der wichtigen multizentrischen PEACE-Studie aus dem Jahr 2021 wurden alle verfügbaren EKGs nach Wiederherstellung des Spontankreislaufs von Januar 2015 bis Dezember 2018 in 3 europäischen Zentren (Pavia, Lugano und Wien) retrospektiv ausgewertet. Eingeschlossen in dieser retrospektiven Analyse wurden nur Patienten, bei denen während des Krankenhausaufenthalts eine Koronarangiografie durchgeführt wurde (27). Die PEACE-Studie an 586 Patienten zeigte, dass innerhalb der ersten sieben Minuten nach ROSC eine erhöhte Rate an falsch-positiven ST-Streckenhebungen auftritt. Der Prozentsatz an falsch-positiven EKG-Befunden lag im ersten definierten Zeitintervall (≤ 7 min) mit 18,5 % signifikant höher als im darauffolgenden zweiten (8–33 min) und dritten (> 33 min) Zeitfenster mit 7,2 % bzw. 5,8 % (OR: 0,34; 95 %-CI: 0,13–0,87; p = 0,02, bzw. OR: 0,27; 95 %-CI: 0,15–0,47; p < 0,001). Daher erscheint es sinnvoll, das EKG zwar früh, aber jenseits Minute acht nach ROSC anzufertigen, oder aber dieses im Verlauf im Falle von ST-Hebungen nochmals zu kontrollieren, um falsch-positive Befunde zu erkennen.

In einer weiteren nun publizierten Analyse der PEACE-Daten untersuchten die Autoren ob Merkmale im 12-Kanal-EKG nach dem Erreichen stabiler Kreislaufverhältnisse (ROSC) nach einem außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand mit dem 30-Tage-Überleben korrelieren könnten (28).

Es wurden 370 Patienten anhand der konsekutiv erfassten 12-Kanal-EKGs untersucht, davon 287 Männer (77,6 %) mit einem medianen Alter von 62 Jahren. Ein Alter > 62 Jahre, weibliches Geschlecht, QRS breiter als 120 ms, das Vorhandensein eines Brugada-Musters und das Vorhandensein einer ST-Strecken-Hebung in mehr als 1 Segment waren unabhängig voneinander mit

einer erhöhten 30-Tage-Mortalität verbunden. Ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit nachgewiesenem akuten Koronarsyndrom ergab sich nicht.

Kommentar: Sobald der Spontankreislauf nach einem außerklinischen Herz-Stillstand wiederhergestellt ist, wird die Durchführung eines 12-Kanal-EKG dringend empfohlen, um potentielle Kandidaten für eine dringende bzw. sofortige Koronarangiographie zu identifizieren. Veränderungen im 12-Kanal EKG können nicht nur Patienten identifizieren, die von einer sofortigen Koronarangiographie profitieren, sondern haben auch prognostische Bedeutung.

1.1.6.2 Erweiterte Schnittbildgebung nach außerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand

In den aktuellen Reanimationsleitlinien wird, bei einer unwahrscheinlichen kardialen Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes die rasche Durchführung einer erweiterten Schnittbildgebung empfohlen (29). So zeigte sich in einer Register-Untersuchung von Legriel et al. aus Frankreich aus dem Jahr 2018, dass von 3.542 Patienten bei 7 % der Patienten eine neurologische Ursache zur Reanimation geführt hatte (30). Bei 35 % der Patienten konnte eine kardiale, bei 24,5 % eine respiratorische Ursache gefunden werden. Weiterhin sollte eine Abklärung möglicher Traumafolgen oder reanimationsbedingter Verletzungen erfolgen.

Intrazerebrale Blutung als Ursache für den Kreislaufstillstand

In einer Metaanalyse wurde versucht bei Patienten mit einem nicht-traumatischen, außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand (OHAC) die Prävalenz einer intrakraniellen Blutung (ICH) sowie mögliche Prädiktoren für diese zugrundeliegende Ursache zu ermitteln (31). Die Prävalenz einer intrazerebralen Blutung (ICH) lag in den 23 untersuchten Studien mit 54.349 Patienten bei 4,28 % (95 %-CI: 3,31–5,24). Jedoch wurde eine große Heterogenität zwischen den verschiedenen Studien festgestellt. So lag die ICH-Prävalenz in retrospektiven Studien bei 4,0 % verglichen mit 6,7 % in prospektiven Studien; zwischen den Kontinenten ergaben sich ebenso relevante Unterschiede. In Asien konnten höhere Prävalenzraten im Vergleich zu Nordamerika und/oder Europa festgestellt werden. Es zeigte sich, dass die ICH-Untergruppe häufiger weiblich (OR: 2,16; 95 %-CI: 1,10– 4,26) war und häufiger einen nicht-defibrillierbaren initialen Herzrhythmus aufwiesen. Patienten mit einer ICH verstarben häufiger während des Krankenhausaufenthaltes.

Kommentar: Zunehmend gelangen klinische Protokolle und Abläufe in der Post-Reanimationsphase in den Fokus, um nicht-kardiale Ursachen einer Reanimationspflichtigkeit zu eruieren. Die Prävalenz einer intrazerebralen Blutung (ICH) zwischen 4,0 % und 6,7 % erscheint zunächst niedrig. Werden die ischämischen Schlaganfälle als zugrundeliegende Ursachen mit eingeschlossen, ist davon auszugehen, dass bis zu 8– %10 % der prähospitalen Herz-Kreislauf-Stillstände aufgrund eines schweren zerebrovaskulären Ereignisses stattfinden. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich diese Erkenntnisse auf klinische Protokolle auswirken sollten und die erweiterte Schnittbilddiagnostik als Routineuntersuchung nach einem außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand durchgeführt werden sollte. Prädiktoren für eine ICH sind weibliches Geschlecht, Patienten mit einem nicht-defibrillierbaren

Rhythmus sowie neurologische Symptome im Vorfeld des Ereignisses (Kopfschmerz, Erbrechen, fokal neurologische Defizite).

Die erweiterte Schnittbildgebung nach einer erfolgreichen, außerklinischen Reanimation soll neben der Detektion der zur Reanimation führenden Ursache auch zur Suche nach reanimationsbedingten Verletzungen oder reanimationsbedingten Folgeerkrankungen dienen. Eine Abklärung möglicher Verletzungen durch den Kollaps oder Verletzungen aufgrund der durchgeführten Reanimationsmaßnahmen sind nach einer erfolgreichen außerklinischen Reanimation essentiell**.**

Erweiterte Schnittbildgebung als Routinemaßnahme nach OHCA

In einer aktuell publizierten prospektiven Beobachtungsstudie (CT FIRST) mit einer Prä-/Post-Kohorte von Patienten nach erfolgreicher außerklinischen Reanimation wurde untersucht, wie schnell und mit welcher Wahrscheinlichkeit die zugrundeliegende Ursache für einen Kreislaufstillstand zu eruieren war, wenn zur Standardtherapie eine erweiterte Schnittbildgebung durchgeführt wurde (32). Es wurde eine Schnittbildgebung im Sinne einer CT-Untersuchung vom Kopf bis zum Becken (SDCT-sudden death CT-group) innerhalb von 6 Stunden nach Eintreffen im Krankenhaus zur Standardbehandlung (Post-Kohorte) hinzugefügt und mit der Standardversorgung (SOC) alleine (Prä-Kohorte) verglichen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit eindeutiger Diagnose. Das primäre Ergebnis war der diagnostische Gewinn in der SDCT-Gruppe. Bei etwa der Hälfte der Patienten in der Standard-Gruppe (Prä-Kohorte; SOC-Kohorte (n = 143)) wurde eine CT-Untersuchung (entweder Kopf, Brust und/oder Abdomen) nach Krankenhausaufnahme durchgeführt. Die zusätzlichen standardisiert durchgeführten Untersuchungen in der SDCT-Kohorte (Post-Kohorte, SDCT (n = 104)) identifizierten 92 % der Ursachen für den Herzstillstand im Vergleich zu 75 % (SOC-Kohorte; p-Wert < 0,001) und verkürzten die Zeit bis zur Diagnose um 78 % (SDCT 3,1 Stunden, SOC allein 14,1 Stunden, p < ,0001). Die Identifizierung kritischer Diagnosen war zwischen den Kohorten ähnlich, aber die SDCT reduzierte die verzögerte (> 6 Stunden) Identifizierung kritischer Diagnosen um 81 % (p < 0,001). Die Überlebensrate der Patienten in beiden Kohorten war vergleichbar.

Aufgrund der erhobenen Ergebnisse wurden die diagnostischen und therapeutischen Auswirkungen einer erweiterten Schnittbildgebung von der gleichen Forschergruppe in einem Review untersucht und dargestellt (33). In dieser Übersicht wurden die Gründe und Anwendungen der fokussierten Computertomographie von Kopf, Brust und Bauch/Becken untersucht. Die CT hat eine diagnostische Ausbeute von annähernd 30 % bei der Identifizierung von Reanimationsursachen, während zusätzliche EKG-getriggerte Thorax-CT Untersuchungen weitere Informationen über die Koronaranatomie und die Herzfunktion liefern können. Andererseits zählen zu den Risiken einer CT-Untersuchung u. a. die Strahlenbelastung und kontrastmittelinduzierte Nierenschäden. Die Ergebnisse deuteten dennoch darauf hin, dass eine routinemäßige Kopf-zu-Becken-CT klinisch relevante Befunde liefern kann, die das Potenzial haben das klinische Ergebnis nach Kreislaufstillstand zu verbessern.

FAZIT für die Praxis: Der erweiterten Schnittbildgebung kommt in der Postreanimationsphase zunehmend eine wichtige Bedeutung zu. Hier stehen die zur Reanimation führenden Ursachen sowie mögliche Traumafolgen oder reanimationsbedingte Verletzungen im Fokus und sollten so rasch wie möglich diagnostiziert werden.

1.1.6.3 Stellenwert der Echokardiographie

Weiterhin empfiehlt die Leitlinie zur Postreanimationsbehandlung, so rasch wie möglich nach einem ROSC eine bettseitige Notfallechokardiographie durchzuführen, um zugrundeliegende kardiale Pathologien und das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion nach Reanimation zu bestimmen (29). Ebenso sollen echokardiographische Verlaufskontrollen als Baustein des hämodynamischen Monitorings auf der Intensivstation eingesetzt werden.

FAZIT für die Praxis: Mithilfe der Notfallechokardiographie können bereits unmittelbar verschiedene, potenziell reversible Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstands evaluiert werden. Hierzu gehört insbesondere die Diagnose der Perikardtamponade oder einer akuten Rechtsherzbelastung. Weiterhin kann die Einschätzung des Volumenstatus, der linksventrikulären Pumpfunktion und ggf. relevanter Herzklappenvitien erfolgen.

1.1.7 Postreanimationsbehandlung

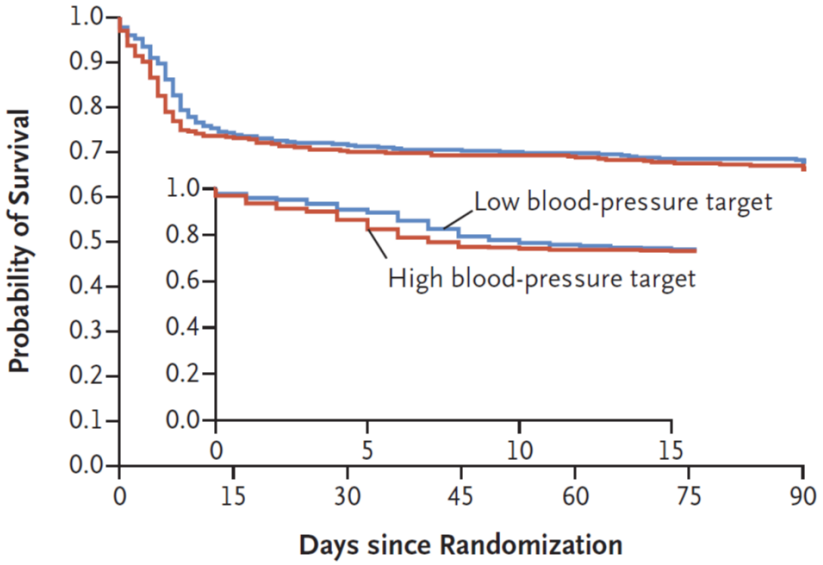
1.1.7.1 Blutdruck-Zielwerte nach Reanimation

Zentraler Bestandteil einer zielgerichteten Postreanimationsversorgung sind die Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks, die Evidenz für spezifische Blutdruckziele sind jedoch begrenzt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von mehr als 65 mmHg durch Volumenersatz und/oder den Einsatz von Vasopressoren. Ein höherer mittlerer arterieller Blutdruck könnte theoretisch den koronaren und zerebralen Blutfluss erhöhen, andererseits kann der Einsatz von Vasopressoren zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens und zu Herzrhythmusstörungen führen.

In einer 2022 im New England Journal of Medicine publizierten doppelblinden, randomisierten Studie wurde der Zielwert für den mittleren arteriellen Blutdruck von 63 mHg im Vergleich zu 77 mmHg bei komatösen Erwachsenen nach einem außerklinischen Herzstillstand untersucht (34).

Insgesamt wurden 789 Patienten in die Analyse einbezogen (393 in der Gruppe mit Ziel-MAD von 77 mmHg sowie 396 in die Gruppe mit Ziel-MAD von 63 mmHg). 133 Patienten (34 %) in der Gruppe mit Ziel-MAD von 77 mmHg und 127 Patienten (32 %) in der Gruppe mit Ziel-MAD von 63 mmHg (Hazard Ratio, 1,08; 95 %-CI: 0,84–1,37; p = 0,56) verstarben („death of any cause“). Ebenso waren die Mortalität sowie das neurologische Überleben nach 90 Tagen vergleichbar.

Zusammenfassend folgerten die Autoren, dass es keinen Unterschied im neurologischen wie auch im Gesamtüberleben zwischen einem hohen oder auch niedrigeren Zielblutdruck ergibt.



No. at Risk

Low blood-pressure target	396	294	284	279	276	271	270
High blood-pressure target	393	288	276	272	271	265	263

Abb. 7: Vergleich verschiedener Blutdruck-Zielwerte nach Reanimation. Kjaergaard J. et al., N Engl J Med. 2022; 387:1456-66. (34)

In den vergangenen Jahren wurden nun schon verschiedene randomisiert, kontrollierte Untersuchungen bezüglich des Blutdruckzielwertes nach einer erfolgreichen außerklinischen Reanimation publiziert. In dem systematischen Review und Metaanalyse von Niemela et al. wurden diese nun gemeinsam ausgewertet (35). Eingeschlossen wurden in diese Analyse vier klinische Studien, an denen insgesamt 1.087 Patienten teilnahmen. Insgesamt wurde in dieser Analyse festgestellt, dass es unwahrscheinlich ist, dass ein höherer MAP im Vergleich zu einem niedrigeren MAP die Sterblichkeit reduziert oder die neurologische Erholung nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand verbessert.

1.1.7.2 Hyperkapnie oder Normokapnie nach außerklinischem Herzstillstand?

Die aktuellen Reanimationsleitlinien empfehlen nach dem Wiedererlangen stabiler Kreislaufverhältnisse für erwachsene Patienten mit persistierendem Koma in der Postreanimationsphase einen ausgeglichenen (normalen) arteriellen Kohlendioxidpartialdruck von PaCO2 35–45 mmHg. Aus einer Vielzahl an experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass eine leichtgradige Hyperkapnie den zerebralen Blutfluss zu erhöhen vermag und hierdurch gegebenenfalls das neurologischen Ergebnis nach einer außerklinischen Reanimation verbessert werden kann.

In einer großen, randomisierten Studie wurden Patienten nach einem außerklinischen Herz-Kreislaufstillstand auf der Intensivstation aufgenommen und randomisiert zu entweder einer leichten Hyperkapnie (Zielpartialdruck des arteriellen Kohlendioxids [Paco2], 50 bis 55 mmHg) oder einer Normokapnie (Ziel-Paco2, 35–45mmHg) (36). Diese Therapie wurde für 24 Stunden aufrechterhalten. Der primäre Endpunkt war ein günstiges neurologisches

Ergebnis nach 6 Monaten. Insgesamt wurden 1.700 Patienten aus 63 Intensivstationen in 17 Ländern rekrutiert, wobei 847 Patienten einer gezielten leichten Hyperkapnie und 853 einer gezielten Normokapnie zugewiesen wurden. Ein günstiges neurologisches Ergebnis nach 6 Monaten trat bei 332 von 764 Patienten (43,5 %) in der Gruppe mit leichter Hyperkapnie und bei 350 von 784 (44,6 %) in der Gruppe mit Normokapnie auf (relatives Risiko, 0,98; 95 %-CI: 0,87–1,11; p = 0,76). Der Tod innerhalb von 6 Monaten nach der Randomisierung trat bei 393 von 816 Patienten (48,2 %) in der Gruppe mit leichter Hyperkapnie und bei 382 von 832 (45,9 %) in der Gruppe mit Normokapnie auf (relatives Risiko, 1,05; 95 %-CI, 0,94–1,16). Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

1.1.7.3 Oxygenierung nach Kreislaufstillstand

In einer 2022 in JAMA 2022 publizierten randomisierten multizentrischen Studie aus Australien (EXACT-Studie), wurden bei erwachsenen Patienten mit ROSC nach außerklinischem Herzstillstand zwei Oxygenierungsstrategien (Spo2 90–94 % versus Spo2 98–100 %) verglichen (37). Die Intervention erfolgte bis zur ersten arteriellen BGA auf der Intensivstation. Der primäre Endpunkt war das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten die Wiederaufnahmerate, eine Hypoxämie (Spo2 < 90 %) und die neurologische Funktion nach 12 Monaten. Die Studie musste aufgrund der COVID-19-Pandemie abgebrochen werden, 425 Patienten wurden eingeschlossen. Das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus war bei den Patienten, die mit konservativer Sauerstofftherapie (Spo2 90–94 %) behandelt wurden, niedriger als bei den Patienten, die die Standardbehandlung (SpO2 von 98–100 %) erhielten (38 % versus 48 %, p = 0,05). Eine Hypoxämie war in der Interventionsgruppe doppelt so häufig wie in der Standardbehandlungsgruppe (31 % vs. 16 %), wobei es bei anderen sekundären Ergebnissen keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab.

In einer weiteren Studie (BOX-Studie) wurden 789 Erwachsene mit vorangegangenem Herzstillstand, die bis zur Krankenhauseinweisung überlebten, randomisiert und erhielten während der Behandlung auf der Intensivstation konservative (Pao2 68-75 mmHg) bzw. liberale (Pao2 von 98–105 mmHg) Sauerstoffziele (38). Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Tod oder Krankenhausentlassung mit schwerer Behinderung/Koma. Dieser trat bei 32 % in der Gruppe mit konservativen Zielwerten und bei 33,9 % in der Gruppe mit liberalen Zielwerten auf (p = 0,69). Nach 90 Tagen war der Tod bei 28,7 % in der Gruppe mit konservativer Zielsetzung und bei 31,1 % in der Gruppe mit liberaler Zielsetzung eingetreten.

Fazit für die Praxis: Die Autoren der EXACT-Studie folgerten, dass eine Verringerung der Sauerstofffraktion nach Wiederbelebung in der prähospitalen Umgebung mit begrenzten Möglichkeiten zur Titration und Messung der Sauerstoffzufuhr bzw. des Oxygenierunsgniveaus in der Präklinik noch zu früh ist.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen (29):

- Verwenden Sie nach ROSC 100 % Sauerstoff, bis die Sauerstoffsättigung oder der arterielle Sauerstoffpartialdruck zuverlässig gemessen werden kann.

- Danach wird eine Sauerstoffsättigung von 94–98 % oder ein arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO2) von 75–100 mmHg empfohlen.
- Vermeiden Sie nach ROSC eine Hypoxämie oder Hyperoxämie.

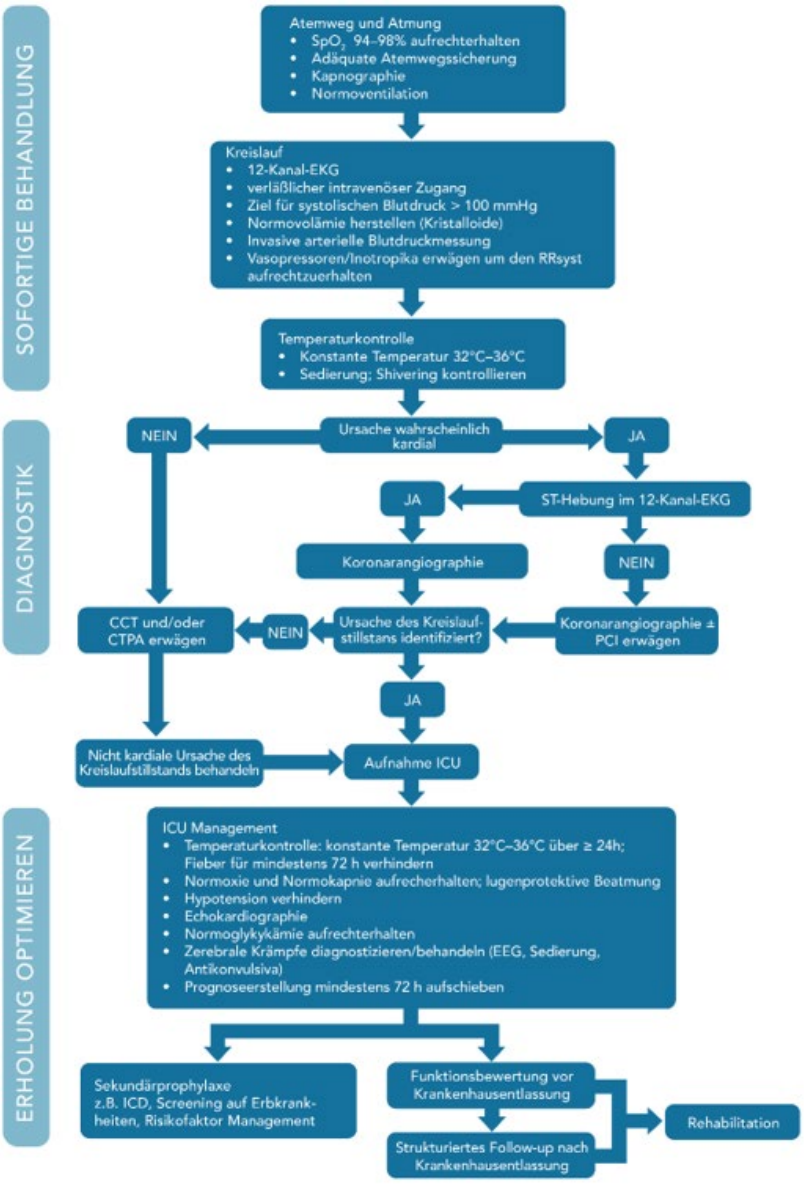


Abb. 8: Postreanimationstherapie bei Erwachsenen nach den Leitlinien 2021. Anmerkung: Die Empfehlungen zum Temperaturmanagement wurden revidiert, siehe Abschnitt unten. Deutscher Rat für Wiederbelebung – German Resuscitation Council (GRC). Reanimationsleitlinien 2021. https://www.grc-org.de/wissenschaft/leitlinien (Letzter Zugriff: 11.09.2023). (39)

1.1.7.4 Temperaturmanagement nach Kreislaufstillstand (TTM)

Die in den letzten Jahren wohl meist untersuchteste Therapie in der Post-Reanimationsphase stellt die hypotherme Temperaturkontrolle dar. Diese wurde als wirksame neuroprotektive Intervention für etwa zwei Jahrzehnte in der Post-Reanimationstherapie empfohlen.

Grundlage für die Empfehlungen zum TTM waren zwei im Jahr 2002 publizierte randomisiert-kontrollierte Studien, die ein verbessertes Überleben bei präklinisch reanimierten Patienten mit milder Hypothermietherapie (32–34 °C) zeigen konnten (40,41). In beiden Studien, die maßgeblich zur Verbreitung der Hypothermiebehandlung beitrugen, wurden allerdings nur Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines beobachteten Kammerflimmerns oder einer pulslosen ventrikulären Tachykardie reanimiert wurden.

Die Publikation der multizentrischen Target-temperature-management-after-cardiac-arrest (TTM)-Studie führte dann 2013 zu Unsicherheit hinsichtlich des Einsatzes der Hypothermietherapie (42). In dieser Studie erfolgte eine Randomisierung in eine auf 33°C gekühlte Gruppe (473 Patienten) und in eine auf 36°C gekühlte Gruppe (466 Patienten). Sowohl bezüglich des primären Endpunkts Mortalität (50 % bei 33°C vs. 48 % bei 36°C, p-Wert nicht signifikant) als auch des kombinierten Endpunkts (sekundärer Endpunkt) aus Tod oder schwerem neurologischem Defizit (54 % bei 33°C vs. 52 % bei 36°C, p-Wert nicht signifikant) zeigte sich kein relevanter Unterschied. Aufgrund des negativen Studienergebnisses wurde teilweise ein fehlender Effekt der Hypothermietherapie gefolgert. Im Gegensatz zu den positiven Vorstudien wurde allerdings in der TTM-Studie auch in der normothermen Kontroll-Gruppe ein striktes Temperaturmanagement (maximal 36,0°C) durchgeführt.

Die 2019 im *New England Journal of Medicine* publizierte HYPERION-Studie verglich in einem randomisierten, kontrollierten Design eine therapeutische Hypothermie (33 °C) mit einer Normothermie in den ersten 24 Stunden (43,44). Eingeschlossen wurden komatöse Patienten nach Reanimation bei Herz-Kreislauf-Stillstand und nichtschockbarem Rhythmus. Von 2014 bis 2018 wurden insgesamt 584 Patienten eingeschlossen. An Tag 90 (primärer Endpunkt) waren in der Hypothermiegruppe 10,2 % der Patienten noch am Leben und wiesen einen CPC-Score von 1 oder 2 (Werte von 1 und 2 gelten als günstiges Outcome) auf. In der Normothermiegruppe waren es dagegen nur 5,7 % ($p = 0,04$). Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es hinsichtlich der Mortalität und dem Auftreten von Nebenwirkungen.

2021 wurde die TTM2-Studie publiziert (45). In diese große, randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie wurden 1.850 bewusstlose Patienten nach außerklinischem Kreislaufstillstand kardialer oder unbekannter Ursache und unabhängig vom initialen Herzrhythmus in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe wurde für 24 Stunden mit milder therapeutischer Hypothermie mit einer Zieltemperatur von 33°C behandelt und danach kontrolliert wiedererwärmt, die zweite Gruppe erhielt eine sogenannte gezielte Normothermie, was im Wesentlichen einer Fiebervermeidung mit einer Ziel-Körpertemperatur von ≤ 37,5 °C entsprach. Es zeigte sich kein Unterschied im Überleben oder dem funktionellen neurologischen Ergebnis nach sechs Monaten zwischen beiden Gruppen. Nach sechs Monaten waren 465 von 925 Patienten (50 %) in Hypothermie-Gruppe gegenüber 446 von 925 (48 %) in der Normothermie-Gruppe verstorben (relatives Risiko für Hypothermie: 1,04; 95 %-CI: 0,94–1,14; $p = 0,37$).

Hypothermie nach innerklinischem Herz-Kreislaufstillstand (HKS)

Weiterhin beschäftigte sich aber keine randomisierte Studie exklusiv mit Patient:innen nach innerklinischem HKS. Dies sollte sich mit der Publikation der deutschen HACA in-hospital Studie ändern, welche genau dieses Kollektiv untersuchte (46). Es wurde die Effektivität der hypothermen Temperaturkontrolle (Zieltemperatur: 32–34 °C) im Vergleich zur normothermen Temperaturkontrolle (Fiebervermeidung–definiert als Temperatur > 37,5 °C) bei Patienten nach innerklinischem HKS untersucht. Hinzuweisen ist hier darauf, dass per Protokoll Patienten für mehr als 45 Minuten bewusstlos sein mussten, bevor sie eingeschlossen werden konnten, um zu vermeiden, dass Patienten ohne persistierendes Koma sediert und gekühlt wurden. Zudem konnten Patienten unabhängig vom Erstrhythmus inkludiert werden. Im primären Endpunkt, Mortalität nach 180 Tagen, sowie in den sekundären Endpunkten Krankenhausmortalität und funktionelles Outcome nach 180 Tagen zeigte sich kein Unterschied. Auch in einer Subgruppen-Analyse, zeigte sich kein Effekt der hypothermen Temperaturkontrolle im Hinblick auf den initialen Rhythmus (schockbar oder nicht schockbar).

Zu den im Jahre 2021 publizierten Leitlinien zur Post-Reanimationstherapie ergaben sich nach Publikation der TTM-2-Studie mehrere relevante Änderungen in den Empfehlungen. Die im Jahre 2022 publizierte „Rapid-Practice“ Guideline fokussierte speziell auf die Temperaurkontrolle nach HKS bei erwachsenen Patienten (47). Die wohl wesentlichste Änderung ist, dass die hypotherme Temperaturkontrolle nicht mehr zur Therapie von komatösen Patienten nach HKS empfohlen wurde. Stattdessen wurde von der Leitliniengruppe die aktive Fieberprävention, definiert als Temperatur > 37,7 °C, für mindestens 72 h nach Wiedererlangung des Spontankreislaufes empfohlen. Diese Empfehlung beruht insbesondere auf der Tatsache, dass in den oben erwähnten Studien kein Unterschied im neurologischen Outcome zwischen hypothermer Temperaturkontrolle und normothermer Temperaturkontrolle bzw. Fieberprävention zu verzeichnen war. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, dass Fieberprävention weniger Nebenwirkungen, sowie auch weniger Ressourcen verbrauche, als die Durchführung einer hypothermen Temperaturkontrolle.

Eine neuerliche Umfrage nach der Publikation der letzten Leitlinien 2022 in Deutschland zeigte, dass 28 % eine normotherme Temperaturkontrolle verwenden und entsprechend 72 % eine hypotherme Temperaturkontrolle (64 % Zieltemperatur 32–34 °C & 36 % Zieltemperatur 34–36 °C) (48) Nach Veröffentlichung der letzten Leitlinien im Jahr 2022 änderten 33 % der Teilnehmenden ihre klinische Praxis.

Aktuelle Metaanalysen

Passend zu dieser heterogenen Studienlage kommen auch aktuelle Metaanalysen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Im Juni 2023 wurde eine neue Cochrane Metaanalyse zum Thema Temperaturmanagement nach erfolgreicher Wiederbelebung publiziert (49). Das Hauptergebnis dieser Metaanaylse ist, dass bei Patienten nach erfolgreicher Wiederbelebung von einem Herzstillstand eine hypotherme Temperaturkontrolle im Bereich von 32–34°C im Vergleich zu Normothermie oder Fiebervermeidung mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des

neurologischen Outcomes vergesellschaftet ist. Dieser Effekt zeigt sich vor allem bei Patienten mit einer geringen Rate an Laienwiederbelebung, längeren Stillstandszeiten, kürzeren Zeiten bis Kühlbeginn und längerer Kühldauer.

Nach der Veröffentlichung der jüngsten Cochrane Arbeit gab es eine Aktualisierung der als Grundlage für die ERC/ESICM-Leitlinien 2022 dienenden Metaanalyse (50) Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass auch die aktualisierte Metaanalyse keinen statistisch signifikanten Nutzen einer Temperaturkontrolle bei 32–34°C verglichen mit Normothermie oder 36°C zeigt, aber die 95 %-Konfidenzintervalle einen möglichen positiven Effekt der Hypothermie nicht ausschließen können.

In einer 2023 publizierten randomisierten Studie zur Fieberprävention bei komatösen Patienten, die nach einem außerklinischen Herzstillstand wiederbelebt wurden, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen einem aktiven Temperaturmanagement für 36 Stunden oder 72 Stunden (51). Unmittelbar nach der Aufnahme wurden die Patienten randomisiert zu einer von zwei Interventionen: gerätegestützte Temperaturkontrolle mit dem Ziel von 36°C für 24 Stunden, gefolgt von einer Zieltemperatur von 37°C für 12 Stunden oder bis zum Aufwachen, für eine Gesamtdauer von 36 Stunden; oder gerätegestützte Temperaturkontrolle mit dem Ziel 36°C für 24 Stunden, gefolgt von einer Zieltemperatur von 37°C für 48 Stunden oder bis zum Aufwachen, für eine Gesamtdauer von 72 Stunden.

Um Fieber auch definitiv in ersten 72 Stunden zu vermeiden, ist ein aktives Temperaturmanagement-System zu empfehlen (52).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mehrere kürzlich publizierte Studien keinen Effekt der hypothermen Temperaturkontrolle im Vergleich zur strikten Normothermie feststellen konnten. Ursächlich für die letztlich neutralen Ergebnisse der jüngsten Studien könnten mehrere Punkte sein. Die Rate an Laien-Reanimation ist mit fast 80 % in den TTM-Studien aus Skandinavien deutlich höher als jene die in Deutschland beobachtet wird. Entsprechend ist auch die Zeit ohne Perfusion deutlich kürzer und es konnte gezeigt werden, dass insbesondere in dieser Situation die hypotherme Temperaturkontrolle eine geringere Wirksamkeit zeigt. Zudem war die Zeit von Herz-Kreislaufstillstand bis Studieneinschluss und konsekutiv bis zum Erreichen der Zieltemperatur sehr lange, so dass ggf. ein positiver Effekt der hypothermen Temperaturkontrolle nicht mehr gezeigt werden konnte. Dies zeigte sich insbesondere in den beiden TTM-Studien (42,45). Allerdings muss auch hier einschränkend erwähnt werden, dass Studien die eine deutlich kürzere Zeit bis zum Erreichen der Zieltemperatur aufwiesen teilweise auch keinen Effekt der Therapie zeigen konnten. Nichtsdestotrotz war etwa in der HYPERION-Studie eine deutlich längere Zeit von Herz-Kreislaufstillstand bis Erreichen der Zieltemperatur zu beobachten, dort wiederrum zeigte sich trotzdem ein positiver Effekt der hypothermen Temperaturkontrolle (43).

Welche Schlüsse sollte man nun aus den Ergebnissen ziehen? Falsch und fatal wäre es, wenn bei komatösen Patienten nach HKS nun ein therapeutischer Nihilismus einsetzen würde, der in weiterer Folge zu vermeidbaren Komplikationen wie etwa Fieber nach Reanimation führt. Für alle Patienten in der Post-Reanimationsphase sollte weiterhin eine strukturierte und qualitativ hochwertige Post-Reanimationsbehandlung erfolgen, die ein gezieltes Temperaturmanagement umfasst, unabhängig von der gewünschten

Zieltemperatur. Ob nun Hypothermie oder Normothermie, weiterhin verbleibt insbesondere die Fiebervermeidung ein zentraler Bestandteil der Post-Reanimationstherapie.

Fazit für die Praxis: Bei Patienten, die nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand komatös bleiben, wird eine kontinuierliche Überwachung der Kerntemperatur und die aktive Vermeidung von Fieber (definiert als Temperatur > 37,7 °C) für mindestens 72 Stunden empfohlen (47).

- Für oder gegen eine Temperaturkontrolle von 32–36 °C oder eine frühzeitige Kühlung nach einem Herzstillstand gibt es momentan keine ausreichende Evidenz.
- Es wird zudem empfohlen, komatöse Patienten mit leichter Hypothermie nach Wiederherstellung des Spontankreislaufs (ROSC) nicht aktiv zu erwärmen, um eine Normothermie zu erreichen.

1.1.7.5 Einschätzung der Prognose nach Reanimation

Wird der Herz-Kreislauf-Stillstand überlebt, so stellt der hypoxische Hirnschaden die Hauptdeterminante für den weiteren Verlauf dar. Die Prognoseabschätzung beim komatösen Patienten ist aber im Regelfall schwierig.

2018 wurde die S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie veröffentlicht (53). Darin heißt es:

„Die Betreuung und prognostische Beurteilung von Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (HIE) infolge eines Herz-Kreislauf-Stillstands ist eine interdisziplinäre Aufgabe und stellt für Neurologen, Internisten, Anästhesiologen und Intensivmediziner der unterschiedlichen Fachgebiete oft eine große Herausforderung dar. Häufig besteht an den neurologischen Konsiliarius die Erwartungshaltung, dass möglichst innerhalb der ersten Tage bei bewusstlosen Patienten nach einer Reanimation die Langzeitprognose verlässlich vorhergesagt werden soll, um eine Entscheidung über die Intensität und Sinnhaftigkeit der weiteren Behandlung zu treffen. Die Vorhersage der individuellen Patientenprognose kann sich zwar einerseits an seit vielen Jahren gut etablierten Prognoseparametern orientieren. Sie steht aber andererseits auch immer im Spannungsfeld zwischen einer nicht hundertprozentigen Spezifität bzw. nicht ausreichenden Sensitivität dieser Prognosemarker im Einzelfall und dem Vermeiden nicht mehr indizierter Behandlungsfortführungen angesichts einer mutmaßlich infausten Gesamtkonstellation. Ein generelles Problem ist dabei die Tatsache, dass die etablierten Prognoseparameter insbesondere die ungünstige, nicht aber die günstige Prognose vorhersagen können“.

Insgesamt stellt die Leitlinie eine wertvolle Hilfe bei der Prognoseabschätzung dar.

Eine Ende 2021 publizierte Übersichtsarbeit gibt einen guten Überblick über Pathophysiologie, Therapie und Prognose des hypoxischen Hirnschadens nach Reanimation (54). Dort werden auch erneut die Empfehlungen des ERC/der ESICM zur Prognosefindung dargestellt.

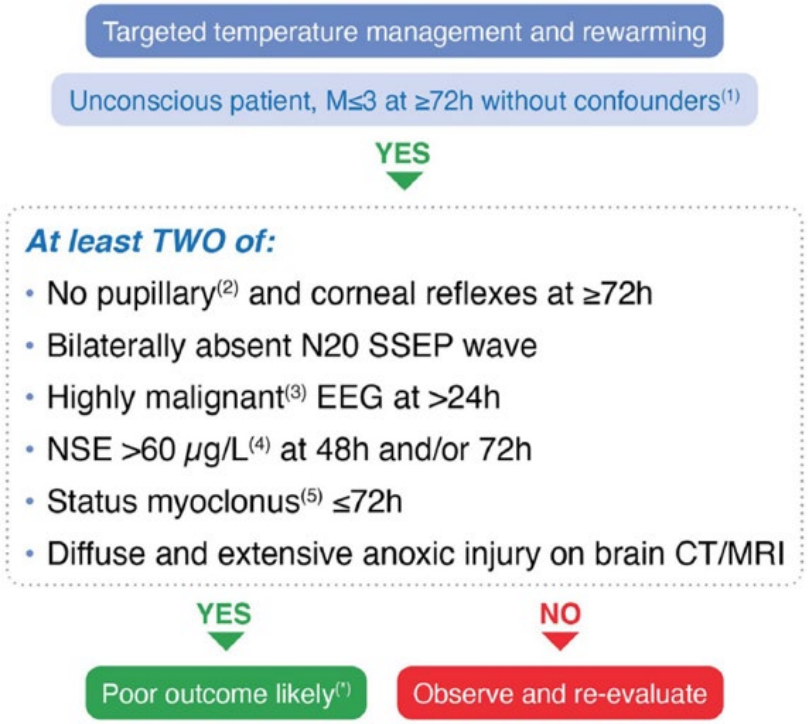


Abb. 9: ERC-ESICM 2021 Algorithmus für die Prognose des hypoxischen Hirnschadens nach Reanimation. Sandroni C et al., Intensive care medicine. 2021; 47(12):1393-414. (54)

1.1.8 „BIG FIVE"-Strategien für das Überleben des plötzlichen Herztods

Das Kapitel „Systeme, die Leben retten" der neuen Leitlinien zeigt auf, dass es ein ganzes System und ein Zusammenspiel vieler Faktoren braucht, um das Überleben bestmöglich zu verbessern (5,6). Damit passen die neuen Leitlinien auch zu den im letzten Jahr veröffentlichten BIG-FIVE-Überlebensstrategien nach Kreislaufstillstand, also fünf Strategien, mit denen die größte Verbesserung des Überlebens erreicht werden kann (55,56).

Diese „BIG FIVE"-Strategien umfassen folgende Punkte:

1) Programme zur Erhöhung der Laienreanimationsrate

2) Leitstellen-angeleitete Telefon-Reanimation

3) First-Responder-Programme mit öffentlich zugänglichen Defibrillatoren

4) Qualitativ hochwertige CPR durch erfahrene Rettungsteams und First-Responder

5) Spezialisierte Postreanimationsbehandlung in Cardiac-Arrest-Zentren

Erhöhung der Laienreanimationsquote

Hier wird gefordert, das Bewusstsein für Laienreanimation zu erhöhen, z. B. durch Beteiligung an Aktionstagen wie dem „World Restart a Heart Day" (WRAH), sowie alle Schülerinnen und Schüler in Laienreanimation zu unterrichten (KIDS SAVE LIVES). Während die Beteiligung am WRAH in Deutschland

sehr intensiv betrieben wird, besteht bei der Schülerausbildung noch erheblicher Handlungsbedarf. Obwohl seit 2014 eine Empfehlung des Schulausschusses der Kultusministerkonferenz existiert, fehlt es nahezu überall an einer flächendeckenden Umsetzung (56).

Daten aus dem dänischen Herz-Kreislauf-Stillstand-Register zeigen, dass bei OHCA die Gesamtsterblichkeit sowie das Risiko, einen hypoxischen Hirnschaden zu erleiden oder in ein Pflegeheim aufgenommen werden zu müssen, nach Laienreanimation und/oder Laiendefibrillation signifikant niedriger ist als bei fehlenden Ersthelfermaßnahmen. Hierbei ist die hohe Rate an Laienreanimationsmaßnahmen von > 80 % in Dänemark beachtlich. Die hohe Quote in Dänemark ist durch multiple national organisierte und landesweit implementierte Initiativen erklärbar. Zu nennen wären vor allem umfassende verpflichtende und auch freiwillige Reanimationstrainings, die weite Verbreitung von automatisierten externen Defibrillatoren (AED), die durch den Rettungsdienst telefonisch angeleitete Reanimation oder auch die unverzügliche Übermittlung des Standorts des nächstgelegenen AED (einerseits durch die Rettungsleitstellen, aber auch durch spezielle Mobilfunkapplikationen).

Telefonreanimation und First-Responder-Programme

Einer der wesentlichen Faktoren zum Überleben und gutem neurologischen Ergebnis nach einer präklinischen Reanimation ist die Verkürzung des therapiefreien Intervalls. Von der Telefonreanimation – Punkt 2 der BIG FIVE – wird eine Verdopplung des Überlebens erwartet, von Ersthelfersystemen – Punkt 3 der BIG FIVE – eine 1,2- bis 2-fache Verbesserung. Beide werden in den Kernaussagen des neuen Leitlinienkapitels gefordert. In Deutschland sind mehrere Ersthelfersysteme etabliert, doch eine flächendeckende Umsetzung fehlt hier genauso wie bei der Telefonreanimation (56).

Ein App-basiertes System kann, mittels den notrufannehmenden Rettungsleitstellen, registrierte Ersthelfer über Smartphone in der unmittelbaren Nähe des Notfalls orten und alarmieren. Diese Ersthelfer können in den ersten 3–5 Minuten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand eintreffen und somit das therapiefreie Intervall verkürzen. Die Daten neuerer Studien sind vielversprechend und zeigen, dass eine Smartphone-basierte App zur Alarmierung von Ersthelfern im Falle eines vermuteten OHCA funktioniert (57).

Implementierungsstand der Telefonreanimation in Deutschland

Bei der Telefonreanimation instruiert der Rettungsleitstellendisponent im Rahmen des Notrufgesprächs den Anrufer in der Durchführung einer Herzdruckmassage bis professionelle Rettungskräfte eintreffen. Seit dem Jahr 2010 wird die Telefonreanimation in den Reanimationsleitlinien empfohlen. Wingen et al. befragten Rettungsleitstellenleitungen mittels eines webbasierten, validierten Fragebogens zum Implementierungsstand sowie zur inhaltlichen Ausgestaltung der Telefonreanimation in ihrer Rettungsleitstelle (58). In die Studie eingeschlossen wurden alle 249 Rettungsleitstellen in Deutschland. Die Rücklaufquote des Fragebogens lag bei 67 % (n = 166). Alle Teilnehmenden gaben an, dass sie die Telefonreanimation durchführen (100 %). Eine ausreichende Umsetzungsquote (Anteil der Telefonreanimationen bei klar erkannten Herz-Kreislauf-Stillständen) (> 80 %) erreichten jedoch weniger als die Hälfte der teilnehmenden Rettungsleitstellen (44 %).

Kommentar: Die Telefonreanimation wurde in allen an der Studie teilnehmenden Rettungsleitstellen zwar formal implementiert, die Häufigkeit einer Telefonreanimation ist jedoch weiterhin unzureichend. Nur bei jedem vierten rettungsdienstlich begleiteten Herz-Kreislauf-Stillstand führte ein Disponent diese hocheffektive und lebensrettende Maßnahme durch. In 70 % dieser Fälle erfolgt hierdurch eine Laienreanimation. Auch weist die inhaltliche Ausgestaltung der Telefonreanimation im Hinblick auf die Rahmenbedingung, die Zielgruppen sowie die Nutzung strukturierter Prozesse zur Erkennung eines Herz-Kreislauf-Stillstandes in den vorliegenden Daten eine hohe Diversität auf – mit einem hohen Prozentsatz von Einzelfallentscheidungen. Die Studienergebnisse zeigen ferner, dass der reine Empfehlungscharakter zur Telefonreanimation wie er seit 2010 durch die Reanimationsleitlinien besteht, nicht ausreicht, damit alle Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand in Deutschland die lebensrettende Telefonreanimation konsequent erhalten.

Qualitativ hochwertige CPR

Punkt 4 der BIG FIVE ist eine gute und flächendeckende Advanced-Life-Support (ALS)-Versorgung, von der eine Verdopplung des Überlebens erwartet wird. Hierzu zählen u. a. gute Notarztsysteme, wie sie bei uns flächendeckend umgesetzt sind.

Cardiac-Arrest-Zentren

Punkt 5 sind sogenannte Cardiac-Arrest-Zentren, also spezialisierte Kliniken zur Versorgung von Patientinnen und Patienten nach präklinischem Kreislauf-Stillstand. Von ihnen wird eine Verdopplung des Überlebens erwartet, deshalb werden sie in den Kernaussagen des Leitlinienkapitels ebenfalls gefordert. Kriterien für Cardiac Arrest Zentren sind in Deutschland seit 2017 vorhanden, Zertifizierungsaudits werden seit Ende 2018 durchgeführt und die Zahl der zertifizierten Zentren wächst stetig an (56).

In einer interessanten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es zu einer schnelleren, konsequenteren Therapie in diesen Zentren kommt (59). Leistungsstarke Zentren hatten eine schnellere Zeit bis zur Zieltemperatur, hatten eher eine Zieltemperatur von 33 °C, führten häufiger Herzkatheteruntersuchungen und perkutane Koronarinterventionen durch und hatten andere Prognosepraktiken als leistungsschwache Zentren. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Vorteile in großen und leistungsstarken Zentren auch in schnellen Behandlungsentscheidungen lagen.

Kommentar: Die Postreanimationsbehandlung ist seit 2010 in den Reanimationsleitlinien ein fester Bestandteil und umfasst neben der Diagnostik und Therapie der dem Herz-Kreislauf-Stillstand zugrundeliegenden Erkrankung/Ursache auch die Behandlung und Minimierung der im Rahmen der pathophysiologisch zugrundeliegenden Ischämie und Reperfusionserkrankung. Die Postreanimationsphase beginnt unmittelbar nach dem Wiedereintritt der Spontanzirkulation (ROSC) und der Patient sollte idealerweise durch ein interdisziplinäres, erfahrenes Behandlungsteam mit diagnostischer und therapeutischer Expertise in einem zertifizierten Cardiac-Arrest-Zentrum behandelt werden. Neben der komplexen Behandlung in der Postreanimationsphase sind weitere Anstrengungen zur Verringerung des therapiefreien Intervalls mit Programmen zur Erhöhung der Laienreanimationsrate, inklusive angeleiteter Telefon-Reanimation sowie First-Responder-Programme (inklusive Smartphone

Alerting Systems) notwendig. Neben diesen Maßnahmen ist die Ausbildung und das Training für alle beteiligten Personen wichtig, um qualitativ hochwertige CPR zu ermöglichen.

1.2 Kardiogener Schock

2019 wurde die Deutsch-österreichische-S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“ unter Federführung von Prof. Dr. Karl Werdan fertiggestellt und befindet sich auf der Homepage der AWMF (60). Laut der Leitlinie ist der Infarkt-bedingte kardiogene Schock (IKS) – meist Folge eines linksventrikulären Pumpversagens – die häufigste intrahospitale Todesursache bei akutem Herzinfarkt. Einen kardiogenen Schock erleiden 5–10 % aller Patienten mit Herzinfarkt, akut oder innerhalb der ersten Tage. Die Sterblichkeit des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks liegt bei ca. 50 %. Wesentliche Behandlungskomponenten sind:

1. Die möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes und die Stabilisierung des Kreislaufs,

2. die Gewährleistung einer adäquaten Oxygenierung zur Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion und Sauerstoffversorgung der vitalen Organe,

3. die Behandlung des schockbedingten Multiorgandysfunktions-Syndroms und

4. eine patientengerechte Nachsorge nach Verlegung des Schockpatienten von der Intensivstation.

Frau Prof. Dr. Tanja Rudolph geht in ihrem Beitrag auf alle Aspekte zum Thema „Akutes Koronarsyndrom und Revaskularisation“ ein. An dieser Stelle sollen nur die wichtigsten Empfehlungen der Leitlinie zu den intensivmedizinischen Maßnahmen beim kardiogenen Schock zitiert werden (60). Dabei werden folgende Empfehlungsgrade, abhängig vom Evidenzniveau, unterschieden: Starke Empfehlung („soll“), Empfehlung („sollte“), offen („kann“), Ablehnung („sollte nicht“) und starke Ablehnung („soll nicht“).

1.2.1 Medikamentöse Herz-Kreislauf-Stabilisierung

- Als Inotropikum sollte Dobutamin eingesetzt werden (Empfehlung).

- Als Vasopressor sollte Noradrenalin eingesetzt werden (Empfehlung).

- Levosimendan kann bei nicht ausreichendem hämodynamischem Ansprechen auf Katecholamine versucht werden (offen).

- Im Katecholamin-refraktären Infarkt-bedingten kardiogenen Schock sollte initial Levosimendan gegenüber PDE-III-Inhibitoren bevorzugt werden (Empfehlung).

- PDE-III-Inhibitoren, wie Enoximon oder Milrinon, können bei unzureichendem Ansprechen auf Katecholamine versucht werden (offen).

- Adrenalin kann zum Einsatz kommen, wenn unter Dobutamin und Noradrenalin keine ausreichende hämodynamische Stabilisierung zu erreichen ist (offen).

- Dopamin soll zur Therapie des kardiogenen Schocks nicht angewendet werden (starke Ablehnung).

- Diuretika sollten bei Zeichen der Flüssigkeitsüberladung im Rahmen der symptomatischen Therapie eingesetzt werden (Empfehlung).

Die Empfehlung als Vasopressor Noradrenalin einzusetzen, wird durch eine aktuell publizierte französische Studie untermauert (61). Bei Patienten mit einem Schock nach außerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand war die Verwendung von Adrenalin mit einer höheren Gesamtmortalität und einer höheren kardiovaskulärspezifischen Mortalität verbunden als die Infusion von Noradrenalin.

1.2.2 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systeme

Laut Leitlinie können innerhalb der Kurzzeitsysteme v. a. die intraaortale Ballonpumpe (IABP), perkutane Herzunterstützungssysteme (VAD = „Ventricular Assist Device“, v. a. das Tandem Heart und die Impella-Pumpen) sowie Systeme mit integriertem Membranoxygenator („Extracorporal Life Support“ (VA-ECMO)) unterschieden werden (60).

Bis vor wenigen Jahren gehörte die IABP zum Standardrepertoire bei der Behandlung des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks, mit einer Klasse-I-Empfehlung in den europäischen und amerikanischen Leitlinien. Allerdings zeigten kürzlich publizierte Studien und Metaanalysen weder in der Akutphase noch im Langzeitverlauf einen Einfluss der IABP-Behandlung auf die Letalität. Daher werden zunehmend ECLS-Systeme in Deutschland eingesetzt. Darunter wird die veno-arterielle ECMO (VA-ECMO) verstanden. Die extrakorporale Membranoxygenierung ermöglicht sowohl die Behandlung des Lungenversagens (veno-venöse ECMO = VVECMO) als auch des Herzkreislaufversagens (veno-arterielle ECMO = VA-ECMO, ECLS). Prinzipiell besteht ein ECLS-System aus folgenden Komponenten:

– Extrakorporaler Blutkreislauf mit Entnahme- und Rückgabekanülen und einem in der Regel Heparin-beschichteten Schlauchsystem,

– Pumpe (in der Regel Zentrifugalpumpe) mit Steuereinheit sowie

– Oxygenator mit Wärmetauscher.

Der Aufbau eines „Extracorporeal Life Support“ (ECLS) entspricht prinzipiell dem der veno-venösen ECMO zur reinen Lungenunterstützung; lediglich die Kanülierung unterscheidet sich: Bei einer ECLS als Herz- oder Herz-Lungen-Ersatz wird venöses Blut aus der V. cava inferior entnommen und arteriell zurückgeführt. Die ECLS kann dabei sowohl peripher im Bereich der A. femoralis (regelhaft der präferierte Zugang) oder – eher selten – via A. subclavia angeschlossen werden als auch – v. a. im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe – zentral, d. h. im Bereich der thorakalen Aorta und des rechten Vorhofs. Somit existieren verschiedene Kanülierungskonfigurationen, die durch spezifische hämodynamische Verhältnisse und Komplikationen charakterisiert sind.

Empfehlungen der Leitlinie:

- Bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock infolge Pumpversagens sollte bei primärer PCI die IABP nicht implantiert werden (Ablehnung).

- Beim Auftreten mechanischer Infarktkomplikationen – Ventrikelseptumdefekt und Mitralklappeninsuffizienz – kann die IABP zur Verbesserung der Hämodynamik eingesetzt werden (offen).

- Bei Patienten im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock, die sich mittelbar nicht stabilisieren lassen, kann ein temporäres mechanisches Unterstützungssystem (TMU) implantiert werden, falls ein realistisches Therapieziel besteht. Die Auswahl des TMU richtet sich nach spezifischen Charakteristika des Kreislaufversagens (links/rechts/biventrikulär/SIRS/MODS) und der Expertise des jeweiligen Herz-Teams (offen).

- Weiterhin sind folgende Voraussetzungen für die TMU-Implantation zwingend erforderlich:

  a) Implantation des TMU ohne Verzögerung der Revaskularisation, idealerweise im Katheterlabor (im Rahmen der Koronarangiographie bzw. pPCI);

  b) dokumentiertes realistisches Therapieziel, evaluiert im Herz-Team;

  c) Anbindung an bzw. Kooperation mit einem Herz-Kreislauf-Zentrum zur Gewährleistung der Option einer frühzeitigen Destinationstherapie;

  d) Implantation vor Eintreten irreversibler Organschädigungen;

  e) Aufnahme in ein TMU-Register, das von den o. g. Fachgesellschaften betrieben wird (DGK, DGTHG, DGIIN, ÖKG, ÖGIAIM, DGAI, DIVI).

Laut Begleittext in der Leitlinie sieht sich die Leitliniengruppe aufgrund der derzeitigen Datenkonstellation für temporäre mechanische Unterstützungssysteme nur zu einer „Kann-Empfehlung“ in der Lage und das auch nur unter Wahrung der oben aufgeführten Voraussetzungen (60). Begründet wird dies damit, dass Meta-Analysen randomisierter Studien mit Tandem-Heart/Impella/ECLS (veno-arterielle ECMO) keinen konsistenten Überlebensvorteil zeigen. Gefordert wird eine multizentrische, randomisierte Studie mit einem der zur Verfügung stehenden Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme versus Placebo und zwar mit einer ausreichend großen Zahl an Patienten im kardiogenen Schock, vergleichbar z. B. der IABP-SHOCK-II-Studie im Falle der IABP.

Ende 2020 wurde zu diesem Thema die S3-Leitlinie Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS/ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen veröffentlicht (62). Die Empfehlung zum Einsatz von ECLS-Systemen differiert nicht, wörtlich heißt es: „Im kardiogenen Schock kann eine ECLS in Erwägung gezogen werden.“

2023 war es soweit, die ECLS-Schock-Studie wurde im NEJM publiziert und intensiv diskutiert und kommentiert (63).

Prof. Dr. Holger Thiele und Koautoren untersuchten in dieser multizentrischen randomisiert und kontrollierten Studie den Einfluss einer frühzeitigen

routinemäßigen VA-ECMO (venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung) gegenüber einer konservativen Therapie (64). Primärer Endpunkt war der „Tod aus beliebiger Ursache innerhalb 30 Tagen“. Insgesamt 417 Patienten wurden zwischen Juni 2019 und November 2022 1:1 auf beide Therapiearme randomisiert. Signifikante Unterschiede bestanden weder in den Basischarakteristika noch in der interventionellen Behandlungsstrategie. Der Großteil der Patienten beider Kohorten befand sich gemäß Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) im Schockstadium C (49,8 und 53,4 %), wobei die Zuordnung in die SCAI-Klassen erst retrospektiv erfolgen konnte. Der primäre Endpunkt wurde in 47,8 % (VA-ECMO) bzw. 49,0 % (konservative Strategie) erreicht – hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied (RR 0,98 [0,80–1,19], p = 0,81). Dieses Ergebnis spiegelte sich in den Subgruppenanalysen ebenfalls wider. Jedoch erlitten Patienten, die mittels VA-ECMO behandelt wurden, signifikant häufiger Blutungskomplikationen (RR 2,44 [1,5–3,95]) und peripher vaskuläre Komplikationen mit therapeutischer Konsequenz (RR 2,86 [1,31–6,25 %]).

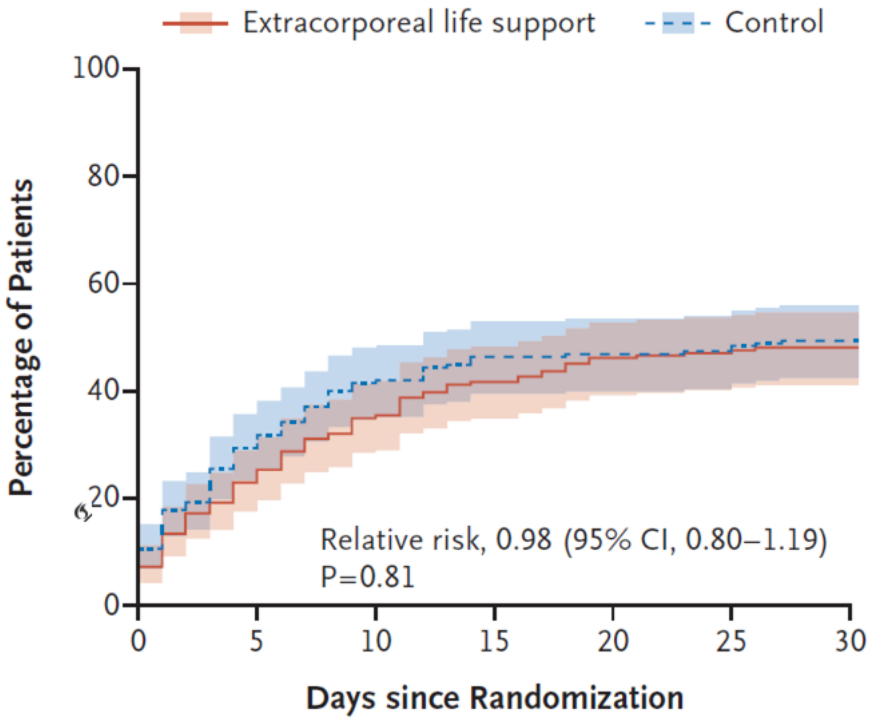


Abb. 10: Tod aus beliebiger Ursache nach 30 Tagen. VA-ECMO im kardiogenen Schock versus Standardtherapie. Thiele H et al., N Engl J Med. 2023; 389(14):1286-97. (64)

Kommentar: Wenngleich die Dauer der ECLS-Therapie mit 2,7 Tagen im Median als kurz kritisiert wurde, ist die Wertigkeit der resultierenden Evidenz als sehr hoch einzustufen: Es besteht keine Evidenz für den frühzeitigen routinemäßigen Einsatz einer VA-ECMO im infarktbedingten kardiogenen Schock mit geplanter Revaskularisation.

Eine danach publizierte Metaanalyse inkludierte vier Studien (n = 567 Patienten) (65). Insgesamt ergab sich keine signifikante Verringerung der 30-Tages-Sterblichkeit durch den frühen Einsatz der VA-ECMO (OR 0–93; 95 %-CI 0-66-1-29). Die Komplikationsraten waren bei der VA-ECMO höher für schwere Blutungen (OR 2–44; 95 %-CI 1-55-3-84) und periphere ischämische

Gefäßkomplikationen (OR 3–53; 95 %-CI 1-70-7-34). Die Autoren empfahlen eine sorgfältige Überprüfung der Indikation zur VA-ECMO.

In einer multinationalen Kohortenstudie wurden 15.172 Patienten mit VA-ECMO aus dem Register der ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) ausgewertet (66). Ein steigendes Lebensalter war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Versterbens oder dem Auftreten von Komplikationen nach Einleitung der ECMO verbunden, wobei ein höheres Risiko bereits ab einem Alter von 40 Jahren auftrat.

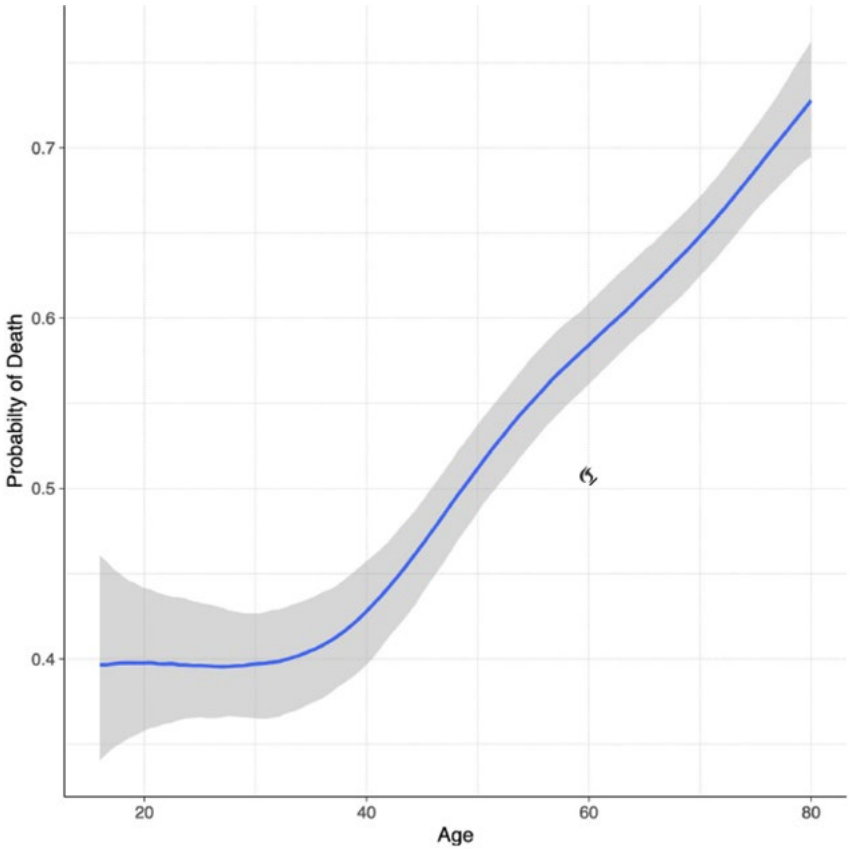


Abb. 11: Zusammenhang zwischen Lebensalter und Krankenhaussterblichkeit bei VA-ECMO. Fernando SM et al., Intensive Care Med. 2023; 49(12):1456-66. (66)

1.3 Lungenembolie

Die venöse Thromboembolie (VTE) umfasst die beiden Erkrankungsentitäten tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE). Die LE ist eine potenziell schwerwiegende Komplikation in der Akutphase von venösen Thrombosen und eine wichtige Differenzialdiagnose beim akuten Thoraxschmerz (67).

Die Frühletalität, Prognose und Schwere der klinischen Präsentation einer LE korrelieren insbesondere mit der einhergehenden Rechtsherzbelastung, die wiederum abhängig ist vom Ausmaß der Querschnittsverlegung der Lungenstrombahn und von möglichen vorbestehenden kardialen Beeinträchtigungen. Patienten mit hämodynamischer Instabilität weisen eine hohe Sterblichkeit innerhalb der ersten Tage und Wochen auf. Die primäre Risikostratifizierung in hämodynamisch stabile vs. instabile Patienten ist wichtig, da dies wesentliche Implikationen auf die Wahl der diagnostischen und therapeutischen Verfahren hat. Die überarbeitete S2k-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose(TVT) und der Lungenembolie (LE)“ wurde 2023 auf der Homepage der AWMF publiziert (68).

In einem 2023 erschienenen deutschen Übersichtsartikel wurden zehn Kernaussagen aus der Leitlinie herausgegriffen, die hier zitiert werden sollen (67):

Kernaussage 1. Bei allen Patienten mit LE-Verdacht ist zunächst einmal zu klären, ob eine hämodynamisch stabile Situation vorliegt oder ob es sich um einen hämodynamisch instabilen Patienten handelt. Als hämodynamisch instabil werden Patienten mit Atem-Kreislauf-Stillstand (Reanimation), Schock oder anhaltender Hypotension definiert.

Kernaussage 2. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht und niedriger bzw. mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit sollte eine Bestimmung der D-Dimere erfolgen. Bei niedriger und mittlerer Wahrscheinlichkeit schließen normwertige D-Dimere das Vorliegen einer LE mit hoher Sicherheit aus.

Kernaussage 3. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit soll eine bildgebende Diagnostik – vorzugsweise (CTPA) oder Ventilations-Perfusions (V/Q)-Szintigraphie – durchgeführt werden, um die Diagnose einer Lungenembolie zu bestätigen oder zu verwerfen.

Kernaussage 4. Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht soll die Diagnostik so gewählt werden, dass schnellstmöglich eine Therapieentscheidung getroffen werden kann. Die am Patientenbett durchgeführte Sonographie (transthorakale Echokardiographie und Sonographie der Beinvenen, ggf. ergänzt durch einen qualifizierten Lungenultraschall) ist wichtigste Entscheidungshilfe für die initiale Einschätzung.

Kernaussage 5. Bei Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie soll initial eine Risikostratifizierung erfolgen, um die Frühsterblichkeit (d. h. das Risiko, innerhalb von 30 Tagen zu versterben) abschätzen und die Therapie daran ausrichten zu können.

Kernaussage 6. Patienten mit Lungenembolie und hohem Risiko bzw. hämodynamischer Instabilität sollen ohne zeitlichen Verzug einer Reperfusions-

therapie – vorzugsweise einer systemischen Thrombolyse – zugeführt werden. Patienten mit hämodynamischer Instabilität, definiert durch einen systolischen Blutdruck < 90 mmHg, der länger als 15 min persistiert oder mit einer Hypoperfusion der Endorgane verbunden ist (z. B. akute Nierenschädigung), haben ein Risiko von etwa 20 %, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, verglichen mit 5 % bei Nichthochrisikolungenembolie.

Kernaussage 7. Liegen relevante Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse vor oder führt eine systemische Thrombolyse nicht zur Kreislaufstabilisierung, soll eine endovaskuläre bzw. chirurgische Thrombektomie erwogen werden.

Kernaussage 8. Hämodynamisch stabile Patienten mit Lungenembolie und intermediärem Risiko sollen primär eine therapeutische Antikoagulation erhalten und innerhalb der ersten (meist 2–3) Tage stationär überwacht werden, um bei klinischer Verschlechterung eine Therapieeskalation (z. B. Reperfusionstherapie) rechtzeitig einleiten zu können.

Kernaussage 9. Die Implantation eines Vena-cava-Filters soll Einzelfällen vorbehalten bleiben, in denen ein hohes Lungenembolierisiko besteht und eine Antikoagulation nicht möglich ist oder in denen trotz adäquater Antikoagulation Lungenembolie-Ereignisse auftreten.

Kernaussage 10. Die Festlegung der optimalen Therapiestrategie bei Patienten mit akuter Lungenembolie und hohem Risiko sollte individualisiert und im interdisziplinären Konsens.

ECMO bei Lungenembolie

Eine 2023 publizierte Studie wertete aus dem ELSO-Register die Patienten aus, die aufgrund einer massiven Lungenembolie mit ECMO behandelt worden waren (63,69).

Bei insgesamt 821 Patienten wurden 833 ECMO-Episoden wegen Lungenembolie durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei 49 (± 15) Jahren, 408 (50,1 %) waren weiblich, und 450 (54,7 %) hatten vor der Einleitung der ECMO einen Herzstillstand erlitten. Die veno-arterielle VA-ECMO war bei 489 (58,7 %) die häufigste Methode, gefolgt von der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (ECPR) bei 229 (27,4 %) und der veno-venösen VV-ECMO bei 85 (10,2 %). Insgesamt stieg die Anzahl der Fälle über den beobachteten Zeitraum an, insbesondere gab es eine Zunahme der ECPR-Fälle. Die In-Hospital-Mortalität war bei ECPR 156/229 (68,1 %) am höchsten, gefolgt von VA-ECMO 209/498 (42,7 %) und VV-ECMO 24/85 (28,2 %) $p < 0,001$. Prädiktoren für das Krankenhausversterben waren höheres Alter, niedriger pH-Wert, niedriger diastolischer Blutdruck sowie die Implantation unter Reanimation. Diese vorgelegte Registerarbeit suggeriert, dass für ausgesuchte Patienten mit fulminanter Lungenembolie die VA-ECMO eine Option darstellt.

1.4 Akute respiratorische Insuffizienz/Akutes Lungenversagen (ARDS)

Im Juni 2023 wurde in *Intensive Care Medicine* die überarbeitete ARDS-Leitlinie der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) publiziert (70).

Die deutsche S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung und zum Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz aus dem Jahr 2017 wird momentan gerade überarbeitet (71).

Bezüglich der COVID-19-Therapie sei auf die entsprechende deutsche S3-Leitlinie (Living Guideline) „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ verwiesen (72).

Ursachen

Das ARDS kann durch eine indirekte, extrapulmonale oder direkte Lungenschädigung entstehen. Die häufigsten extrapulmonalen Risikofaktoren für ARDS sind Sepsis, Pankreatitis und Trauma, während Pneumonie und Aspiration die häufigsten pulmonalen Ursachen darstellen.

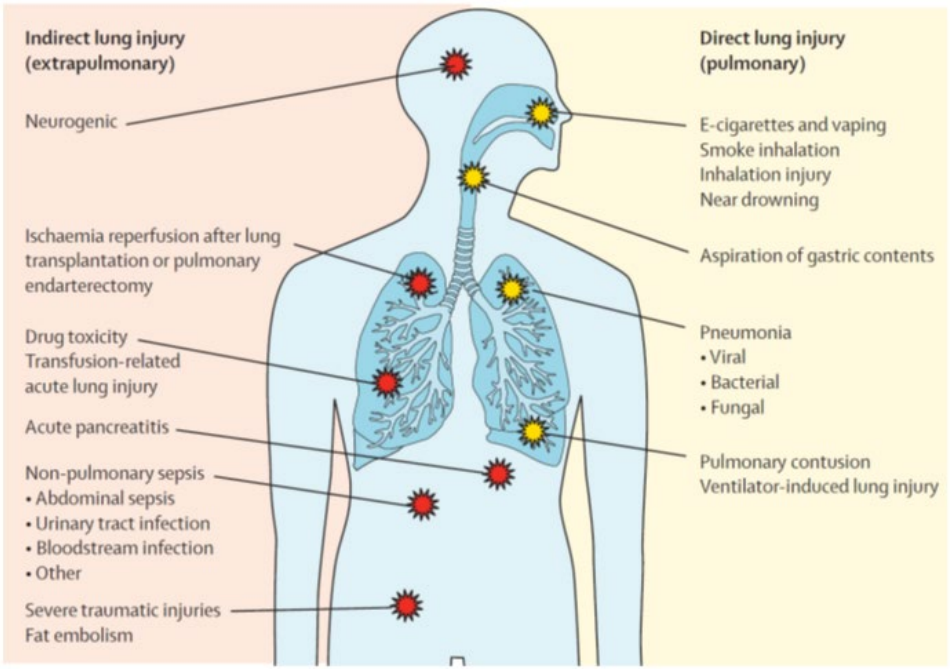


Abb. 12: Ursachen für ein ARDS. Bos LDJ et al., Lancet. 2022. doi:10.1016/s0140-6736(22)01485-4. (73)

Schwere ambulant erworbene Pneumonie

In einer ganz aktuell publizierten multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie wurden Patienten mit einer schweren ambulant erworbenen intensivpflichtigen Pneumonie, entweder mit intravenösem Hydrocortison (200 mg täglich) für 4 oder 8 Tage oder mit Placebo behandelt (74). Bis zum 28. Tag war der Tod bei 25 von 400 Patienten (6,2 %; 95 %-Konfidenzintervall [CI], 3,9 bis 8,6) in der Hydrocortison-Gruppe und bei 47 von 395 Patienten (11,9 %; 95 %-CI, 8,7 bis 15,1) in der Placebo-Gruppe eingetreten (absoluter Unter-

schied, -5,6 Prozentpunkte; 95 %-CI, -9,6 bis -1,7; p = 0,006). Die Häufigkeit von Krankenhausinfektionen und gastrointestinalen Blutungen war in beiden Gruppen ähnlich. Patienten mit septischem Schock waren allerdings ausgeschlossen. Aufgrund der beeindruckenden Ergebnisse wird diese Therapie bei Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie nach dem Studienprotokoll bereits in einigen Kliniken eingesetzt.

1.4.1 Definition/Zielbereiche

Im Juli 2023 wurde die neue ARDS-Definition veröffentlicht (75). Sie erweitert und modifiziert damit die bisher (seit 2012 gültige) „Berlin-Definition“ des ARDS (76). Ziel war es, u. a. eine schnelle ARDS-Diagnose für die klinische Versorgung und die Forschung zu ermöglichen und zudem auch in ressourcenbeschränkten Ländern anwendbar zu sein. In der LUNG-SAFE-Studie lag die korrekte Diagnosestellung eines ARDS durch die behandelnden Ärzte nur bei 60,2 % (77).

Die Hauptänderungen umfassen:

1. Möglichkeit der ARDS-Diagnose auch unter High-Flow-Sauerstofftherapie (Mindestflussrate von ≥ 30 Litern/Min).

2. Möglichkeit der Messung der Oxygenierungseinschränkung auch über Pulsoximetrie, anstelle nur von arterieller Blutgasanalyse ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg oder $SpO_2/FiO_2 < 315$ (wenn $SpO_2 \leq 97$ %)).

3. Hinzufügung der Sonographie als Bildgebungsmethode zum Infiltratnachweis.

4. In ressourcenbeschränkten Ländern ARDS-Diagnose auch ohne PEEP/Sauerstoffflussrate oder speziellen Atemunterstützungsgeräten möglich.

Weiterhin werden nach der Schwere der Oxygenierungsstörung beim invasiv beatmeten Patienten drei Schweregrade des ARDS unterschieden. Die Einteilung der Oxygenierungseinschränkung erfolgt über den Horowitz-Index (PaO_2/FiO_2) oder über SpO_2/FiO_2.

Risk factors and origin of edema	Precipitated by an acute predisposing risk factor such as pneumonia, non-pulmonary infection, trauma, transfusion, aspiration, or shock. Pulmonary edema is not *exclusively or primarily* attributable to cardiogenic pulmonary edema/fluid overload, and hypoxemia/gas exchange abnormalities are not primarily attributable to atelectasis. However, ARDS can be diagnosed in the presence of these conditions if a predisposing risk factor for ARDS is also present.		
Timing	Acute onset or worsening of hypoxemic respiratory failure within 1 week of the estimated onset of the predisposing risk factor or new or worsening respiratory symptoms.		
Chest Imaging	Bilateral opacities on chest radiograph and computed tomography, or bilateral B lines and/or consolidations by ultrasound,[1] not fully explained by effusions, atelectasis, or nodules/masses.		
	Criteria that apply to specific ARDS categories		
	Non-intubated ARDS[6]	**Intubated ARDS**	**Modified definition for resource-variable settings[2]**
Oxygenation[3,4]	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg or $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ (if $SpO_2 \leq 97\%$) on HFNO with a flow of ≥ 30 liters per minute or NIV/CPAP with at least 5 cm H_2O expiratory pressure	**Mild[5]:** $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ **or** $235 \leq SpO_2/FiO_2 \leq 315$ (if $SpO_2 \leq 97\%$) **Moderate:** $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ or $148 < SpO_2/FiO_2 \leq 235$ (if $SpO_2 \leq 97\%$) **Severe:** $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ or $SpO_2/FiO_2 \leq 148$ (if $SpO_2 \leq 97\%$)	$SpO_2/FiO_2 \leq 315$ (if $SpO_2 \leq 97\%$).[6] Neither positive end-expiratory pressure or a minimum flow rate of oxygen are required for diagnosis in resource-variable settings.

Abb. 13: Neue 2023 publizierte ARDS-Definition. Matthay MA et al., Am J Respir Crit Care Med. 2023. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS. (75)

Zielbereiche der Sauerstofftherapie bei akuter Erkrankung

2021 wurden von Gottlieb et al. eine neue S3-Leitlinie zur Sauerstofftherapie veröffentlicht (78). Hierfür wurden alle vorliegenden Studien analysiert und bewertet. Der Zielbereich der akuten Sauerstofftherapie für nicht beatmete und beatmete Patienten ohne Hyperkapnierisiko soll nun bei einer pulsoximetrischen Sättigung **zwischen 92 % und 96 %** liegen.

1.4.2 Nichtinvasive Beatmung und High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC)

Eine neuere Metaanalyse analysierte randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die NIV mit konventioneller Sauerstofftherapie und High-Flow-Sauerstofftherapie bei akuter hypoxämischer Insuffizienz verglichen (79). Patienten mit COPD und postoperative Patienten wurden ausgeschlossen, Patienten mit kardiogenem Lungenödem nicht.

17 RCTs mit insgesamt 1.738 Patienten wurden einbezogen. Verglichen mit der konventionellen Sauerstofftherapie war die NIV-Anwendung mit einem geringeren Risiko einer trachealen Intubation verbunden. Es zeigte sich dabei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen NIV und HFNC. Es gab zudem keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Sterblichkeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass die NIV-Anwendung mit Helm signifikant mit einer niedrigeren Intubationsrate verbunden war als die NIV mit Gesichtsmaske.

Kommentar: Die neue ARDS-Leitlinie der ESICM empfiehlt, dass Patienten mit akuter hypoxämischer Insuffizienz (ohne kardiogenes Lungenödem oder eine akute Exazerbation der COPD) HFNC erhalten sollten, da sie im Vergleich zur herkömmlichen Sauerstofftherapie zwar nicht die Sterblichkeit, aber die Intubationshäufigkeit verringert (starke Empfehlung) (70). Die nichtinvasive Beatmung hingegen sollte bei exazerbierter COPD mit Hyperkapnie, bei kardiogenem Lungenödem und COVID-19 primär angewendet werden.

Nichtinvasive Beatmung

Zum Einsatz der NIV bei ARDS gibt es keine Empfehlung. Laut der deutschen Leitlinie sollte NIV beim ARDS nur im milden ARDS-Stadium zum Einsatz kommen (71). Die nichtinvasive Beatmung kann zwar auch beim ARDS den Gasaustausch verbessern, die Versagerquote liegt jedoch selbst in Zentren mit hoher NIV-Expertise bei mehr als 50 %. In vielen Studien erwiesen sich dabei das Ausmaß der Oxygenierungsstörung und die generelle Erkrankungsschwere als Prädiktoren für NIV-Versagen. Im Einzelfall kann z. B. bei schwer immunsupprimierten Patienten und hoher Ko-Morbidität versucht werden, die Intubation mit längerdauernder NIV zu vermeiden. In jedem Fall muss aber ein engmaschiges apparatives und personelles Monitoring erfolgen. Insbesondere eine zu späte Intubation kann zu einem ungünstigen Verlauf führen.

Bei der nichtinvasiven Beatmung von Patienten mit ARDS ist es wichtig, ein höheres Tidalvolumen und eine Lungenschädigung zu vermeiden. Obwohl bei einigen dieser Patienten eine Druckunterstützung erforderlich ist, sollte sie mit Vorsicht angewendet werden, da dies zu höheren transpulmonalen Drücken und Gesamtbelastung der Lunge führen kann, insbesondere bei hohem Atemantrieb.

Laut der neuen ARDS-Leitlinie der ESICM gibt es keine randomisierten Studien, zum Vergleich von NIV versus CPAP im ARDS, daher wird keine Empfehlung diesbezüglich ausgesprochen (70). Zudem gibt die Leitlinie (aufgrund unzureichender Evidenz) keine Empfehlung dazu ab, ob die nichtinvasive Beatmung mittels normaler NIV-Maske oder Helm erfolgen sollte.

High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC)

Flächendeckend wird auf deutschen Intensivstationen die sogenannte „High-Flow-Sauerstofftherapie“ (HFNC: „High-Flow Nasal Canula“) eingesetzt. Dabei wird erwärmter und befeuchteter Sauerstoff mit hohen Flussraten über eine spezielle Nasenkanüle appliziert. Hierbei kommen Flussraten bis zu 80 l/Minute zum Einsatz, oftmals gelingt so eine sehr gute Oxygenierung bei Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (80). Diese Therapieform wird bei Patienten mit hypoxämischem Lungenversagen eingesetzt und von Patienten und vom Pflegepersonal sehr gut akzeptiert.

Wie bereits oben erwähnt, wird mittlerweile empfohlen, dass Patienten mit akuter hypoxämischer Insuffizienz (ohne kardiogenes Lungenödem oder eine akute Exazerbation der COPD) primär HFNC erhalten sollten, da sie im Vergleich zur herkömmlichen Sauerstofftherapie die Intubationshäufigkeit verringert (70).

NIV und HFNC bei COVID-19

Mit Beginn der Pandemie wurden diese beiden Maßnahmen aufgrund der Aerosolbildung (und damit potenziellen Mitarbeitergefährdung) initial sehr kontrovers unter Intensivmedizinern diskutiert. Dabei reichte die Palette vom vollständigen Verzicht auf HFNC und NIV (mit früher Intubation) bis hin zum sehr liberalen großzügigen Einsatz der NIV (zum Teil auch auf der Normalstation). Mittlerweile erfolgt die Anwendung von NIV und HFNC analog zu anderen ARDS-Formen. In jedem Fall muss bei diesen Therapieformen ein engmaschiges Monitoring erfolgen, bei Patienten mit einer schwereren Hypoxämie ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg) und Atemfrequenzen > 30/min sind vorzugsweise die Intubation und invasive Beatmung anzustreben (72).

Fazit für die Praxis zum Thema NIV und HFNC bei ARDS (70,71):

- Laut den Leitlinien sollten Patienten mit schwerem ARDS ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg) im Regelfall primär invasiv beatmet werden.
- Bei Patienten mit mildem oder moderatem ARDS (PaO_2/FiO_2 = 101–300 mmHg) sollte ein Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder NIV erfolgen. **Die neue ARDS-Leitlinie der ESICM favorisiert hier primär HFNC, da dadurch die Intubationshäufigkeit verringert werden kann.**

Die nichtinvasive Beatmung wird primär bei akuter COPD-Exazerbation mit Hyperkapnie, kardiogenem Lungenödem und COVID-19 empfohlen.

Es gibt Hinweise, für die präventive Anwendung nichtinvasiver Atemunterstützungsstrategien zur Verringerung des Extubationsversagens bei kritisch kranken Erwachsenen und hohem Risiko.

Neben der Beachtung der Kontraindikationen ist kontinuierliches Monitoring und ständige Intubationsbereitschaft notwendig, die Intubation sollte nicht zu spät erfolgen.

Wach-Bauchlagerung bei COVID-19

Mittlerweile gibt es zu diesem Thema mehr Metaanalysen als randomisierte kontrollierte Studien. Eindeutig zeigt sich aber in den Metaanalysen bei COVID-19-bedingtem akuten hypoxämischem Atemversagen eine verringerte Intubationswahrscheinlichkeit (81). Dies insbesondere bei Patienten, die eine fortgeschrittene Atemunterstützung benötigten und bei Patienten auf der Intensivstation. Passend dazu wird auch in der neuen ARDS-Leitlinie und in der COVID-19-Therapie-Leitlinie die Wach-Bauchlagerung für nicht intubierte Patienten mit COVID-19-bedingtem akuten hypoxämischem Atemversagen empfohlen (70,82). Aufgrund fehlender Studiendaten wird keine klare Empfehlung bei Nicht-COVID-Patienten abgegeben.

Fazit für die Praxis: Eine Wach-Bauchlagerung verringert bei akutem hypoxämischem Versagen bei COVID-19 die Intubationswahrscheinlichkeit und sollte daher großzügig bei diesen Patienten durchgeführt werden.

1.4.3 Beatmungseinstellung

An dieser Stelle sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ zur Beatmungseinstellung zitiert werden, die unverändert Gültigkeit haben (71):

- **Wir empfehlen die Beatmung von Patienten mit ARDS mit einem VT ≤ 6 ml/kg Standard-KG.**
- **Wir empfehlen die invasive Beatmung von Patienten ohne ARDS mit einem VT von 6–8 ml/kg Standard-KG.**

Auch reduzierte Beatmungsdrücke (< 30 cmH_2O) sind seit dem Jahr 2000 integraler Bestandteil der Beatmungseinstellung bei ARDS (83). Die S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ gibt daher folgende Empfehlung ab (71):

- **Wir empfehlen, bei der invasiven Beatmung von Patienten mit ARDS den endinspiratorischen Atemwegsdruck (PEI) ≤ 30 cmH_2O zu halten.**

Fazit für die Praxis:

Die aktuellen Leitlinien empfehlen aktuell bezüglich der Beatmungseinstellung von Patienten mit ARDS (70,71):

- **Tidalvolumen auf ≤ 6 ml/kg Standardkörpergewicht begrenzen,**
- **endinspiratorischer Atemwegsdruck ≤ 30 cmH_2O,**
- **inspiratorische Druckdifferenz (Driving-Pressure) ≤ 15 cmH_2O anstreben,**
- **hoher PEEP, orientierende Einstellung nach der ARDS-Network-Tabelle,**
- **Hyperkapnie tolerieren (= permissive Hyperkapnie; bis pH-Wert > 7,2 ohne Pufferung),**
- **Beatmung mit verlängerter Inspirationszeit (I:E 1:1 bis 1:1,5).**

1.4.4 Bauchlagerung

Weiterhin soll laut allen Leitlinien bei Patienten mit ARDS und einem PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg eine Bauchlagerung durchgeführt werden (Empfehlungsgrad stark) (70,71). Dabei sollte ein Bauchlagerungsintervall von mindestens 16 Stunden angestrebt werden. Die Bauchlagerung sollte frühzeitig erwogen und nach Indikationsstellung unverzüglich umgesetzt werden. Hintergrund ist, dass sich in der 2013 im *New England Journal of Medicine* publizierten PROSEVA-Studie eine signifikante Letalitätsreduktion durch diese Intervention nachweisen ließ (84).

FAZIT für die Praxis:

- Bei invasiver Beatmung und einem Horowitz-Index von ≤ 150 mmHg sollte bei allen ARDS-Patienten eine Bauchlagerung erfolgen.
- Voraussetzung hierfür ist eine Schulung des gesamten Intensiv-Teams in dieser Lagerungsart sowie ausreichende Personalkapazitäten (cave Extubation, Dekubiti).

1.4.5 Kortikosteroide

Kortikosteroide bei COVID-19

Laut der S3-Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19" soll bei Patienten mit durch COVID-19-Pneumonie bedingter Sauerstofftherapie oder nicht invasiver/invasiver Beatmung eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erfolgen. Die Dosis beträgt 6 mg Dexamethason p.o./i.v. täglich für 10 Tage.

Kortikosteroide bei NON-COVID-19-ARDS

Nach wie vor wird der Nutzen einer Steroidtherapie beim ARDS ansonsten kontrovers diskutiert. Zuletzt wurde in *Intensive Care Medicine* eine Metaanalyse zu der Thematik publiziert (85). Es wurden insgesamt 18 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 2.740 Patienten zum Einsatz unterschiedlicher Steroide beim ARDS identifiziert, davon 16 Studien beim klassischen ARDS unterschiedlicher Genese und zwei Studien beim COVID-19-induzierten ARDS. Wesentliche Ergebnisse der Analyse sind, dass Kortikosteroide die 28-Tage-Sterblichkeit des ARDS senken mit einer relativen Risikoreduktion (RR) von 0,82, einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 8 % und einer „Number needed to treat" (NNT) von 12,5. In vielen Studien mit COVID-19-Patienten wurden nicht eindeutig die geltenden ARDS-Kriterien zugrunde gelegt. Schließt man diese Studien aus, so ändert sich das Ergebnis nicht: RR 0,77; ARR 10,7; NNT 9,3. In Subgruppenanalysen zeigten weder das jeweilige Steroidpräparat noch die Dosierung noch die Zeit des Therapiebeginns einen Effekt. Lediglich eine Therapiedauer von mehr als 7 Tagen scheint mit einem besseren Outcome verbunden zu sein. Auch andere Endpunkte, wie Beatmungsdauer, Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit sowie Krankenhausliegedauer, werden durch eine Therapie mit Kortikosteroiden reduziert. Von den bekannten Nebenwirkungen einer Steroidtherapie wird lediglich das Risiko einer Hyperglykämie bestätigt.

Kommentar: Die Ergebnisse dieses systematischen Reviews mit Metaanalyse zeigen klar, dass Kortikosteroide beim ARDS die Sterblichkeit und die Beatmungsdauer senken. Die Effekte der Steroide sind konsistent, ungeachtet der Ursache des ARDS (COVID oder NON-COVID). Die Autoren empfehlen beim schweren ARDS den Einsatz von Kortikosteroiden über einen Zeitraum von mehr als 7 Tagen. Zu berücksichtigen ist, dass diese Empfehlung überwiegend auf Studien basiert, die frühzeitig mit der Steroidtherapie begonnen haben. Die frühere Überlegung, erst bei einem prolongierten Verlauf des ARDS mit Kortikosteroiden zu therapieren, ist damit überholt.

Viele Fragen bleiben aber nach wie vor offen und weitere Studien mit möglichst homogenen Kollektiven müssen folgen. So ist zum Beispiel unklar, ob auch

Patienten mit Aspiration oder Polytrauma profitieren, zu beachten ist auch, dass eine Steroidtherapie bei Influenza-Pneumonie die Sterblichkeit erhöht (86).

FAZIT für die Praxis:

- Ergebnisse systematischer Reviews mit Metaanalyse zeigen, dass Kortikosteroide beim ARDS die Sterblichkeit und die Beatmungsdauer senken. Der Einsatz ist bei COVID-19 fest etabliert, solle aber auch bei anderen ARDS-Ursachen erwogen werden (Ausnahme Influenza-ARDS).

1.4.6 Extrakorporale Lungenunterstützung

Durch die technologische Weiterentwicklung extrakorporaler Lungenunterstützungssysteme mit Verbesserung der Blutpumpen, Schlauchsysteme, Gasaustauschmembranen und Kanülen konnte die Effektivität und Sicherheit dieser Verfahren in den letzten Jahren deutlich gesteigert werden. Daher kommen sie trotz begrenzter Studienlage seither zunehmend zur Therapie der schweren respiratorischen Insuffizienz auf der Intensivstation zur Anwendung.

Grundsätzlich lassen sich dabei Systeme unterscheiden, die primär der extrakorporalen CO_2-Eliminierung ($ECCO_2R$; engl. „extracorporeal CO_2 removal“) dienen und solche, die darüberhinausgehend auch eine Oxygenierung ermöglichen (ECMO; engl. „extracorporeal membrane oxygenation“).

Dabei kommt die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO) beim schweren therapierefraktären hypoxämischen Lungenversagen zum Einsatz, während Systeme zur extrakorporalen CO_2-Eliminierung ($ECCO_2R$) überwiegend bei Patienten im leichten bis mittelschweren ARDS eingesetzt werden. Hierbei soll die Etablierung einer protektiven oder ultraprotektiven Beatmung ermöglicht werden. Trotz aller technologischen Verbesserungen bleiben die extrakorporalen Verfahren jedoch eine invasive und potenziell komplikationsträchtige Therapieform.

1.4.6.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Bei der ECMO wird, in Abhängigkeit von der Gefäßkanülierung bzw. der Richtung des Blutflusses, zwischen einer veno-arteriellen ECMO (VA-ECMO; Hauptindikation kardiogener Schock), auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll, und einer veno-venösen ECMO (VV-ECMO; Hauptindikation schweres hypoxämisches Lungenversagen) unterschieden.

Hauptkomplikationen dieser Therapie sind Blutungen und Gefäßverletzungen bei der Kanülierung. Prinzipiell kann es aber zu einer Vielzahl unterschiedlichster Komplikationen kommen (87). Daher sollten vor ECMO-Anlage alle konservativen Maßnahmen (Bauchlage, PEEP-Adjustierung, Negativbilanzierung, etc.) ausgeschöpft sein. Zudem werden Strukturvoraussetzungen für ECMO-Zentren empfohlen, unter anderem sollen mindestens 20 ECMO-Anwendungen pro Jahr durchgeführt werden (71).

Das Register der ELSO wurde im Hinblick auf Blutungs- und Thromboseereignisse bei Erwachsenen, die mit vv-ECMO versorgt wurden, ausgewertet (88). 40,2 % der 7.579 vv-ECMO-Patienten hatten mindestens ein Ereignis. Thrombotische Ereignisse machten 54,9 % aus und betrafen meist das Gerät.

Blutungsereignisse waren stärker mit der In-Hospital-Mortalität assoziiert als thrombotische Ereignisse.

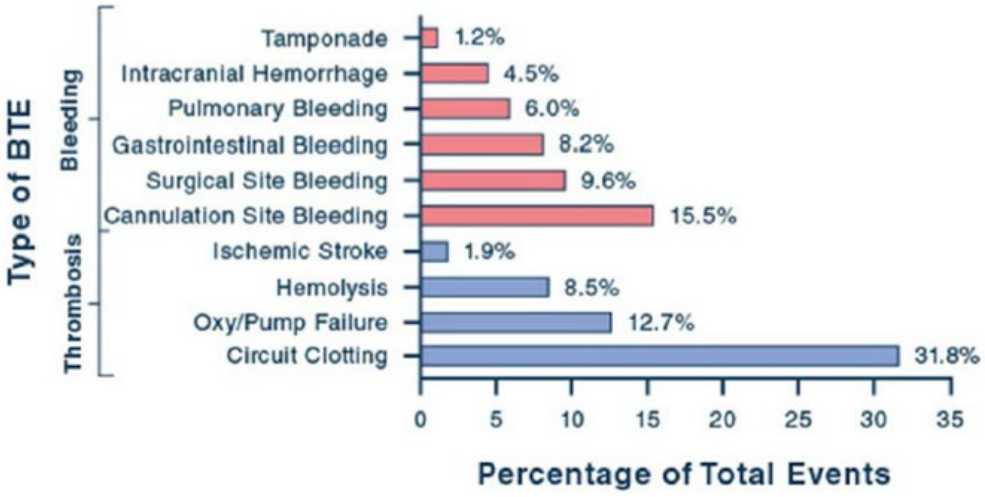


Abb. 14: Häufigkeit von Blutungen und thrombotischen Ereignissen während der vv-ECMO-Therapie. BTEs = Blutungen und thrombotische Ereignisse. Nunez JI et al., Intensive Care Med. 2022;48(2):213–224. (88)

Ein relevanter Faktor für Morbidität und Mortalität unter ECMO-Therapie sind neurologische Komplikationen. Mehrere Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz für zerebrale Blutungen bei COVID-19-Patienten unter ECMO-Therapie (89,90).

Die EOLIA-Studie

Die wichtigste Studie der letzten Jahre zum Thema ECMO bei ARDS ist nach wie vor die 2018 im *New England Journal of Medicine* publizierte multizentrische, randomisierte EOLIA-Studie (91). Da auch die neue internationale ARDS-Leitlinie darauf Bezug nimmt, soll sie hier noch einmal kurz erwähnt werden:

Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem ARDS. Es musste mindestens eines der drei folgenden Kriterien erfüllt sein:

- ein PaO_2/FiO_2 < 50 mmHg für mehr als 3 Stunden oder
- ein PaO_2/FiO_2 < 80 mmHg für mehr als 6 Stunden oder
- ein pH < 7,25 mit einem CO_2-Wert von mindestens 60 mmHg für mehr als 6 Stunden.

Es gab mehrere Ausschlusskriterien, u. a. eine endotracheale Beatmung ≥ 7 Tage. Nach Randomisierung erfolgte eine Therapie mit vv-ECMO oder weiterhin eine konventionelle Therapie. Ein Cross-over von der konventionellen Gruppe in die ECMO-Gruppe war bei refraktärer Hypoxie (Sauerstoffsättigung < 80 % für > 6 Stunden) in der Kontrollgruppe möglich. Der primäre Endpunkt war die Sterblichkeit nach 60 Tagen. Eingeschlossen wurden insgesamt 249 Patienten. Nach 60 Tagen waren 44 von 124 Patienten (35 %) in der ECMO-Gruppe und 57 von 125 (46 %) in der Kontrollgruppe verstorben (RR 0,76; 95 %-CI 0,55–1,04; p = 0,09). Ein Cross-over zur ECMO-Gruppe nach 6,5 ± 9,7 Tagen trat bei 35 Patienten (28 %) in der Kontrollgruppe auf, 20 dieser Patienten (57 %)

starben. In der ECMO-Gruppe traten Blutungskomplikationen mit Transfusionsnotwendigkeit häufiger auf (46 % vs. 28 %) sowie Fälle von schwerer Thrombozytopenie (27 % vs. 16 %); ischämische Insulte traten in der ECMO-Gruppe seltener auf (0 % vs. 5 %). Die Häufigkeit weiterer Komplikationen war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Kommentar: Formal betrachtet ist diese Studie negativ, der primäre Endpunkt (60-Tage-Sterblichkeit) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen ECMO- und konventioneller Therapie. Allerdings ist die Interpretation der Ergebnisse insbesondere durch die Möglichkeit des Cross-overs (28 % der Kontrollgruppe erhielten eine ECMO) und die eingeschränkte Fallzahl erheblich erschwert.

ECMO bei COVID-19

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben.

Eine in *Lancet Resp Med* publizierte Studie untersuchte retrospektiv die Ergebnisse von Patienten, die eine ECMO bei COVID-19 ARDS erhalten hatten (92). Teilnehmer waren 21 erfahrene ECMO-Zentren aus acht europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, England, Frankreich, Italien, Österreich). Zeitraum war der 1. Januar 2020 bis zum 30. September 2021. Die ECMO-Therapie erfolgte bei 1.345 Patienten. Die 90-Tage-Sterblichkeit lag insgesamt bei 42 % (43 % bei Wildtyp-SARS-CoV-2, 39 % bei Alpha-Variante, 40 % bei der Delta-Variante und 58 % bei Patienten, die mit anderen Varianten (hauptsächlich beta und gamma) infiziert waren). Unabhängige Prädiktoren für die Sterblichkeit waren das Alter, eine vorliegende Immunsuppression, eine längere Zeit von der Aufnahme auf der Intensivstation bis zur Intubation, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, ein höherer SOFA-Score, der pCO2-Wert sowie die initiale Laktatkonzentration. Nach statistischer Anpassung an diese Variablen war die Sterblichkeit bei der Delta-Variante signifikant höher als bei den anderen Varianten.

In einer weiteren Studie zur gleichen Thematik wurde versucht herauszuarbeiten, welche prognostischen Faktoren vor ECMO-Anlage bestehen (93). Zu den Faktoren, die mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert waren, gehörten: höheres Alter, männliches Geschlecht, chronische Lungenerkrankung, längere Dauer der Symptome, längere Dauer der invasiven mechanischen Beatmung, höhere pCO-Werte, höherer Driving-pressure und eine geringe Erfahrung mit ECMO-Therapie.

ECMO bei COVID-19 (Deutschland)

Herrmann et al. publizierten eine Analyse von 673 COVID-19-ARDS-ECMO-Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2020 und dem 22. März 2021 in 26 deutschen Zentren behandelt wurden (94). Daten zu klinischen Merkmalen, Zusatztherapien, Komplikationen und Ergebnisse wurden dokumentiert. Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 70 Jahre alt. Das PaO2/FiO2-Verhältnis vor der ECMO betrug 72 mmHg. Die Überlebensrate auf der Intensivstation betrug 31,4 %. Die Überlebensrate war während der 2. Welle der COVID-19-Pandemie deutlich niedriger. Die Überlebensrate unterschied sich zwischen Zentren mit niedrigem, mittlerem und hohem Behandlungsvolumen mit 20 %, 30 % bzw. 38 % ($p = 0{,}0024$). Weitere Faktoren, die mit dem Überleben assoziiert waren, waren ein jüngeres Alter, ein kürzerer Zeitraum zwischen Intubation

und ECMO-Einleitung, ein BMI > 35 (im Vergleich zu < 25), das Fehlen einer Nierenersatztherapie oder größerer Blutungen/thromboembolischer Ereignisse.

Kommentar: Strukturelle und patientenbezogene Faktoren, einschließlich Alter, Komorbiditäten und ECMO-Fallvolumen, bestimmen das Überleben der COVID-19-ECMO-Patienten. Diese Faktoren in Verbindung mit einer liberaleren ECMO-Indikation während der zweiten Welle könnten die insgesamt recht niedrige Überlebensrate in Deutschland erklären. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten und die Behandlung in ECMO-Zentren mit hohem Volumen war mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Intensivstation verbunden.

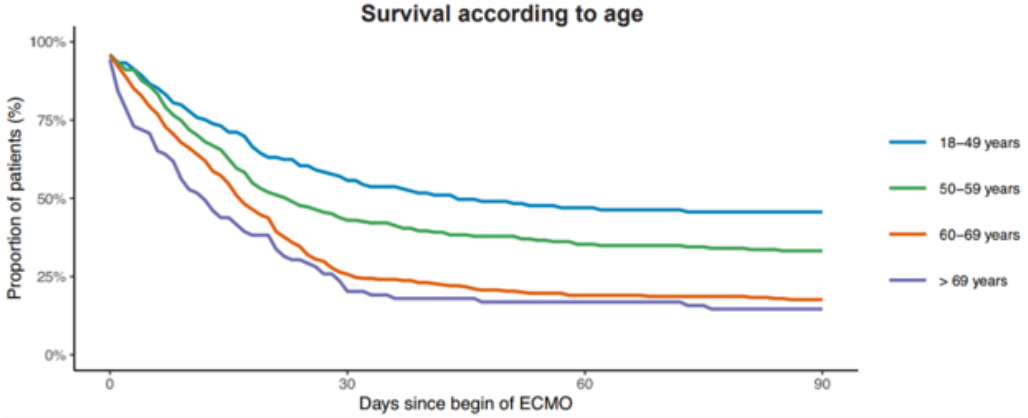
Ein klarer Grund für die erhöhte Sterblichkeit an der ECMO in Deutschland ist sicherlich, dass Kontraindikationen nicht so strikt vorliegen wie in anderen Ländern (95). In vielen europäischen ECMO-Zentren zählen Faktoren wie Alter > 70 Jahre, schwere Komorbiditäten oder eine längere Beatmungsdauer als klare Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie. In einer im letzten Jahr besprochenen britischen Studie wurden als Auschlusskriterien für eine ECMO-Therapie u. a. ein bestehendes Multiorganversagen, eine schwere neurologische Schädigung, erfolgte Reanimation > 15 Minuten und eine Beatmungsdauer > 7 Tagen genannt (96). In dieser Studie lag die Krankenhaussterblichkeit bei 25,8 % (!), allerdings bestand ein Durchschnittsalter von 46 Jahren, eine Immunsuppression oder ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen lag nur in ganz wenigen Einzelfällen vor.

Zudem konnten mehrere Analysen zeigen, dass die Sterblichkeit klar mit der Anzahl der ECMO-Anwendungen pro Jahr assoziiert ist. Insofern ist die große Zahl an Kliniken (> 200), die in Deutschland eine ECMO-Therapie durchführen, problematisch.

Fazit für die Praxis: Der Einsatz der veno-venösen ECMO bleibt bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie eine lebensrettende Option.

Die neue ARDS-Leitlinie der ESICM empfiehlt, dass Patienten mit schwerem ARDS gemäß den Kriterien der EOLIA-Studie (s. o.) mit ECMO behandelt werden sollten, dies in einem ECMO-Zentrum welches definierte organisatorische Standards erfüllt (starke Empfehlung) (70).

Allerdings müssen vor ECMO-Anlage alle sonstigen Therapiemaßnahmen (Bauchlagerung!) ausgeschöpft sein. Kontraindikationen müssen ausgeschlossen und der Patientenwille evaluiert werden.



Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Abb. 15: Überleben von Patienten mit ECMO und COVID-19 in Deutschland in Abhängigkeit vom Alter. Die Regressionsanalyse ergab, dass alle Altersgruppen eine signifikant höhere Sterblichkeit aufwiesen als die Altersgruppe der 18–49-Jährigen ($p < 0,05$). Karagiannidis C et al., Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jul 20 Oct 15;204(8):991-994. (97)

Fazit für die Praxis:

Der Einsatz der veno-venösen ECMO bleibt bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie eine lebensrettende Option und wird in dieser Indikation empfohlen (71).

Allerdings müssen vor ECMO-Anlage alle sonstigen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sein. Kontraindikationen müssen ausgeschlossen und der Patientenwille evaluiert werden.

Komplikationen bei ECMO-Therapie

Eine Übersichtsarbeit und Metaanalyse untersuchte die Gefäßkomplikationen bei ECMO-Therapie (98). Eingeschlossen wurden 47 Studien mit 6.583 Patienten. Bei 29,5 % der Patienten traten vaskuläre Komplikationen auf. 2.347 (38,3 %) vaskuläre Komplikationen traten bei 6.164 Patienten mit VA-ECMO auf und 95 (20,6 %) bei 459 vv-ECMO-Patienten $p < 0,0001$). Der Einsatz einer distalen Perfusionskanüle war assoziiert mit einem geringeren Risiko für eine Beinischämie.

1.4.6.2 Systeme zur extrakorporalen CO_2-Eliminierung ($ECCO_2R$)

m Jahr 2022 wurde ein schöner Übersichtsartikel zu dieser Thematik in *Intensive Care Medicine* publiziert (99). Darin werden u. a. die physiologischen Grundlagen für den Einsatz der extrakorporalen CO_2-Eliminierung, die Evidenz zu Indikationen und Kontraindikationen, Patientenmanagement und Komplikationen erläutert. Ausgeführt wird, dass Systeme zur extrakorporalen CO2-Eliminierung trotz des Mangels an qualitativ hochwertiger Evidenz zunehmend eingesetzt werden, während die mit der Technik verbundenen Komplikationen nach wie vor ein Problem darstellen.

Potenzielle Einsatzgebiete des Verfahrens sind:

- Etablierung einer protektiven oder ultraprotektiven Beatmung im ARDS,
- Verhinderung einer Intubation bei Patienten mit hyperkapnischem Versagen (COPD-Exazerbation),
- Beschleunigung der Beatmungsentwöhnung bei Hyperkapnie.

Fazit für die Praxis: Die Evidenz für den Einsatz von extrakorporalen Verfahren zur CO_2-Eliminierung muss weiterhin als gering bewertet werden. Fakt ist aber, dass durch diese Systeme effektiv CO_2 eliminiert werden kann. Dadurch kann in ausgewählten Fällen bei hyperkapnischem Versagen eine Intubation vermieden, ein schnelleres Weaning erreicht bzw. die Beatmungsaggressivität bei ARDS vermindert werden.

Die neue ARDS-Leitlinie der ESICM gibt dazu folgende Empfehlung ab:

Wir raten von der Verwendung von ECCO2R außerhalb randomisierter kontrollierter Studien für die Behandlung von Patienten mit ARDS ab, um die Sterblichkeit zu reduzieren (70).

1.4.7 Atemwegsmanagement

Die Intubation auf der Intensivstation ist eine häufige Prozedur. Die Inzidenz des schwierigen Atemweges und assoziierte Komplikationen sind signifikant höher als bei einer elektiven Intubation im OP.

Ein aktueller Übersichtsartikel beschreibt sinnvolle Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen bei der Intubation (100). Hier wird die prophylaktische Flüssigkeitsgabe und frühe Vasopressorentherapie empfohlen.

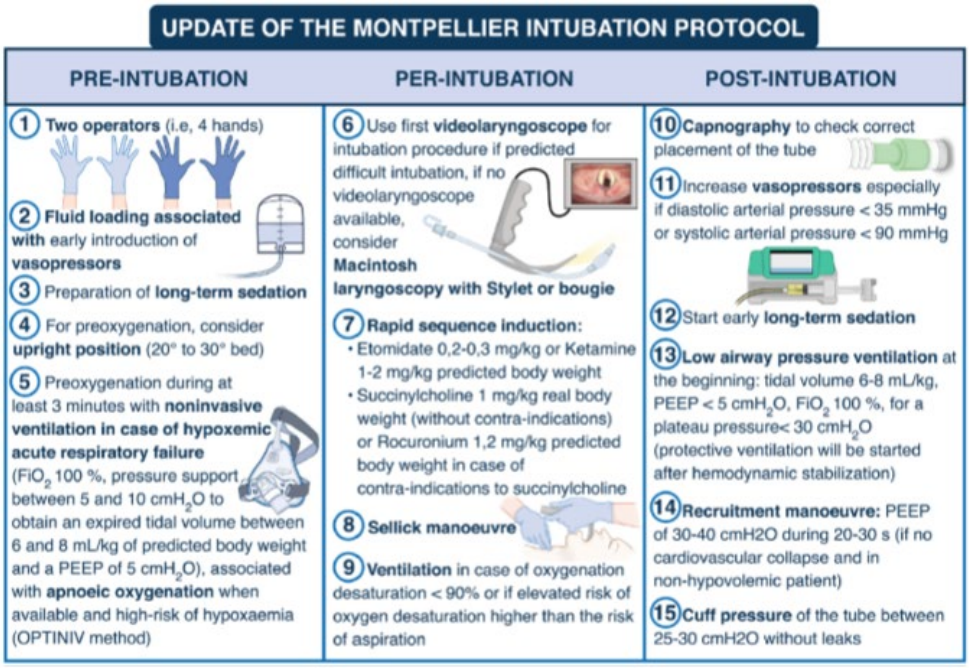


Abb. 16: Sinnvolle Maßnahmen bei der Intubation zur Vermeidung von Komplikationen. De Jong A et al., Intensive Care Med. 2022; 48(10):1287–98. (100)

Videolaryngoskopie im Vergleich zur konventionellen direkten Laryngoskopie

Ob die Videolaryngoskopie im Vergleich zur direkten Laryngoskopie die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Trachealintubation beim ersten Versuch bei schwerkranken Erwachsenen erhöht, ist ungewiss. 2023 wurde im NEJM eine große prospektive, multizentrische, randomisierte Studie dazu publiziert (101). Die Intubationen fanden in der Notaufnahme oder auf Intensivstation statt. Der primäre Endpunkt war die erfolgreiche Intubation beim ersten Versuch. Sekundäre Endpunkte waren schwere Komplikationen während der Intubation, definiert als schwere Hypoxämie, schwere Hypotonie, neuer oder erhöhter Vasopressoreinsatz, Herzstillstand oder Tod. Von den 1.417 Patienten, die in die endgültige Analyse einbezogen wurden, gelang die Intubation beim ersten Versuch bei 600 von 705 Patienten (85,1 %) in der Video-Laryngoskop-Gruppe und bei 504 von 712 Patienten (70,8 %) in der Direkt-Laryngoskop-Gruppe (absoluter Risikounterschied 14,3 Prozentpunkte; 95 %-Konfidenzintervall [CI]

9,9 bis 18,7; p < 0,001). Bezüglich schwerer Komplikationen lag kein Unterschied vor (Videolaryngoskopie Gruppe 21,4 % versus direkte Laryngoskopie 20,9 %, absolute Risikodifferenz 0,5 %; 95 %-Konfidenzintervall -3,9 bis 4,9). Ösophageale Intubationen, Zahnverletzungen und Aspiration unterschieden sich ebenfalls nicht. Daraus folgerten die Autoren, dass bei kritisch kranken Erwachsenen, die sich in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation einer trachealen Intubation unterziehen mussten, die Verwendung eines Videolaryngoskops zu einer höheren Erfolgswahrscheinlichkeit als die Verwendung eines direkten Laryngoskops führt.

Kommentar: Bei kritisch kranken Erwachsenen, die sich in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation einer trachealen Intubation unterziehen mussten, führte in dieser großen Studie die Verwendung eines Videolaryngoskops zu einer höheren Inzidenz einer erfolgreichen Intubation beim ersten Versuch. Ein Schlüsselfaktor, der zu dem deutlichen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen der Verwendung der Videolaryngoskopie und der Verwendung der direkten Laryngoskopie beiträgt, der in dieser Studie beobachtet wurde, aber in früheren Studien nicht zu beobachten war, ist evtl. das Erfahrungsniveau der Ärzte, die die Intubationen durchführen. So waren 90 % der teilnehmenden Ärzte Assistenzärzte, es nahmen fast keine Anästhesisten teil. Die teilnehmenden Ärzte hatten nur eine geringe/mittlere Intubationserfahrung (Median 50 Intubationen, Quartile 25 und 92), die meisten Intubationen davon waren mit Videolaryngoskopen durchgeführt worden, so dass nur eine geringe Vorerfahrung mit der direkten Laryngoskopie vorlag.

Die Studie von Prekker er al. zeigt eindrucksvoll, dass die Videolaryngoskopie in der Hand von eher unerfahrenen Anwendern den Intubationserfolg im ersten Versuch gegenüber der direkten Laryngoskopie verbessern kann.

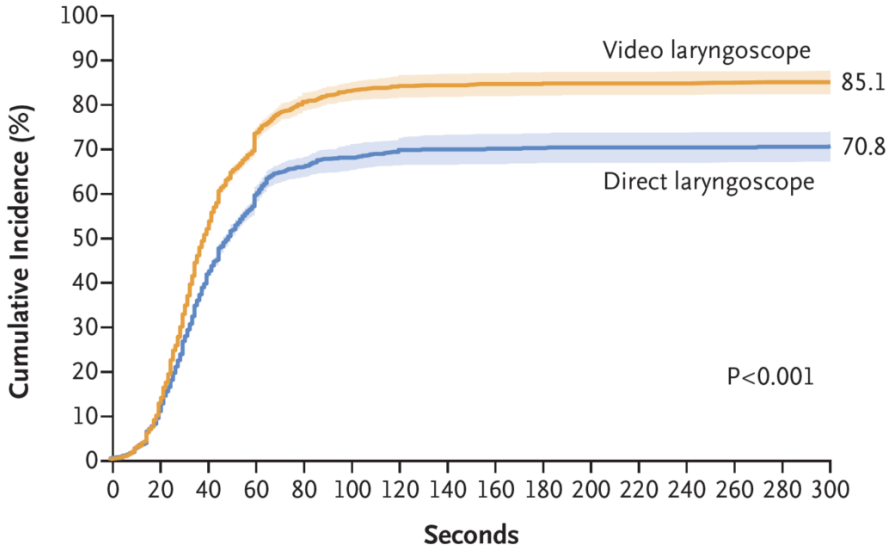


Abb. 17: Videolaryngoskop versus Standardlaryngoskop. Häufigkeit der erfolgreichen Intubation beim ersten Versuch. Prekker ME et al., N Engl J Med. 2023;389(5):418–29. (101)

Fazit für die Praxis zum Atemwegsmanagement:

Komplikationen beim Atemwegsmanagement auf der Intensivstation sind relativ häufig. Intubationsbundles mit zahlreichen Kernelementen (Präoxygenierung, Präsenz von 2 Ärzten, RSI, Kapnographie, Fluid loading, frühe Administration von Vasopressoren) sollten flächendeckend verwendet werden.

Insbesondere die nicht sofort entdeckte ösophageale Fehlintubation führt zu hoher Morbidität und Mortalität. Daher ist eine Kapnometrie/-grafie im Rahmen der Intubation zur Kontrolle der endotrachealen Tubuslage zwingend durchzuführen.

Videolaryngoskope setzen sich immer weiter durch. Bei kritisch kranken Erwachsenen, die sich in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation einer trachealen Intubation unterziehen mussten, führte in einer großen Studie die Verwendung eines Videolaryngoskops zu einer höheren Inzidenz einer erfolgreichen Intubation beim ersten Versuch.

1.5 Sepsis

Vorbemerkung: 2021 erschienen die überarbeiteten „International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021“ der Surviving Sepsis Campaign (102). 2020 wurde die deutsche S3-Leitlinie „Sepsis-Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ veröffentlicht (103). Im weiteren Verlauf dieses Manuskriptes wird sich immer wieder auf diese Leitlinien bezogen.

Bezüglich COVID-19 wird auf die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur Therapie verwiesen (82).

1.5.1 Sepsis-Definition

Dass das Erkennen einer Sepsis in der Praxis schwierig ist, zeigt eine Studie aus Boston. Filbin et al. werteten die Symptome mit denen sich Patienten mit später bestätigtem septischem Schock in der Notaufnahme vorgestellt hatten aus (104). Von 654 Patienten hatten 245 (37 %) nur unspezifische Symptome. Diese Patienten erhielten eine verzögerte Antibiotikatherapie und hatten eine erhöhte Sterblichkeit (34 % vs. 16 %; $p < 0,01$).

FAZIT für die Praxis:

<u>Definition der Sepsis:</u>

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion (definiert als eine akute Veränderung des SOFA-Scores ≥ 2 Punkte) aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort bedingt durch eine Infektion.

<u>Definition des septischen Schocks:</u>

Ein septischer Schock liegt vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1) Vasopressorengabe erforderlich, um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten plus

2) Serum-Laktat > 2 mmol/l trotz adäquater Volumensubstitution

Screening auf Sepsis:

- Zum Screening wird der bisher empfohlene quick-SOFA (qSOFA) nicht mehr als einzelnes Screening-Tool empfohlen (schwache Empfehlung). Konkret werden als weitere Screeninginstrumente auch die SIRS-Kriterien, der National- Early-warning- Score (NEWS) und der Modified-Early-warning-Score (MEWS) genannt.

- Bei Verdacht auf eine Sepsis wird die frühzeitige Messung des Laktatwertes empfohlen.

1.5.2 Inzidenz und Sterblichkeit der Sepsis

In einem deutschen Übersichtsartikel geben Fleischmann-Struzek et al. einen Überblick über die Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit (105). Die IHME-Studie schätzt auf Basis der neuen Sepsisdefinition 279.000 Sepsisfälle pro Jahr in Deutschland (106). Die Kosten für die Behandlung von Patienten mit kodierter Sepsis wurden im Jahr 2013 durch das Bundesversicherungsamt auf durchschnittlich 27.468 € pro Patient geschätzt. Basierend auf diesen Daten lassen sich für die stationäre und ambulante Behandlung von Patienten mit Sepsis jährliche Gesundheitskosten von 7,7 Mrd. € extrapolieren (105).

Die Sterblichkeit in einer prospektiven multizentrischen deutschen Beobachtungsstudie (INSEP-Studie) von Sepsispatienten lag bei 34,3 % auf der Intensivstation und war 5,5-fach höher als bei Nichtsepsispatienten (107). Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 40,4 %. Die Mehrzahl (57,2 %) der zugrundeliegenden Infektionen war im Krankenhaus erworben.

1.5.3 Kausale Therapie

Bei Erwachsenen mit Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock wird eine kontinuierliche Neubewertung und Suche nach alternativen Diagnosen empfohlen. Die Anzeichen und Symptome der Sepsis sind unspezifisch. Es gibt keinen „Goldstandard"-Test für die Diagnose einer Sepsis. Notwendig und hilfreich ist es, einen Patienten mit Verdacht auf Sepsis engmaschig zu beobachten und zu untersuchen. Die empirische antimikrobielle Behandlung ist abzusetzen, wenn eine alternative Krankheitsursache nachgewiesen oder stark vermutet wird.

Die deutschen Leitlinien empfehlen, bei Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock vor Beginn der antimikrobiellen Therapie geeignete Materialien für die mikrobiologische Diagnostik aus allen Lokalisationen abzunehmen, die als potenzieller Fokus in Frage kommen, soweit dadurch keine wesentliche Verzögerung in Bezug auf den Beginn der antimikrobiellen Therapie resultiert (103). In diesem Sinne geeignete Probenmaterialien sind zum Beispiel Blutkulturen, Liquor, Urin, Wund- und Atemwegssekrete und andere Körperflüssigkeiten.

In jedem Fall sind mindestens 2 Blutkulturen (jeweils aerobes und anaerobes Pärchen) vor der antibiotischen Therapie abzunehmen.

1.5.3.1 Antimikrobielle Therapie

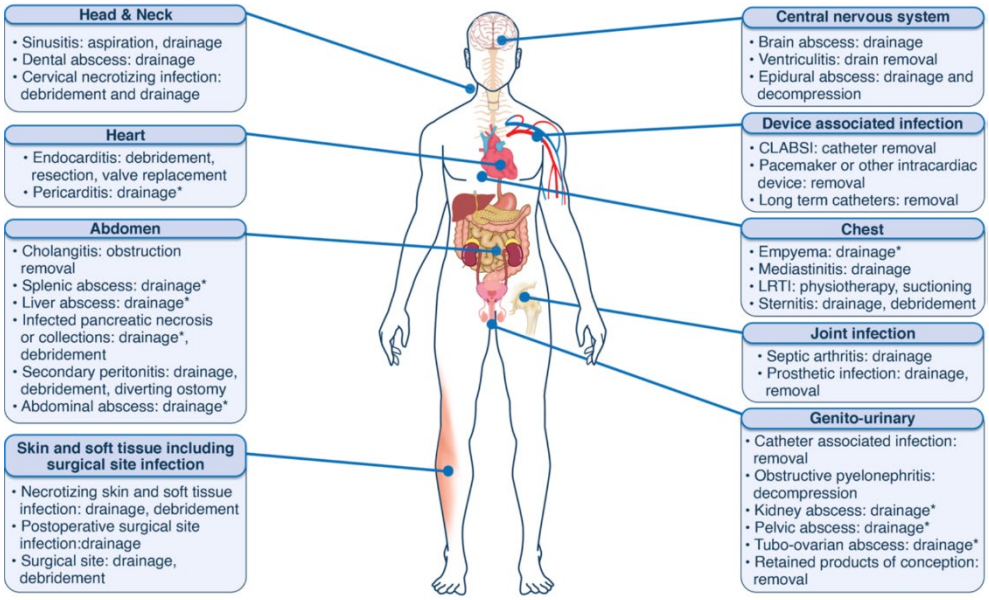
Laut der aktualisierten Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign wird die Gabe von Antiinfektiva bei möglichem septischem Schock oder einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Sepsis innerhalb von 1 Stunde nach Erkennung empfohlen (starke Empfehlung) (102).

Bei möglicher Sepsis ohne Schock wird eine rasche und zeitlimitierte Diagnostik empfohlen, um beim Vorliegen einer Sepsis innerhalb von 3 h nach der Diagnosestellung die antimikrobielle Therapie zu beginnen (schwache Empfehlung).

1.5.3.2 Fokussanierung

Parallel zu einer adäquaten antibiotischen Therapie sollte ein infektiöser Fokus, sobald diagnostiziert, nach Möglichkeit invasiv (interventionell-radiologisch bzw. operativ) mit kurativem Ansatz saniert werden, mit den Zielen, „die Quelle der Infektion zu eliminieren, Kontamination einzudämmen und die normale Anatomie und Funktion wiederherzustellen“. Dies umfasst spezifisch die Abszess-Drainage, das Débridement von infiziertem, nekrotischem Gewebe, die Entfernung von infiziertem Fremdmaterial und die definitive Korrektur von pathologischen anatomischen Veränderungen, die eine dauerhafte mikrobielle Kontamination verursachen. Auch in den SSC-Leitlinien wird dazu geraten, eine Fokussanierung schnellstmöglich durchzuführen. Bezüglich der einzusetzenden Methoden wird darauf hingewiesen, dass die Herangehensweise gewählt werden sollte, die bei gleichzeitig geringster Invasivität maximal effektiv ist. Wichtig ist zu wissen, dass die Lunge gefolgt vom Abdomen der häufigste Fokus einer Sepsis ist (107,108). Intravaskuläre Katheter (zentrale Venenkatheter, Portsysteme etc.), die unter Verdacht stehen, die Quelle der Infektion zu sein, sollten schnellstmöglich entfernt werden.

In einem aktuellen Übersichtsartikel plädieren die Autoren dafür, dass die Fokuskontrolle bei jedem Patienten mit Sepsis oder septischem Schock erwogen werden sollte (Abbildung) (109).



Besonders wichtige Arbeiten sind im Text und im Literaturverzeichnis **fett** gedruckt.

Abb. 18: Ursachen für eine Sepsis und Optionen der Fokuskontrolle (*Minimalinvasiver Ansatz bevorzugt). De Waele JJ et al. Intensive Care Med. 2022; 48(12):1799-1802. (109)

1.5.4 Maßnahmen in der ersten Stunde bei Sepsis

Sogenannte „Sepsis-Bündel“ (*Sepsis bundles*) waren ein zentrales Element der *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) seit dem ersten Erscheinen im Jahr 2004. Zuletzt wurde 2018 ein „1-Stunden-Bündel“ vorgestellt (110). Die wichtige Beziehung zwischen Bündel und Überleben wurde in der Publikation von Seymour et al. bestätigt (111). Dabei war der schnellere Abschluss des 3-Stunden-Bündel bei schwerer Sepsis und septischem Schock assoziiert mit einer geringeren Hospitalsterblichkeit. Daher wurden das bisherige 3-Stunden- und das 6-Stunden-Bündel kombiniert zu einem „1-Stunden-Bündel“. Dies geschah mit der Intention, dass die notwendigen Maßnahmen umgehend erfolgen und die Sepsis als medizinischer Notfall wahrgenommen wird.

Die *Surviving-Sepsis-Campaign* empfiehlt zusammenfassend folgendes Vorgehen in der ersten Stunde nach Präsentation des Patienten:

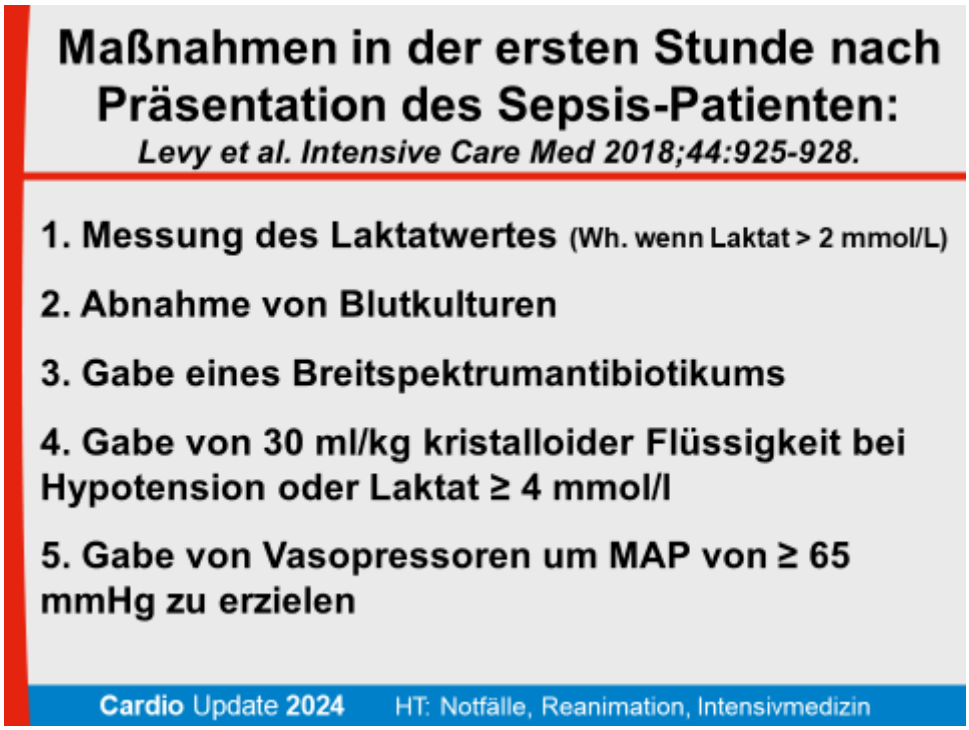


Abb. 19: Maßnahmen in der ersten Stunde nach Präsentation des Sepsis-Patienten. Levy MM et al., Intensive Care Med. 2018; 44:925-928. (110)

Kommentar: Es ist wichtig, dass die relevanten Maßnahmen bei Sepsis schnell erfolgen. Insofern ist das „1-Stunden-Bündel“ der SSC von großer Relevanz. Selbstverständlich müssen aber die Maßnahmen, insbesondere die Flüssigkeits- und Antibiotikagabe laufend überprüft werden. Sollte sich die Diagnose Sepsis nicht bestätigen, so ist ein Richtungswechsel erforderlich.

Die WHO hat 2017 in einer Sepsisresolution gefordert, in allen Mitgliedsstaaten nationale Maßnahmen zu initiieren, die zur Vermeidung von Sepsis, zur Verbesserung ihrer Früherkennung und Diagnose und zur besseren Behandlung

von Sepsispatienten führen können. In Deutschland hat aktuell der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) mit der Entwicklung eines Qualitätssicherungsverfahrens zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Sepsis beauftragt. Weitere Informationen dazu finden sich unter: https://iqtig.org/qs-verfahren/qs-sepsis/ (letztes Abrufdatum: 06.02.2024).

Unklar bleibt wie viele Menschenleben trotz optimaler Therapie gerettet werden könnten, in einer US-Kohortenstudie wurde einer von acht Sepsis-assoziierten Todesfällen als potenziell vermeidbar eingestuft (112).

1.5.5 Procalcitonin

In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden die Stärken und Schwächen der verfügbaren pathogenspezifischen (Influenza-Ag, Legionella-Ag, etc.) und auf den Wirt reagierenden Biomarker (PCT, CRP) dargestellt (113). Serienbestimmungen sind aussagekräftiger als ein einzelner Wert. Biomarker sollten nie als Einzeltest verwendet werden, sondern immer in Verbindung mit einer gründlichen klinischen Bewertung und umfassenden Kenntnis der Biologie, der Interferenzen, der Stärken und Grenzen der Biomarker und Grenzen.

In der Sepsisleitlinie der Surviving-Sepsis-Campaign wurde kein Biomarker für die Diagnosestellung der Sepsis bzw. der einer Sepsis zugrunde liegenden Infektion integriert. Dies gilt auch für den Entzündungsparameter Procalcitonin. Bei Verdacht auf Sepsis oder septischen Schock, wird von der Verwendung von Procalcitonin als Entscheidungskriterium, ob eine antimikrobielle Behandlung begonnen werden soll, abgeraten. Beim septischen Schock reduziert die sofortige antibiotische Therapie zwar die Sepsis-bedingte Sterblichkeit, Antibiotika werden aber oft zu lange gegeben. Laut den Surviving-Sepsis-Guidelines wird das Procalcitonin als Hilfestellung, neben der klinischen Beurteilung, zum Absetzen der antimikrobiellen Therapie empfohlen.

1.5.6 Hämodynamische Stabilisierung

1.5.6.1 Zielparameter

Noch immer ist der septische Schock mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert und in den letzten Jahren hat es nur wenige Fortschritte diesbezüglich gegeben. Eine rechtzeitige und wirksame Flüssigkeitsgabe ist entscheidend für die Stabilisierung der durch die Sepsis verursachten Gewebehypoperfusion. Die meisten Patienten benötigen eine fortgesetzte Flüssigkeitszufuhr nach der ersten Phase. Diese Verabreichung muss gegen den Schaden durch eine Flüssigkeitsüberladung abgewogen werden. Flüssigkeitsüberladung kann mit verlängerter Beatmung, Fortschreiten einer akuten Nierenschädigung (AKI) und einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen. Daher sollte die weitere Flüssigkeitsgabe von einer sorgfältigen Beurteilung des intravaskulären Volumenstatus und der Organperfusion geleitet werden.

Die neuen SSC-Leitlinien empfehlen:

1. Gabe von mindestens 30 ml/kg kristalloider Flüssigkeit in den ersten 3 Stunden bei Sepsis-induzierter Hypoperfusion.

2. Zur Steuerung der weiteren Flüssigkeitstherapie wird empfohlen, dynamische Messverfahren (im Vergleich zu klinischer Untersuchung oder statischen Parametern alleine) zur Beurteilung des Volumenstatus zu benutzen. Genannt werden passives *leg raising*, Schlagvolumenvariation (SVV), Pulsdruckvariation (PPV) und die Echokardiographie.

3. Steuerung der Flüssigkeitstherapie mit dem Ziel, erhöhte Laktatwerte zu senken.

4. Neu ist die Empfehlung die Rekapillarisierungszeit („capillary refill time“) zur Beurteilung der Gewebeperfusion heranzuziehen.

Auch an dieser Stelle wird in den neuen SCC-Leitlinien erneut auf die Relevanz der Laktatmessung hingewiesen. Es gibt bei Sepsis eine klare Korrelation eines Anstieges der Laktatwerte mit zunehmender Sterblichkeit. Dem Laktat kommt bei der Identifikation der Patienten mit Sepsis eine zentrale Rolle zu, das gleiche gilt für die Therapiesteuerung. Bei einem Serum-Laktatwert > 10 mmol/l beträgt die Sterblichkeit 78,2 %, bei Patienten mit fehlender Laktat-Clearance steigt die Sterblichkeit noch weiter an (114). Prinzipiell sollte daher sichergestellt sein, dass in Notaufnahmen und auf Intensivstationen jederzeit eine Laktatmessung durchgeführt werden kann.

1.5.6.2 Volumentherapie

FAZIT für die Praxis:

Geschwindigkeit des Volumenersatzes:

Die optimale Volumentherapie in der frühen Phase der Sepsis und des septischen Schocks wird nach wie vor kontrovers diskutiert (115). Eine frühe und adäquate Volumengabe erscheint prinzipiell sinnvoll bei septischem Schock, da zu wenig Flüssigkeit zu einer verlängerten Schockdauer und zu Organischämien führen kann. Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass eine sehr große Flüssigkeitszufuhr bei Patienten mit septischem Schock mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert ist. Die aktuellen Leitlinien empfehlen 30 ml/kg KG kristalloider Lösung innerhalb von 3 Stunden nach Triagierung (z. B. 2.100 ml bei einem 70 kg schweren Patienten).

Art des Volumenersatzes:

- Zur Flüssigkeitstherapie werden balancierte Kristalloidlösungen anstelle von physiologischer Kochsalzlösung empfohlen.

- Der Einsatz von Albumin kann laut den Leitlinien in Addition zu Kristalloiden erwogen werden, wenn große Mengen an Kristalloiden bereits verabreicht wurden (schwache Empfehlung).

- Gelatine wird nicht mehr empfohlen. Hydroxyethylstärke wird ebenfalls nicht empfohlen und bleibt in der Sepsis entsprechend der Zulassungsbeschränkung sowieso obsolet.

1.5.6.3 Vasopressoren

Empfehlungen der „International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021“ Surviving-Sepsis-Campaign sind (102):

- Zielwert ist im septischen Schock ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von 65 mmHg (starke Empfehlung).
- Noradrenalin ist der Vasopressor der ersten Wahl im septischen Schock (starke Empfehlung).
- Zusätzliche Gabe von Vasopressin, wenn unter Noradrenalin nicht ausreichende mittlere arterielle Blutdruckwerte erreicht werden (schwache Empfehlung).
- Zusätzliche Gabe von Adrenalin, wenn unter Noradrenalin und Vasopressin nicht ausreichende mittlere arterielle Blutdruckwerte erreicht werden (schwache Empfehlung).
- Bei kardialer Dysfunktion mit persistierender Hypoperfusion wird entweder die Gabe von Dobutamin zusätzlich zu Norepinephrin empfohlen oder die alleinige Verwendung von Epinephrin (schwache Empfehlung).
- Nicht empfohlen werden die Gabe von Terlipressin und Levosimendangabe, auch nicht bei kardialer Dysfunktion.

Grundsätzlich wird bei septischem Schock eine invasive Überwachung des arteriellen Blutdrucks empfohlen. **Neu ist die Empfehlung, dass die Therapie mit Vasopressoren auch über einen peripheren Zugang begonnen werden kann, um den Zielblutdruck zu erreichen.** Die adäquate Therapie sollte nicht durch das Legen eines ZVK verzögert werden.

FAZIT für die Praxis:

Zielblutdruck/Hypotension:

Neuere Studiendaten zeigen, dass eine prolongierte Hypotension bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock zu mehr Komplikationen und zu erhöhter Sterblichkeit führt. Eine Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks unter 65 mmHg muss daher unbedingt vermieden werden, dafür ist ein engmaschiges Monitoring notwendig.

Beginn der Vasopressorentherapie:

Das neue 1-Stunden-Bündel der Surviving-Sepsis-Campaign empfiehlt eine Vasopressorentherapie innerhalb der ersten Stunde, wenn der Ziel-Blutdruck (MAP 65 mmHg) durch Flüssigkeitsgabe nicht erreicht werden kann. Diesbezüglich zeigen mehrere Studien positive Endpunkte, bei frühem Beginn einer Noradrenalintherapie. Neu ist die Empfehlung, dass die Therapie mit Vasopressoren auch über einen peripheren Zugang begonnen werden kann, um den Zielblutdruck zu erreichen.

Welcher Vasopressor?

Noradrenalin bleibt der Vasopressor der ersten Wahl.

Die neue SSC-Leitlinie empfiehlt die zusätzliche Gabe von Vasopressin (und nachfolgend sogar Adrenalin), wenn unter Noradrenalin nicht ausreichende mittlere arterielle Blutdruckwerte erreicht werden (schwache Empfehlung).

Bei kardialer Dysfunktion mit persistierender Hypoperfusion wird entweder die Gabe von Dobutamin zusätzlich zu Norepinephrin empfohlen oder die alleinige Verwendung von Epinephrin (schwache Empfehlung).

Nicht empfohlen werden die Gabe von Terlipressin und Levosimendan.

1.5.7 Adjunktive Therapie

1.5.7.1 Kortikosteroide/Hydrocortison

Dem Stellenwert von Steroiden wird in den neuen Leitlinien ein höherer Stellenwert zugestanden. Kortikosteroide werden nun bereits bei septischem Schock und anhaltender Vasopressoren-Therapie empfohlen (102). Vorher wurde eine Gabe nur bei therapierefraktärem septischem Schock empfohlen. Empfohlen wird weiterhin Hydrocortison i.v. in einer Dosis von 200 mg/d (50 mg 4x/d oder als Dauerinfusion). Neu ist die Vorgabe einer Schwellendosis von Noradrenalin ≥ 0,25 µg/kgKG/min über mindestens 4 Stunden, um die Therapie zu beginnen.

1.5.7.2 Vitamine, Immunglobuline, Blutreinigungsverfahren, Plasmaaustausch

Vitamine

Im Jahr 2022 wurde im NEJM die internationale (Kanada, Frankreich, Neuseeland) randomisierte, placebokontrollierte LOVIT-Studie publiziert (116). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Sepsis, die eine Vasopressorentherapie auf der Intensivstation erhielten. Verabreicht wurde entweder Vitamin C (50 mg/kg) oder Placebo alle 6 Stunden (maximal bis Stunde 96). Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Tod oder persistierender Organdysfunktion an Tag 28. 872 Patienten wurden randomisiert (435 zu Vitamin C und 437 zu Placebo). Dieser primäre Endpunkt der Studie trat in der Vitamin-C-Gruppe bei 191 von 429 Patienten (44,5 %) auf gegenüber 167 von 434 Patienten (38,5 %) in der Kontrollgruppe. Damit kam es in den ersten 28 Tagen sogar häufiger zum Tod des Patienten oder zu persistierenden Organstörungen unter Vitamin-C-Therapie. Ein Grund für die nachteilige Wirkung der hochdosierten Vitamin-C-Behandlung konnte nicht klar herausgearbeitet werden, einzige Auffälligkeit war ein tendenzieller Anstieg der Hypoglykämien (6,1 % versus 5,1 %) und eine anaphylaktische Reaktion in der Vitamin-C-Gruppe.

Kommentar: In dieser großen randomisierten Studie hatten erwachsene Patienten mit Sepsis und Vasopressorentherapie sogar ein höheres Risiko zu versterben, wenn sie mit Vitamin C behandelt wurden. Insofern gibt es weiterhin keine Indikation für eine Gabe von Vitamin C bei Sepsis und septischem Schock. Die Studie zu dieser Thematik belegt erneut, wie wichtig große randomisierte Studien mit Placebokontrolle sind. Kleinere randomisierte Studien und auch Metaanalysen müssen immer mit Vorsicht betrachtet werden.

Immunglobuline, Blutreinigungsverfahren, Plasmaaustausch

Auch diese adjunktiven Verfahren werden momentan in den aktuellen Leitlinien bei Sepsis nicht empfohlen. In der letzten Zeit wurden mehrere Studien zum Einsatz von Zytokinfiltern bei Sepsis und COVID-19 publiziert. Klare positive Effekte auf klinisch relevante Outcome-Parameter zeigten sich nicht. Laut Surviving-Sepsis-Campaign liegt für die Anwendung von Blutreinigungs-techniken oder Zytokinfiltern bei Sepsis keine ausreichende Evidenz vor, von der Anwendung der Hämoperfusion mit Polymyxin B wird explizit abgeraten (102). Insofern sollten diese Verfahren aufgrund der aktuellen Datenlage nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden. Zurzeit wird in Deutschland die multizentrische, randomisierte kontrollierte PROCYSS-Studie (NCT04963920) zum Einsatz eines Zytokin-Filters bei refraktärem septischem Schock durchgeführt.

1.6 Literatur

1. Fischer MW, J; Gräsner, J-T; Seewald, S; Brenner, S; Bein, B; Ristau, P; Bohn, A: . Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters. Anästh Intensivmed 2023;64

2. Risse J, Fischer M, Meggiolaro KM, et al. Effect of video laryngoscopy for non-trauma out-of-hospital cardiac arrest on clinical outcome: A registry-based analysis. Resuscitation. 2023;185:109688. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109688

3. Hubar I, Fischer M, Monaco T, Gräsner JT, Westenfeld R, Bernhard M. Development of the epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest using data from the German Resuscitation Register over a 15-year period (EpiCPR study). Resuscitation. 2023;182:109648. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.11.014

4. Nishiyama C, Kiguchi T, Okubo M, et al. Three-year trends in out-of-hospital cardiac arrest across the world: Second report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Resuscitation. 2023;186:109757. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109757

5. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation. 2021;161:1-60. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.003

6. Perkins GD, Gräsner JT, Semeraro F, et al. [Executive summary]. Notf Rett Med. 2021:1-72. doi:10.1007/s10049-021-00883-z

7. Bemtgen X, Wengenmayer T. [Out-of-hospital resuscitation: where are we today?]. Dtsch Med Wochenschr. 2023;148(14):921-33. doi:10.1055/a-1936-5819

8. Hindborg M. Yonis H, Gnesin F, Soerensen KK, Torp-Pedersen C. Bystander defibrillation increases 30-day survival even with short emergency medical service response time. European Heart Journal (2023) 44 (Suppl 2).

9. Cheskes S, Verbeek PR, Drennan IR, et al. Defibrillation Strategies for Refractory Ventricular Fibrillation. N Engl J Med. 2022;387(21):1947-56. doi:10.1056/NEJMoa2207304

10. Vallentin MF, Granfeldt A, Meilandt C, et al. Effect of Intravenous or Intraosseous Calcium vs Saline on Return of Spontaneous Circulation in Adults With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;326(22):2268-76. doi:10.1001/jama.2021.20929

11. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. The New England journal of medicine. 2018;379(8):711-21. doi:10.1056/NEJMoa1806842

12. Andersen LW, Isbye D, Kjærgaard J, et al. Effect of Vasopressin and Methylprednisolone vs Placebo on Return of Spontaneous Circulation in Patients With In-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;326(16):1586-94. doi:10.1001/jama.2021.16628

13. Yan W, Dong W, Song X, Zhou W, Chen Z. Therapeutic effects of vasopressin on cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023;13(4):e065061. doi:10.1136/bmjopen-2022-065061

14. Fernando SM, Mathew R, Sadeghirad B, et al. Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Network Meta-analysis and Subgroup Analyses of Shockable and Nonshockable Rhythms. Chest. 2023;164(2):381-93. doi:10.1016/j.chest.2023.01.033

15. Wnent J, Tjelmeland I, Lefering R, et al. To ventilate or not to ventilate during bystander CPR - A EuReCa TWO analysis. Resuscitation. 2021;166:101-9. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.06.006

16. Idris AH, Aramendi Ecenarro E, Leroux B, et al. Bag-Valve-Mask Ventilation and Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter Study. Circulation. 2023;148(23):1847-56. doi:10.1161/circulationaha.123.065561

17. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2020;396(10265):1807-16. doi:10.1016/s0140-6736(20)32338-2

18. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2022;327(8):737-47. doi:10.1001/jama.2022.1025

19. Suverein MM, Delnoij TSR, Lorusso R, et al. Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2023;388(4):299-309. doi:10.1056/NEJMoa2204511

20. Low CJW, Ramanathan K, Ling RR, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with cardiac arrest: a comparative meta-analysis and trial sequential analysis. Lancet Respir Med. 2023. doi:10.1016/s2213-2600(23)00137-6

21. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C, et al. [Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR): Consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2018;113(6):478-86. doi:10.1007/s00063-018-0452-8

22. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. The New England journal of medicine. 2019;380(15):1397-407. doi:10.1056/NEJMoa1816897

23. Kern KB, Radsel P, Jentzer JC, et al. Randomized Pilot Clinical Trial of Early Coronary Angiography Versus No Early Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: The PEARL Study. Circulation. 2020;142(21):2002-12. doi:10.1161/circulationaha.120.049569

24. Desch S, Freund A, Akin I, et al. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. The New England journal of medicine. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2101909

25. Hauw-Berlemont C, Lamhaut L, Diehl JL, et al. Emergency vs Delayed Coronary Angiogram in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Results of the Randomized, Multicentric EMERGE Trial. JAMA Cardiol. 2022;7(7):700-7. doi:10.1001/jamacardio.2022.1416

26. Al Lawati K, Forestell B, Binbraik Y, et al. Early Versus Delayed Coronary Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Crit Care Explor. 2023;5(3):e0874. doi:10.1097/cce.0000000000000874

27. Baldi E, Schnaubelt S, Caputo ML, et al. Association of Timing of Electrocardiogram Acquisition After Return of Spontaneous Circulation With Coronary Angiography Findings in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2032875. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.32875

28. Gentile FR, Baldi E, Klersy C, et al. Association Between Postresuscitation 12-Lead ECG Features and Early Mortality After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Post Hoc Subanalysis of the PEACE Study. J Am Heart Assoc. 2023;12(10):e027923. doi:10.1161/jaha.122.027923

29. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. Resuscitation. 2021;161:220-69. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.012

30. Legriel S, Bougouin W, Chocron R, et al. Early in-hospital management of cardiac arrest from neurological cause: Diagnostic pitfalls and treatment issues. Resuscitation. 2018;132:147-55. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.08.004

31. Lee KY, So WZ, Ho JSY, et al. Prevalence of intracranial hemorrhage amongst patients presenting with out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2022;176:136-49. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.05.001

32. Branch KRH, Gatewood MO, Kudenchuk PJ, et al. Diagnostic yield, safety, and outcomes of Head-to-pelvis sudden death CT imaging in post arrest care: The CT FIRST cohort study. Resuscitation. 2023;188:109785. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109785

33. Branch KR, Nguyen ML, Kudenchuk PJ, Johnson NJ. Head-to-pelvis CT imaging after sudden cardiac arrest: Current status and future directions. Resuscitation. 2023;191:109916. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109916

34. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2022;387(16):1456-66. doi:10.1056/NEJMoa2208687

35. Niemelä V, Siddiqui F, Ameloot K, et al. Higher versus lower blood pressure targets after cardiac arrest: Systematic review with individual patient data meta-analysis. Resuscitation. 2023;189:109862. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109862

36. Eastwood G, Nichol AD, Hodgson C, et al. Mild Hypercapnia or Normocapnia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2023;389(1):45-57. doi:10.1056/NEJMoa2214552

37. Bernard SA, Bray JE, Smith K, et al. Effect of Lower vs Higher Oxygen Saturation Targets on Survival to Hospital Discharge Among Patients Resuscitated After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The EXACT Randomized Clinical Trial. Jama. 2022;328(18):1818-26. doi:10.1001/jama.2022.17701

38. Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2022;387(16):1467-76. doi:10.1056/NEJMoa2208686

39. Deutscher Rat für Wiederbelebung – German Resuscitation Council (GRC). Reanimationsleitlinien 2021. https://www.grc-org.de/wissenschaft/leitlinien.

40. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. The New England journal of medicine. 2002;346(8):557-63. doi:10.1056/NEJMoa003289

41. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. The New England journal of medicine. 2002;346(8):549-56. doi:10.1056/NEJMoa012689

42. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. The New England journal of medicine. 2013;369(23):2197-206. doi:10.1056/NEJMoa1310519

43. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. The New England journal of medicine. 2019;381(24):2327-37. doi:10.1056/NEJMoa1906661

44. Fischer M, Kluge S. [Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2020. doi:10.1007/s00063-019-00646-2

45. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. The New England journal of medicine. 2021;384(24):2283-94. doi:10.1056/NEJMoa2100591

46. Wolfrum S, Roedl K, Hanebutte A, et al. Temperature Control After In-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. Circulation. 2022;146(18):1357-66. doi:10.1161/circulationaha.122.060106

47. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. Intensive Care Med. 2022;48(3):261-9. doi:10.1007/s00134-022-06620-5

48. Roedl K, Wolfrum S, Michels G, et al. Temperature control in adults after cardiac arrest: a survey of current clinical practice in Germany. Crit Care. 2023;27(1):35. doi:10.1186/s13054-023-04319-7

49. Arrich J, Schütz N, Oppenauer J, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiac arrest. Cochrane Database Syst Rev. 2023;5(5):Cd004128. doi:10.1002/14651858.CD004128.pub5

50. Granfeldt A, Holmberg MJ, Nolan JP, Soar J, Andersen LW. Temperature control after adult cardiac arrest: An updated systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2023;191:109928. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109928

51. Hassager C, Schmidt H, Møller JE, et al. Duration of Device-Based Fever Prevention after Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2023;388(10):888-97. doi:10.1056/NEJMoa2212528

52. Ramadanov N, Arrich J, Klein R, Herkner H, Behringer W. Intravascular Versus Surface Cooling in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest: A Systematic Review and Network Meta-Analysis With Focus on Temperature Feedback. Crit Care Med. 2022;50(6):999-1009. doi:10.1097/ccm.0000000000005463

53. S1-Leitlinie Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) im Erwachsenenalter. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-119.html. 2018.

54. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. Intensive care medicine. 2021;47(12):1393-414. doi:10.1007/s00134-021-06548-2

55. Böttiger BW, Becker LB, Kern KB, et al. BIG FIVE strategies for survival following out-of-hospital cardiac arrest. Eur J Anaesthesiol. 2020;37(11):955-8. doi:10.1097/eja.0000000000001247

56. Rott N, Dirks B, Böttiger BW. [The German translation of the new 2021 resuscitation guidelines-the BIG FIVE survival strategies gain significantly in importance]. Notf Rett Med. 2021:1-2. doi:10.1007/s10049-021-00882-0

57. Ganter J, Damjanovic D, Trummer G, et al. [Implementation of a smartphone-based first-responder alerting system]. Notf Rett Med. 2021:1-9. doi:10.1007/s10049-020-00835-z

58. Wingen S, Rott N, Schittko N, et al. Implementierungsstand der Telefonreanimation durch Rettungsleitstellen in Deutschland. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 55-6; DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0087. 2022.

59. May TL, Lary CW, Riker RR, et al. Variability in functional outcome and treatment practices by treatment center after out-of-hospital cardiac arrest: analysis of International Cardiac Arrest Registry. Intensive care medicine. 2019;45(5):637-46. doi:10.1007/s00134-019-05580-7

60. Deutsch-österreichische S3 Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“. https://www.awmf.org. 2019(28.02.2019).

61. Bougouin W, Slimani K, Renaudier M, et al. Epinephrine versus norepinephrine in cardiac arrest patients with post-resuscitation shock. Intensive care medicine. 2022. doi:10.1007/s00134-021-06608-7

62. S3-Leitlinie: Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS/ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen. 20.08.2020. www.awmf.de.

63. Tigges E, Michels G, Preusch MR, Wengenmayer T, Staudacher DL. [Extracorporeal life support (ECLS)-update 2023]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2024. doi:10.1007/s00063-023-01103-x

64. Thiele H, Zeymer U, Akin I, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2023;389(14):1286-97. doi:10.1056/NEJMoa2307227

65. Zeymer U, Freund A, Hochadel M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2023;402(10410):1338-46. doi:10.1016/s0140-6736(23)01607-0

66. Fernando SM, MacLaren G, Barbaro RP, et al. Age and associated outcomes among patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation-analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. Intensive Care Med. 2023;49(12):1456-66. doi:10.1007/s00134-023-07199-1

67. Söffker G, Janssens U, Kluge S. [Ten key messages of the S2k guideline on diagnostics and therapy of venous thrombosis and pulmonary embolism]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2023;118(5):362-5. doi:10.1007/s00063-023-01018-7

68. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie 2023. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002.

69. Rivers J, Pilcher D, Kim J, Bartos JA, Burrell A. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of massive pulmonary embolism. An analysis of the ELSO database. Resuscitation. 2023;191:109940. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109940

70. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. 2023;49(7):727-59. doi:10.1007/s00134-023-07050-7

71. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. https://www.awmf.org. 2017(04.12.2017).

72. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 12.09.2022. AWMF-Register-Nr. 113/001. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html.

73. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. Lancet. 2022. doi:10.1016/s0140-6736(22)01485-4

74. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med. 2023. doi:10.1056/NEJMoa2215145

75. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2023. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS

76. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. Jama. 2012;307(23):2526-33. doi:1160659 [pii];10.1001/jama.2012.5669 [doi]

77. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. Jama. 2016;315(8):788-800. doi:2492877 [pii];10.1001/jama.2016.0291 [doi]

78. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, et al. [German S3 Guideline - Oxygen Therapy in the Acute Care of Adult Patients]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2021. doi:10.1055/a-1554-2625

79. Aswanetmanee P, Limsuwat C, Maneechotesuwan K, Wongsurakiat P. Noninvasive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2023;13(1):8283. doi:10.1038/s41598-023-35323-0

80. Wachs C, Grensemann J, Kluge S. High-Flow-Sauerstofftherapie – Schritt für Schritt. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2020;145(10):693-7. doi:10.1055/a-0948-8505

81. Cao W, He N, Luo Y, Zhang Z. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxic respiratory failure: a systematic review based on eight high-quality randomized controlled trials. BMC Infect Dis. 2023;23(1):415. doi:10.1186/s12879-023-08393-8

82. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin. Living Guideline S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. 31.01.2024. www.awmf.de.

83. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine. 2000;342(18):1301-8. doi:10.1056/nejm200005043421801

84. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 2013;368(23):2159-68. doi:10.1056/NEJMoa1214103 [doi]

85. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine. 2021;47(5):521-37. doi:10.1007/s00134-021-06394-2

86. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England). 2019;23(1):99. doi:10.1186/s13054-019-2395-8

87. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review. Jama. 2019;322(6):557-68. doi:10.1001/jama.2019.9302

88. Nunez JI, Gosling AF, O'Gara B, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. Intensive Care Med. 2022;48(2):213-24. doi:10.1007/s00134-021-06593-x

89. Seeliger B, Doebler M, Hofmaenner DA, et al. Intracranial Hemorrhages on Extracorporeal Membrane Oxygenation: Differences Between COVID-19 and Other Viral Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2022;50(6):e526-e38. doi:10.1097/ccm.0000000000005441

90. Pantel T, Roedl K, Jarczak D, et al. Association of COVID-19 with Intracranial Hemorrhage during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: A 10-Year Retrospective Observational Study. J Clin Med. 2021;11(1). doi:10.3390/jcm11010028

91. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. The New England journal of medicine. 2018;378(21):1965-75. doi:10.1056/NEJMoa1800385

92. Schmidt M, Hajage D, Landoll M, et al. Comparative outcomes of extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 delivered in experienced European centres during successive SARS-CoV-2 variant outbreaks (ECMO-SURGES): an international, multicentre, retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2023;11(2):163-75. doi:10.1016/s2213-2600(22)00438-6

93. Tran A, Fernando SM, Rochwerg B, et al. Prognostic factors associated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2023;11(3):235-44. doi:10.1016/s2213-2600(22)00296-x

94. Herrmann J, Lotz C, Karagiannidis C, et al. Key characteristics impacting survival of COVID-19 extracorporeal membrane oxygenation. Critical care (London, England). 2022;26(1):190. doi:10.1186/s13054-022-04053-6

95. Friedrichson B, Kloka JA, Neef V, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: A nationwide cohort analysis of 4279 runs from Germany. Eur J Anaesthesiol. 2022;39(5):445-51. doi:10.1097/eja.0000000000001670

96. Whebell S, Zhang J, Lewis R, et al. Survival benefit of extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19: a multi-centre-matched cohort study. Intensive Care Med. 2022;48(4):467-78. doi:10.1007/s00134-022-06645-w

97. Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, et al. High In-Hospital Mortality in COVID Patients Receiving ECMO in Germany - A Critical Analysis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2021. doi:10.1164/rccm.202105-1145LE

98. Jia D, Yang IX, Ling RR, et al. Vascular Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. Critical care medicine. 2020;48(12):e1269-e77. doi:10.1097/ccm.0000000000004688

99. Combes A, Brodie D, Aissaoui N, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute respiratory failure: a review of potential indications, clinical practice and open research questions. Intensive care medicine. 2022;48(10):1308-21. doi:10.1007/s00134-022-06796-w

100. De Jong A, Myatra SN, Roca O, Jaber S. How to improve intubation in the intensive care unit. Update on knowledge and devices. Intensive Care Med. 2022;48(10):1287-98. doi:10.1007/s00134-022-06849-0

101. Prekker ME, Driver BE, Trent SA, et al. Video versus Direct Laryngoscopy for Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2023;389(5):418-29. doi:10.1056/NEJMoa2301601

102. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e143. doi:10.1097/ccm.0000000000005337

103. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, et al. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2020;115(Suppl 2):37-109. doi:10.1007/s00063-020-00685-0

104. Filbin MR, Lynch J, Gillingham TD, et al. Presenting Symptoms Independently Predict Mortality in Septic Shock: Importance of a Previously Unmeasured Confounder. Critical care medicine. 2018;46(10):1592-9. doi:10.1097/ccm.0000000000003260

105. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K. [Sepsis incidence in Germany and worldwide : Current knowledge and limitations of research using health claims data]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2022;117(4):264-8. doi:10.1007/s00063-021-00777-5

106. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200-11. doi:10.1016/s0140-6736(19)32989-7

107. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. Intensive Care Med. 2016;42(12):1980-9. doi:10.1007/s00134-016-4504-3

108. Peters-Sengers H, Butler JM, Uhel F, et al. Source-specific host response and outcomes in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2022;48(1):92-102. doi:10.1007/s00134-021-06574-0

109. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2022;48(12):1799-802. doi:10.1007/s00134-022-06852-5

110. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. 2018;44(6):925-8. doi:10.1007/s00134-018-5085-0

111. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. N Engl J Med. 2017;376(23):2235-44. doi:10.1056/NEJMoa1703058

112. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. JAMA network open. 2019;2(2):e187571. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7571

113. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. Intensive Care Med. 2023;49(2):142-53. doi:10.1007/s00134-022-06956-y

114. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. Intensive Care Med. 2016;42(2):202-10. doi:10.1007/s00134-015-4127-0

115. Monnet X, Lai C, Teboul JL. How I personalize fluid therapy in septic shock? Crit Care. 2023;27(1):123. doi:10.1186/s13054-023-04363-3

116. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. N Engl J Med. 2022;386(25):2387-98. doi:10.1056/NEJMoa2200644

2 HERZ – NIERE – HYPERTONIE

2.1 Herz und Niere
2.1.1 Kardiovaskuläre Ereignisse und Risiko für Dialysepflichtigkeit
2.1.2 SGLT2-i bei hochgradiger Niereninsuffizienz
2.1.3 Bestimmung der Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz: Cystatin C versus Kreatinin
2.1.4 Prävention von Kontrastmittel-assoziiertem Nierenversagen: Hydratationsstrategien
2.1.5 Prävention von Kontrastmittel-assoziiertem Nierenversagen: anorganisches Nitrat (Rote Beete)

2.2 Hypertonie
2.2.1 Modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren
2.2.2 Hypertonie Diagnostik
2.2.3 Praxisblutdruckmessung – Einfluss der Manschettengröße
2.2.4 Medikamentöse Therapie
2.2.4.1 Leitliniengerechte medikamentöse Therapie
2.2.4.2 Heterogenität von Erstlinien-Antihypertensiva
2.2.4.3 Zilebesiran – siRNA Therapeutikum
2.2.4.4 Baxdrostat – Aldosteronsynthase-Inhibitor
2.2.5 Renale Denervation

2.3 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: Unterstützung durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB TRR219, Project-ID 322900939) und Deutsche Herzstiftung. Forschungsförderung der Universität des Saarlandes durch Ablative Solutions, Medtronic und ReCor Medical. Honorare und Beratertätigkeit für Ablative Solutions, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Inari, Medtronic, Merck, ReCor Medical, Servier und Terumo.

2.1 Herz und Niere

2.1.1 Kardiovaskuläre Ereignisse und Risiko für Dialysepflichtigkeit

Das Herz und die Nieren sind in ihrer physiologischen Interaktion vielfältig miteinander verbunden (1). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die Niereninsuffizienz begünstigt das Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen und ist als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse anerkannt. Die Unterteilung der Niereninsuffizienz wird von der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) als eine ≥ 3 Monate anhaltende strukturelle oder funktionelle Veränderung der Nieren definiert, deren Schweregradeinteilung anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Albuminurie erfolgt (2).

In einer Meta-Analyse von 81 Studien sowie Gesundheits- und Versicherungsdatenbanken, welche sowohl die Nierenfunktion der Teilnehmenden als auch neue kardiovaskuläre Ereignisse dokumentierten, wurde nun das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz nach kardiovaskulärem Ereignis bei knapp 26 Mio. Individuen untersucht **(3)**. Hierbei handelte es sich sowohl um „Screeningstudien“ mit Personen aus der Allgemeinbevölkerung als auch um Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder mit bereits bestehender chronischer Niereninsuffizienz. Die Patienten waren im Median 53 Jahre alt, 52 % Frauen, die mittlere eGFR lag bei 83 ml/min/1,73 m^2. Knapp 10 % hatten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Untersuchungsbeginn, 36 % eine Hypertonie, 15 % einen Diabetes mellitus.

Im Laufe einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 4,2 Jahren wurden folgende Ereignisse dokumentiert: 269.142 (1,0 %) Fälle neu diagnostizierter KHK, 311.021 Schlaganfälle (1,2 %), 712.556 (2,8 %) Herzinsuffizienz und 605.696 (2,5 %) Vorhofflimmern. Insgesamt 101.044 Patienten (0,4 %) wurden erstmals dialysiert.

Das Risiko eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln, war bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung höher (+ 14-41 %) und am höchsten bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Eine neu diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung war mit einem erheblichen Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz assoziiert. Dieses war bei einer Herzinsuffizienz um den Faktor 4,5 erhöht, bei einem Herzinfarkt um den Faktor 3,1, bei Vorhofflimmern um den Faktor 2,8 und bei einem Schlaganfall um den Faktor 2,0. Bei der Berechnung wurden Alter, Geschlecht, eGFR, Diabetes mellitus, etc. und diverse andere Patientencharakteristika berücksichtigt.

Wurde auch noch für das Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung, während der Nachbeobachtung adjustiert, blieb das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz immer noch deutlich erhöht (HR zwischen 1,3 und 3,7). Am höchsten war das Risiko für eine renale Ersatztherapie nach einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz (HR 3,69) (siehe Abbildung 1).

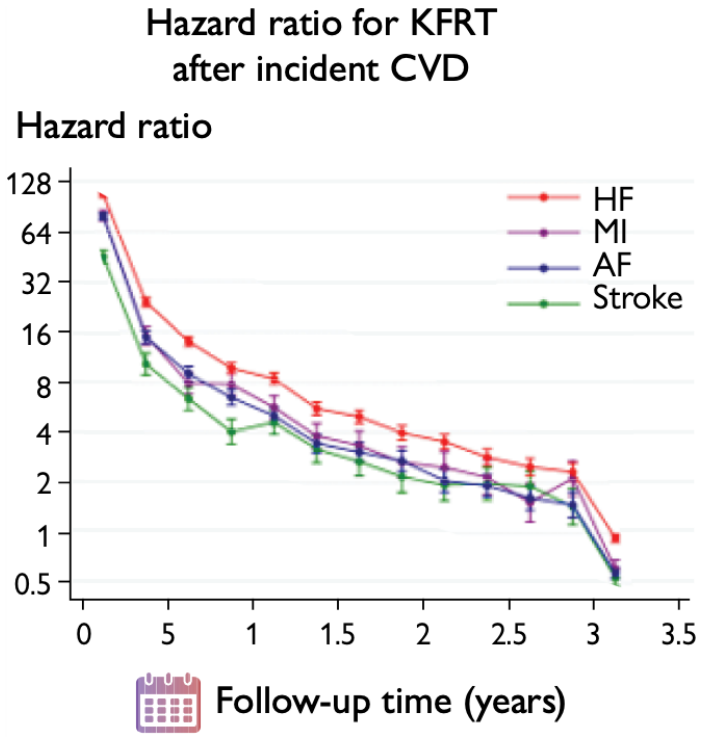


Abb. 1: Hazard Ratios (HRs) für das Risiko eines Nierenversagen mit Ersatztherapie (KFRT) in Verbindung mit der Entwicklung von Herzinsuffizienz (HF), Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern (AF) oder Schlaganfall. Mark PB et al. EHJ. 2023;44:1157-66. **(3)**

Das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz war vor allem in den ersten 3 Monaten nach einem kardiovaskulären Ereignis erhöht: nach einer Herzinsuffizienz um den Faktor 106, nach Herzinfarkt oder Vorhofflimmern um den Faktor 80 und nach Schlaganfall um den Faktor 45. Werden bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt, geht eine Herzinsuffizienz in den ersten 3 Monaten unabhängig von anderen Erkrankungen mit einem 46-fach erhöhten Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz einher, ein Herzinfarkt mit einem 4-fach erhöhten, Vorhofflimmern sowie Schlaganfall mit einem 2-fach Risiko. Das Risiko fällt anschließend steil ab und ist nach 3 Jahren nicht weiter erhöht (siehe Abbildung 1).

Erwartungsgemäß entwickelten vor allem Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach einer kardiovaskulären Diagnose eine terminale Niereninsuffizienz. In der Gruppe mit eGFR-Werten zwischen 15 und 29 ml/min/1,73 m^2 sowie einer Makroalbuminurie benötigten 26 % innerhalb von 2 Jahren nach einer Herzinsuffizienzdiagnose eine renale Ersatztherapie, nach einer KHK waren es 21 %, nach einem Schlaganfall 17 % und nach Vorhofflimmern 19 %.

Kommentar: In den ersten Monaten und Jahren nach Erstdiagnose einer kardiovaskulären Erkrankung sollte die Nierenfunktion regelmäßig bestimmt werden, da das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion in den ersten 3 Jahren 3-5-fach erhöht ist. Insbesondere ist das Risiko in den ersten 3 Monaten erhöht (Faktor 106) und gilt vor allem für Patienten mit Herzinsuffizienz, gefolgt von Herzinfarkt und Vorhofflimmern.

2.1.2 SGLT2-i bei hochgradiger Niereninsuffizienz

SGLT2-Inhibitoren hemmen im proximalen Tubulus die Glukoserückresorption und erhöhen dadurch die renale Glukose-, Natrium- und Wasserausscheidung (4). Sie reduzieren bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz Morbidität und Sterblichkeit und gehören daher zur Standardtherapie (4). Insbesondere wenn beide Erkrankungen zusammen auftreten, besteht ein deutlich erhöhtes klinisches Risiko. Trotz des erhöhten Risikos dieser Patienten, wird häufig, aus Sorge vor einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion unter/durch die Therapie, eine leitliniengerechte Therapie nicht initiiert **(5)**.

Für Dapagliflozin empfiehlt der Hersteller, eine Therapie bei einer eGFR von < 25 ml/min/1,73 m² nicht zu initiieren. In den Studien konnte die Therapie mit Dapagliflozin jedoch fortgeführt werden, wenn die Nierenfunktion sich im Studienverlauf verschlechterte. Die DAPA-HF (LV-EF < 40 %) (6) und DELIVER (LV-EF > 50 %) (7) Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz in einem breiten Spektrum der Nierenfunktionen. In DAPA-HF wurden Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² und in DELIVER Patienten mit einer eGFR < 25ml/min/1,73 m² ausgeschlossen. Die Protokolle sahen jedoch nicht vor, dass das Studienmedikament abgesetzt werden musste, wenn die eGFR unter den Schwellenwert für die Aufnahme der Patienten fiel.

In einer gepoolten Analyse der DAPA-HF- und DELIVER Studien wurden die prognostischen Auswirkungen einer eGFR-Verschlechterung unter 25 ml/min/1,73 m^2 untersucht (8). Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der eGFR unter 25 ml/min/1,73 m², der Behandlung mit Dapagliflozin und den klinischen Ergebnissen bei Patienten mit HF analysiert.

Bei 347 (3,2 %) von 11.007 Patienten verschlechterte sich die Nierenfunktion mindestens einmal während der Nachbeobachtung. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz), war bei Patienten, die eine Verschlechterung der eGFR unter 25 ml/min/1,73 m² aufwiesen, fast doppelt so hoch wie bei Patienten, deren eGFR sich nicht unter diesen Wert verschlechterte (HR 1,87; 95 %-KI 1,48-2,35, p < 0,001) (siehe Abbildung 2).

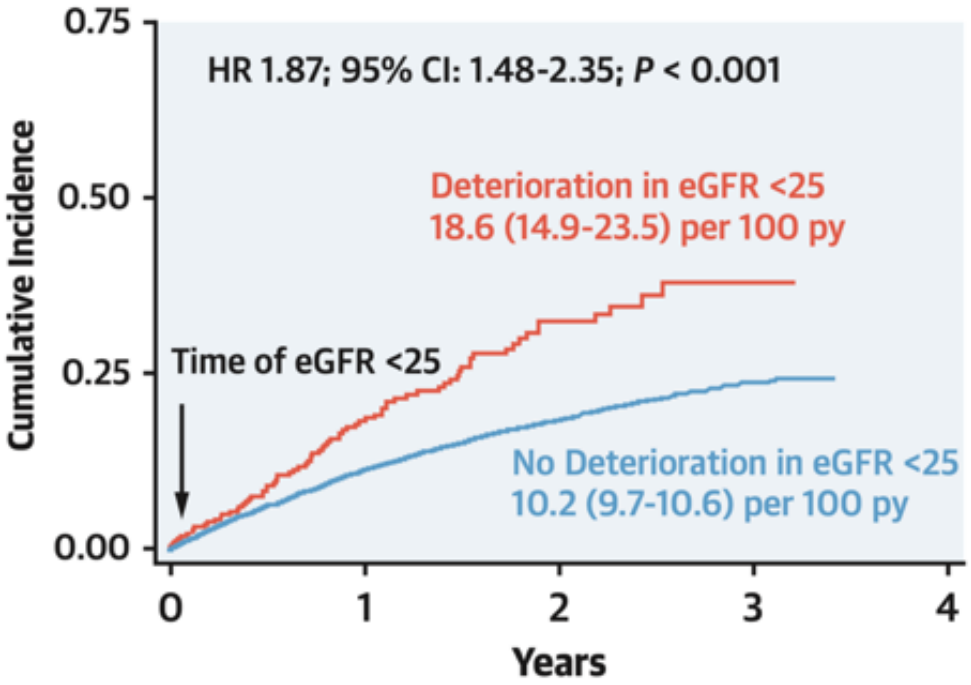


Abb. 2: Time to First Event für Patienten mit bzw. ohne Verschlechterung der eGFR < 25 ml/min/1,73 m^2. Chatur S et al., JACC. 2023;82(19):1854-1863. (8)

Durch eine Therapie mit Dapagliflozin konnte im Vergleich zu Placebo das Auftreten des primären Endpunkts signifikant reduziert werden, unabhängig davon, ob die Patienten eine Verschlechterung der eGFR unter 25 ml/min/1,73 m² erfuhren (HR 0,53; 95 % KI 0,33-0,83) oder nicht (HR 0,78; 95 % KI: 0,72-0,86) (p für Interaktion = 0,17) (siehe Abbildung 3). Die absolute Risikoreduktion (ARR) war bei den Patienten, die eine solche Verschlechterung erfuhren, höher als bei denen, die keine Verschlechterung erfuhren (ARR 10,7 vs. 2,4 pro 100 Patientenjahre).

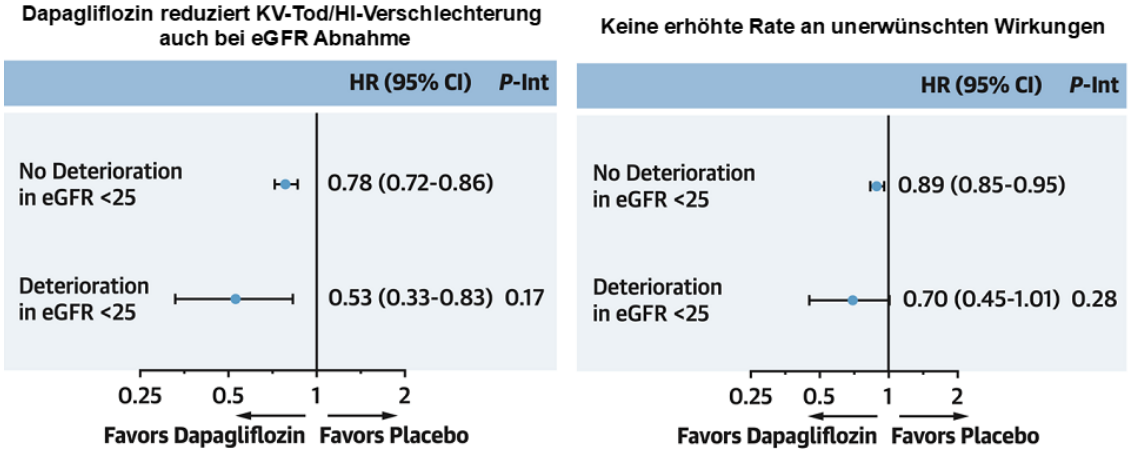


Abb. 3: Die Behandlung mit Dapagliflozin führte zu einer konsistenten Verringerung des primären zusammengesetzten Endpunktes, ohne das Risiko für unerwünschte Wirkungen zu erhöhen. Chatur S et al., JACC. 2023;82(19):1854-1863. (8)

Die Raten schwerer Nebenwirkungen (die zum Absetzen des Medikaments führen) waren bei den Patienten, die eine Verschlechterung der eGFR < 25 ml/min/1,73 m² aufwiesen, höher als bei denen, bei denen dies nicht

der Fall war. Jedoch blieb die Rate der Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Abbildung 3).

Kommentar: SGLT2-Inhibitoren gehören zur Standardtherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Abnahme der eGFR < 25 ml/min/1,73 m² ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Dapagliflozin verringerte im Vergleich zu Placebo das Risiko für kardiovaskulären Tod oder HI-Verschlechterung, unabhängig davon, ob eine Verschlechterung der eGFR < 25 ml/min/1,73 m² auftrat oder nicht. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis spricht für eine fortgesetzte Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit HI, selbst wenn die Nierenfunktion < 25 ml/min/1,73 m² abfällt.

2.1.3 Bestimmung der Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz: Cystatin C versus Kreatinin

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird für die Diagnostik und Verlaufskontrolle chronischer Nierenerkrankungen sowie zur Dosierung renal abgebauter Medikamente verwendet. Da die Messung der GFR unpraktisch und teuer ist, ist die Schätzung klinisch bedeutsam. Die Genauigkeit der zur Schätzung verwendeten Formeln ist umstritten. In der Regel wird die CKD-EPI Formel zur Berechnung der Kreatinin-basierten eGFR herangezogen (9). Cystatin C weist eine geringere Abhängigkeit hinsichtlich des Alters, Geschlechts und Ethnizität auf als Kreatinin. Die unterschiedliche prognostische Bedeutung einer Nierenfunktionsbestimmung mittels Cystatin C versus Kreatinin bei Patienten mit Herzinsuffizienz war unklar.

Die CKD-EPI-Kreatinin-Cystatin-C-Gleichung (Kreatinin-Cystatin) wurde mit der reinen Kreatinin-Gleichung (Kreatinin) in einer Subpopulation der Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Studie verglichen (10). Für 1.966 Patienten standen beide Retentionsparameter zum Zeitpunkt der Randomisierung zur Verfügung. Im Mittel waren die Patienten 68 Jahre, 19 % Frauen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) betrug 30 %, die eGFRkrea 69 ml/min/1,73 m^2 und die eGFRcys 62 ml/min/1,73 m^2 (mediane Differenz 0,7 ml/min/1,73 m^2).

Die Patienten wurden nach dem Unterschied zwischen der eGFR in folgende Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (< -10 ml/min/1,73 m^2, d. h. Kreatinin-Cystatin mehr als 10 ml/min/1,73 m^2 niedriger als Kreatinin), Gruppe 2 (> -10 und < 10 ml/min/1,73 m^2) und Gruppe 3 (> 10 ml/min/1,73 m^2, d. h. Kreatinin-Cystatin mehr als 10 ml/min/1,73 m^2 höher als Kreatinin). Insgesamt wurden 212 (11 %) und 355 (18 %) Patienten in eine bessere bzw. schlechtere eGFR-Kategorie eingestuft. Im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 2 hatten die Patienten der Gruppe 1 (niedrigere eGFR mit Kreatinin-Cystatin) eine höhere Sterblichkeit und die der Gruppe 3 (höhere eGFR mit Kreatinin-Cystatin) eine niedrigere Sterblichkeit.

Ein größerer Unterschied in der eGFR (aufgrund einer niedrigeren eGFR mit Kreatinin-Cystatin im Vergleich zu Kreatinin) war mit einer zunehmenden Erhöhung kardialer Biomarker (einschließlich NT-pro-BNP und Troponin), einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer erhöhten Rate an kardiovaskulärer Sterblichkeit assoziiert (siehe Tabelle 1).

	eGFR difference category (mL/min/1.73 m²)			*P*-value
	<−10 (*N* = 260)	−10 to < 10 (*N* = 1464)	> 10 (*N* = 242)	
Cardiovascular death or heart failure hospitalization, *n* (%)	74 (28.5)	329 (22.5)	36 (14.9)	<0.01
Heart failure hospitalization, *n* (%)	45 (17.3)	210 (14.3)	26 (10.7)	0.04
Cardiovascular death, *n* (%)	46 (17.7)	173 (11.8)	14 (5.8)	<0.01
Death from any cause, *n* (%)	70 (26.9)	245 (16.7)	18 (7.4)	<0.01

Tab. 1: Präspezifizierte Endpunkte nach den Kategorien der eGFR. Tolomeo P et al. EHJ 2023;44(24):2202-12 (10)

Der Grund für die Abweichung der beiden Gleichungen war der weniger steile Anstieg des Kreatinins im Vergleich zu Cystatin C bei Patienten mit stärkerer neurohumoraler Aktivierung und symptomatischer Einschränkung. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt, es könnte jedoch damit zusammenhängen, dass die Kreatininkonzentration im Blut von der Produktion (nicht-enzymatischer Abbau von Kreatin in der Skelettmuskulatur), der renalen Ausscheidung und einem geringen Anteil an extrarenaler Ausscheidung abhängt. Die renale Ausscheidung spiegelt in erster Linie die glomeruläre Filtration und die tubuläre Sekretion (10-20 % der Gesamtausscheidung) wieder. Im Gegensatz dazu wird Cystatin C in allen kernhaltigen Zellen gebildet (d. h. es ist weniger abhängig von der Muskelmasse), wird frei glomerulär filtriert und aktiv von den Nierentubuli rückresorbiert, wo es metabolisiert wird. Die stetige Divergenz von Plasmakreatinin und Cystatin C (und die daraus resultierende geschätzte eGFR) bei zunehmender neurohumoraler Aktivität deutet darauf hin, dass mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz die tubuläre Sekretion von Kreatinin zunehmen kann, wodurch der Anstieg des Plasmakreatinins begrenzt wird, wie dies vermutlich bei fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung der Fall ist (siehe Abbildung 4).

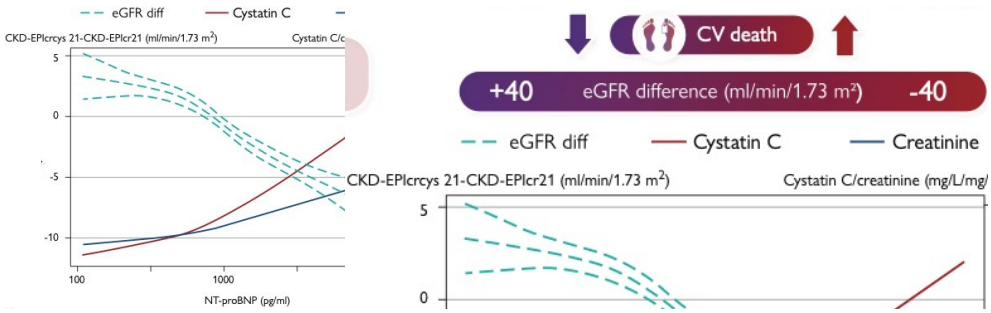


Abb. 4: Y-Achse (links) und grüne Linien zeigen den Unterschied in eGFR zwischen der CKD-EPI-2021-Gleichung für Kreatinin und Cystatin C (crcys-21) und der Gleichung für Kreatinin (cr-21)-Gleichung (ein negativer Wert bedeutet einen niedrigeren Wert bei crcyst-21). Die Y-Achse (rechts) zeigt die Plasmakonzentrationen von Cystatin C (rot) und Kreatinin (blau). Die X-Achse zeigt die NT-proBNP-Konzentration im Plasma. Das Feld oben rechts zeigt, wie sich andere Patientenmerkmale über den Bereich der NT-proBNP- und crcyst-21-cr-21-Differenz verhalten. Mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz stieg das Kreatinin weniger steil an als Cystatin C und die mit crcyst-21 geschätzte GFR war zunehmend niedriger als die mit cr-21 geschätzte GFR. Tolomeo P et al. EHJ 2023;44(24):2202-12. (10)

Kommentar: In der PARADIGM-HF Studie zeigte sich bei Patienten mit HFrEF zwischen der Nierenfunktionsbestimmung mittels Kreatinin bzw. Cystatin C insgesamt nur ein kleiner Unterschied, allerdings erhebliche individuelle Unterschiede. Je höher die Differenz zwischen den Formeln war, desto schlechter war die Prognose und Lebensqualität und desto schwerer war die Herzinsuffizienz ausgeprägt.

2.1.4 Prävention von Kontrastmittel-assoziiertem Nierenversagen: Hydratationsstrategien

Potenziell nierenschädigendes jodhaltiges Kontrastmittel (KM) wird in der interventionellen Medizin und der Computertomographie (CT)-Diagnostik häufig eingesetzt. Die Menge des verwendeten KM sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (11). Legt man die aktuelle KDIGO-Definition der akuten Nierenschädigung (AKI) zugrunde, liegt die weltweite Inzidenz einer AKI während eines Krankenhausaufenthaltes bei etwa 22 %. Die Häufigkeit eines KM-induzierten Nierenversagens nach Herzkatheteruntersuchung liegt bei bis zu 17 %. Bei bis zu 30 % der Patienten entwickelt sich infolge einer AKI eine chronische Nierenerkrankung, die mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit assoziiert ist.

Die Fachgesellschaften empfehlen bei Patienten mit Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2) eine intravenöse Hydratation nach Möglichkeit 12 Stunden präprozedural zu beginnen und über 12 Stunden postprozedural fortzuführen (11). In einer multizentrischen, offenen, randomisierten und kontrollierten Studie wurde eine vereinfachte Hydratation (Simplified Hydration mit normaler Kochsalzlösung 1 Stunde vor bis 4 Stunden nach Herzkatheteruntersuchung mit einer Rate von 3 ml/kg/h) gegen eine Standardhydration (Kontrollgruppe mit normaler Kochsalzlösung 12 Stunden vor und 12 Stunden nach Herzkatheteruntersuchung mit einer Rate von 1 ml/kg/h) untersucht **(12)**. Hierfür wurden insgesamt 1.002 Patienten mit Niereninsuffizienz (eGFR 15-60 ml/min/1,73 m^2) und anderen Risikofaktoren eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war ein Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 25 % oder 0,5 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert innerhalb von 48 bis 72 Stunden.

Die untersuchten Patienten waren 69 Jahre, das mittlere Kreatinin lag bei 1,6 mg/dl mit einer eGFR von 46 ml/min/1,73 m^2. Das mittlere Kontrastmittelvolumen betrug insgesamt 116 ml und war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich. Etwas mehr als 50 % der Patienten wurden einer Koronarintervention unterzogen. Die Gesamtdauer der Hydration war in der Kontrollgruppe viermal länger als in der Interventionsgruppe (25 bzw. 6 Stunden; p < 0,001) (siehe Abbildung 5). Außerdem unterschied sich die Hydrationsdauer vor (13 Stunden in der Kontrollgruppe gegenüber 1 Stunde in der Interventionsgruppe; p < 0,001) und nach dem Eingriff (12 Stunden in der Kontrollgruppe gegenüber 4 Stunden in der Interventionsgruppe; p < 0,001). Gleichzeitig war das periprozedurale intravenöse Hydrationsvolumen in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der SH-Gruppe (1.500 bzw. 1.000 ml; p < 0,001).

Der primäre Endpunkt trat bei 6,2 % (29/466) in der SH-Gruppe und 8,4 % (38/455) der Kontrollgruppe auf (relatives Risiko 0,8; 95 % KI 0,5-1,2; p = 0,216) und war somit nicht unterschiedlich (siehe Abbildung 5). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in verschiedenen Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, PCI ja/nein, KM-Volumen > 100 ml, eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2, HI, etc.).

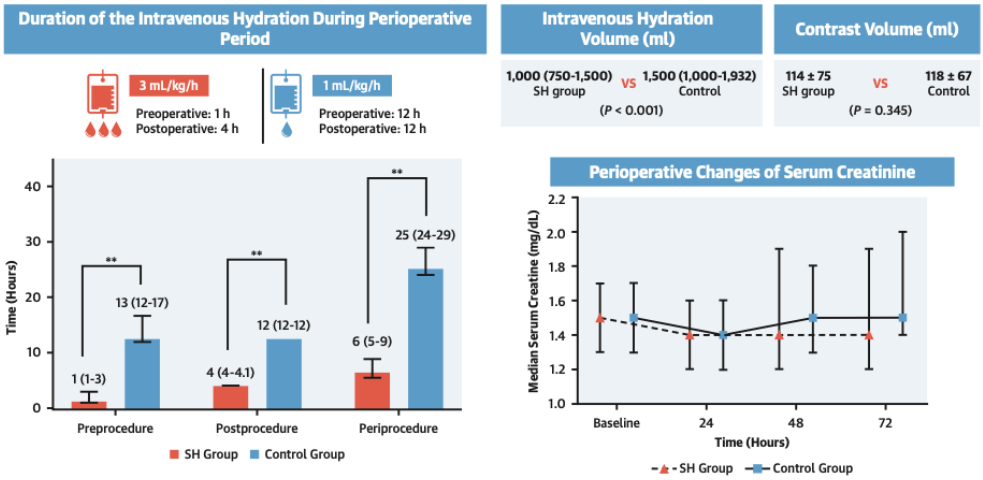


Abb. 5: Kreatininkonzentration bei Studienbeginn sowie 24, 48 und 72 Stunden nach Kontrastmittelgabe in der Kontrollgruppe (durchgezogene Linie) und in der Gruppe mit vereinfachter Hydratation (gestrichelte Linie). Das Balkendiagramm und das Serumkreatinin stellen den Median und die Fehlerbalken an der 25. und 75. Perzentile dar. Liu Y et al., JACC. 2023;16(12):1503-13. **(12)**

Kommentar: Bei Patienten mit Niereninsuffizienz die eine (Herzkatheter)untersuchung mit KM erhalten, besteht ein relevantes Risiko für eine akutes KM-assoziiertes Nierenversagen. Zur Vermeidung KM-assoziierter Nierenversagen empfehlen die Fachgesellschaften eine angemessene intravenöse Flüssigkeitszufuhr, die in der Regel 12 Stunden vor dem Eingriff initiiert werden sollte. Diese Studie zeigt, dass ein neues vereinfachtes Hydrations-Protokoll (mit einer kürzeren Hydrationsdauer von 1 Stunde vor bis 4 Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung mit einer Rate von 3 ml/kg/h) der Standard-hydration in der Prävention eines KM-assoziierten Nierenversagens nicht unterlegen ist und sicher zur Anwendung gebracht werden kann.

2.1.5 Prävention von Kontrastmittel-assoziiertem Nierenversagen: anorganisches Nitrat (Rote Beete)

Die Pathogenese des KM-assoziierten Nierenversagens ist multifaktoriell und noch nicht endgültig geklärt. Als Ursache wird auch ein Mangel an Stickoxid (NO) diskutiert (13), der durch die Gabe von anorganischem Nitrat, das dann im Körper in Stickoxid metabolisiert wird, behoben werden könnte (siehe Abbildung 6).

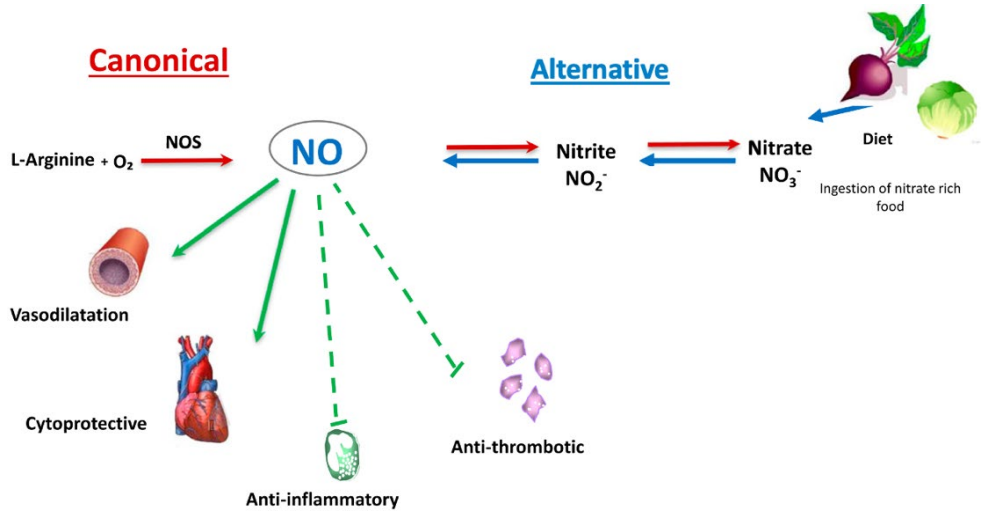


Abb. 6: Stickoxid (NO)-Zyklus beim Menschen. Farbige Pfeile zeigen Oxidation und Reduktion an. modifiziert nach Kapil V et al, Pharmacological Reviews 2020, 72(3):692-766. (13)

Dieser Ansatz wurde in der randomisierten NITRATE-CIN-Studie genauer untersucht, die auf dem ESC-Kongress 2023 in Amsterdam vorgestellt wurde (14). In der monozentrischen Studie (St. Bartholomew's Hospital in London) wurden 640 Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms eine Herzkatheteruntersuchung erhielten, randomisiert. Die Patienten mussten eine eGFR von < 60 ml/min/1,73 m^2 aufweisen oder mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren für ein KM-induziertes Nierenversagen: Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alter > 70 Jahre, keine KM-Exposition < 7 d, LVEF < 40 %). Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit eines KM-assoziierten Nierenversagens, definiert als Anstieg des Serumkreatinins innerhalb von 48 Stunden um ≥ 0,3 mg/dl oder um mehr als das 1,5-fache innerhalb von 7 Tagen nach KM-Exposition.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder an 5 Tagen Kaliumnitrat (12 mmol/744 mg Nitrat pro Tag) oder Placebo (Kaliumcitrat). Die nicht kommerziell verfügbare Kaliumnitrat-Formulierung war speziell für die Studie hergestellt worden. Eine äquivalente Menge an anorganischem Nitrat hätte sich auch über den Konsum von 20 ml konzentriertem Rote-Bete-Saft zuführen lassen (so die Studienautoren).

Das mittlere Alter lag bei 71 Jahren, 27 % waren Frauen, 46 % hatten einen Diabetes mellitus, 56 % eine chronische Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2). Knapp 90 % der Untersuchungen wurden transradial durchgeführt. Die Patienten erhielten 175 ml KM, 48 % wurden mittels PCI behandelt. Der primäre Endpunkt trat bei 9,1 % in der mit anorganischem Nitrat behandelten Gruppe und 30,5 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$) auf. Der Unterschied entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion um knapp 70 %. Auch die Rate an peri-prozeduralen Herzinfarkten war in der Nitrat-Gruppe signifikant niedriger (4,1 % vs. 12,5 %, $p = 0,003$). Die eGFR war bei den mit anorganischem Nitrat behandelten Patienten nach 3 Monaten im Vergleich zur Placebo-Gruppe höher.

Neben der renalen Protektion war die Therapie mit Nitraten mit einer deutlichen Reduktion von kardiovaskulären und renalen Ereignissen assoziiert. Für den klinischen Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und ungeplanter Revaskularisation lag die Rate nach 12 Monaten bei 9,1 % in der Nitrat-Gruppe vs. 18,1 % in der Placebo-Gruppe. Bei dem sekundären Endpunkt aus Tod, Nierenersatztherapie, und persistierender renaler Dysfunktion lag die Rate nach 1 Monaten bei 10,7 % vs. 28,4 %.

Bei der Interpretation der Studie sind einige Aspekte zu berücksichtigen. Es handelt sich um eine monozentrische Studie, die nicht für alle Endpunkte gepowert war. Das KM-Volumen war mit 175 ml, trotz einer niedrigen Interventionsrate von knapp 50 %, beachtlich hoch. Das Studiendesign sah vor, dass eine Behandlung mit Nitraten für 5 Tage vor der KM-Gabe erfolgte, das heißt, die Patienten warteten 5 Tage auf ihre Herzkatheteruntersuchung, was nicht leitliniengerecht ist.

Kommentar: Bei niereninsuffizienten Patienten mit ACS und erhöhtem Risiko für ein KM-assoziiertes Nierenversagen, könnte eine orale Zufuhr (von in der Nahrung enthaltenem) anorganischen Nitrat die Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung verringern. Auch reduzierte die Gabe von Nitraten die Rate an kardiovaskulären und renalen Ereignissen. Aufgrund der Studienlimitationen sind weitere Untersuchungen notwendig, bevor eine Routinegabe empfohlen werden kann.

2.2 Hypertonie

2.2.1 Modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren

In einer Analyse basierend auf 1,5 Millionen individuellen Patientendaten wurden modifizierbare Risikofaktoren und deren Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit untersucht. Hierzu wurden 112 Kohorten aus 34 Ländern und 8 geographischen Regionen Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa/Russland, Nordafrika/Mittlerer Osten, Subsahara-Afrika, Asien und Australien stammten, die zwischen 1963 und 2020 durchgeführt wurden, untersucht **(15)**.

In der alters- und geschlechtsstandardisierten Analyse der Daten von 1.518.028 Teilnehmern (54,1 % weiblich) im medianen Alter von 54,4 Jahren betrug der mittlere Body-Mass-Index 26,4 kg/m^2, der mittlere systolische Blutdruck 130 mmHg und das mittlere Nicht-HDL-Cholesterin 156,9 mg/dl. Etwa 22 % waren Raucher, 8 % hatten einen Diabetes mellitus und 20 % erhielten eine antihypertensive Medikation. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der Teilnehmer betrug 7,3 Jahre für kardiovaskuläre Erkrankungen und 8,7 Jahre für Todesfälle jeglicher Ursache.

Die altersstandardisierte 10-Jahres-Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen betrug:

- 7,4 % bei Frauen und 13,7 % bei Männern in Nordamerika,
- 6,4 % bei Frauen und 9,4 % bei Männern in Nordafrika und im Nahen Osten,
- 5,7 % bei Frauen und 9,9 % bei Männern in Osteuropa und Russland,
- 3,7 % bei Frauen und 7,3 % bei Männern in Westeuropa und
- 2,5 % bei Frauen und 4,2 % bei Männern in Asien.

Bei Frauen traten Herz-Kreislauf-Erkrankungen in einem höheren Alter auf als bei Männern. Die altersstandardisierte 10-Jahres-Gesamtmortalität betrug:

- 27,2 % für Frauen und 34,6 % für Männer in Afrika südlich der Sahara,
- 10,1 % für Frauen und 17,9 % für Männer in Osteuropa und Russland,
- 11,0 % für Frauen und 16,7 % für Männer in Asien und
- 4,7 % für Frauen und 7,2 % für Männer in Australien.

Die 5 untersuchten Risikofaktoren waren Übergewicht, Bluthochdruck, Nicht-HDL-Cholesterin, Rauchen und Diabetes mellitus. Bei der Häufigkeit der Risikofaktoren gab es Unterschiede in den 8 Regionen. Die höchste Rate an Übergewicht zeigte sich in Lateinamerika, für Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte in Europa. Der Risikofaktor Rauchen war besonders in Lateinamerika und Osteuropa hoch, Diabetes mellitus in Nordafrika und im Mittleren Osten.

Diese 5 Risikofaktoren verursachten 57,2 % der Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen und 52,6 % bei Männern sowie etwa 20 % der Todesfälle. Das heißt auch, dass eine Vielzahl dieser Ereignisse durch eine konsequente Kontrolle und leitliniengerechte Einstellung dieser Risikofaktoren prinzipiell vermeidbar wären.

Als der wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor wurde die Hypertonie mit bis zu 13,5 % aller jährlichen Todesfälle weltweit assoziiert. Systolische Blutdruckwerte von < 120 mmHg zeigten die niedrigsten Raten von kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtsterblichkeit. Somit hat die Hypertonie, von den 5 untersuchten Risikofaktoren, möglicherweise das größte Potenzial in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine U-Kurvenbeziehung für Hypertonie, mit einer Risikoerhöhung bei zu niedrigen und zu hohen Werten, zeigte sich in dieser Analyse nicht. Auch die Höhe des Nicht-LDL-Cholesterins zeigte einen starken kontinuierlichen Zusammenhang zum Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, allerdings in einer umgekehrten J-förmigen Beziehung (siehe Abbildung 7). Dieses Ergebnis scheint für alle untersuchten Regionen weltweit zu gelten. Obwohl sehr niedrige Nicht-HDL-Cholesterinwerte mit einer Abnahme von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen, zeigte sich eine höhere Gesamtmortalität bei Probanden mit sehr niedrigen Werten, zumindest bei längerfristigen Nachbeobachtungen. Ob diese Beobachtung einen biologischen Zusammenhang hat oder zum Teil auf ein statistisches Phänomen (reverse Kausalität) zurückzuführen ist, bei dem sich in den niedrigeren Nicht-HDL-Cholesterinwerten eben besonders kranke Patienten wieder finden, mit einem per se hohen Risiko zu versterben, ist unklar.

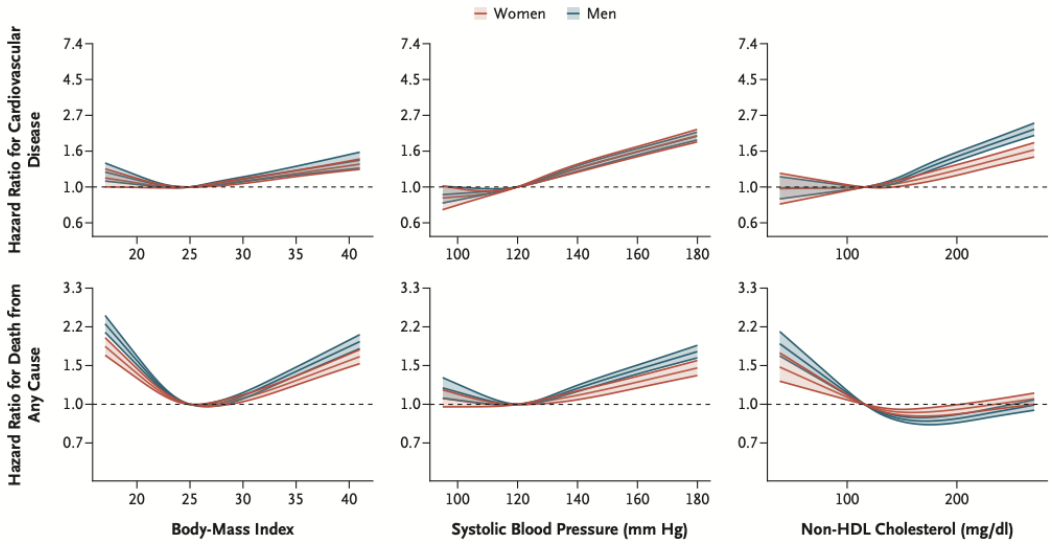


Abb. 7: Assoziationen von den kontinuierlichen Risikofaktoren BMI, systolischer Blutdruck und Nicht-HDL-Cholesterin mit kardiovaskulären Erkrankungen und Gesamtsterblichkeit. Magnussen C et al., N Engl J Med. 2023;389(14):1273-1285. **(15)**

Interessant ist auch, dass die Bedeutung aller 5 Risikofaktoren mit dem Alter abnimmt. Ein erhöhter Blutdruck für unter 50-Jährige ist beispielsweise schädlicher als für 80-Jährige. Einzige Ausnahme bildet hier der Body-Mass-Index (BMI), der in jedem Alter gleichermaßen bedeutsam sei. Dies wirft noch einmal die Frage auf, ob eine Anpassung der Zielwerte für kardiovaskuläre Risikofaktoren altersabhängig adjustiert werden sollte.

Zu den Limitationen der gut gemachten und großen Studie gehören unter anderem, dass die Datenbank Studien mit unterschiedlicher Repräsentativität, Datenqualität und -quantität enthält. Außerdem wurde der Blutdruck nicht über alle Studien hinweg standardisiert gemessen.

Kommentar: Diese Studie besticht durch ihre große Fallzahl und die Analyse individueller Patientendaten. Sie zeigt noch einmal deutlich die Wichtigkeit von Übergewicht, Bluthochdruck, Nicht-HDL-Cholesterin, Rauchen und Diabetes mellitus für das kardiovaskuläre Risiko. Diese 5 Risikofaktoren verursachten mehr als die Hälfte der Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen und Männern sowie etwa 20 % der Todesfälle. Das heißt auch, dass eine Vielzahl dieser Ereignisse durch eine konsequente Kontrolle und leitliniengerechte Einstellung dieser Risikofaktoren prinzipiell vermeidbar wären.

2.2.2 Hypertonie Diagnostik

In den 2023 Hochdruck-Leitlinien **(16)** wurde die seit vielen Jahren etablierte Definition des Bluthochdrucks in Europa und damit für uns in Deutschland, nicht verändert. Dies ist von Interesse, da im Jahre 2017 die amerikanischen Fachgesellschaften (American College of Cardiology und American Heart Association (17)) eine Änderung der Hypertoniedefinition vornahmen und insbesondere die Grenzwerte auf 130/80 mmHg festlegten, was international kontrovers diskutiert wurde. In Europa hielt man aufgrund der eindeutigeren Datenlage eines Vorteils durch Initiierung einer antihypertensiven Therapie bei Werten von > 140/90 mmHg an der etablierten Definition fest. Diese Entscheidung stützt sich auch auf Daten der HOPE-III-Studie (18). In HOPE-III zeigte sich kein Effekt einer antihypertensiven Therapie mit Candesartan 16 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg versus Placebo in 12.705 Patienten mit Ausgangs-Blutdruckwerten von 138/82 mmHg. Allerdings kam es in der Subgruppe der Patienten mit einem SBP > 143 mmHg (3. Tertile) zu einer 24%igen relativen Risikoreduktion des primären Endpunktes (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall). Diese Daten stützen die etablierte Definition der arteriellen Hypertonie mit SBP-Werten > 140 mmHg.

Bei Patienten > 80 Jahre liegt eine behandlungsbedürftige Hypertonie bei Blutdruckwerten > 160/90 mmHg vor.

Altersgruppe	Praxis-SBP-Behandlungsgrenzwerte (mmHg)					Praxis-DBP- Behandlungs-grenzwerte (mmHg)
	Hypertonie	+ Diabetes	+ CKD	+ KHK	+ Schlag-anfall/TIA	
18–65 Jahre	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140[a]	≥ 140[a]	≥ 90
65–79 Jahre	≥ 140	≥ 140	≥ 140	≥ 140[a]	≥ 140[a]	≥ 90
≥ 80 Jahre	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 90
Praxis-DBP Behand-lungsgrenz-werte (mmHg)	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 90	

Abb. 8: Praxisblutdruckgrenzwerte. Modifiziert nach Mahfoud F et al. Internist (Berl). 2019;60(4):424-430. (19)

Die 2023 Leitlinien empfehlen **(16)** unabhängig vom Alter die Blutdruckmessung im Sitzen in ruhiger Umgebung nach entsprechender Ruhephase (min. 5 Minuten). Es sollten 3 Messungen im Abstand von 1-2 Minuten durchgeführt werden. Bei einer Abweichung von > 10 mmHg zwischen den ersten beiden Messungen, sollte eine weitere Messung veranlasst werden. Der Blutdruck wird als Mittelwert der letzten beiden Messungen berechnet. Bei älteren Patienten wird empfohlen, auch eine Blutdruckmessung im Stehen (1 und 3 Minuten nach dem Lagewechsel) durchzuführen, um mögliche orthostatische Dysfunktionen zu evaluieren.

Gemäß den aktuellen Europäischen Leitlinien sollte die Diagnosestellung der Hypertonie zusätzlich zu Praxisblutdruckmessungen mit praxisunabhängigen („out-of-office“) Messungen entweder durch 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung (ABPM) oder durch häusliche Blutdruckselbstmessungen (HBPM) erfolgen. Hierdurch ist eine präzisere Diagnostik insbesondere der häufigen Praxishypertonie („Weißkittelhochdruck“, „white-coat hypertension“) oder der maskierten Hypertonie möglich.

Vor einigen Jahren wurde eine Studie des spanischen Langzeitblutdruckregisters, in die insgesamt 63.910 Patienten zwischen 2004–2014 eingeschlossen wurden, publiziert, die die prognostische Wertigkeit unterschiedlicher Blutdruckmessmethoden im Zusammenhang mit dem Auftreten von Endpunkten untersuchen. Im Jahre 2020 wurde der Artikel aufgrund von statistischen Verfehlungen zurückgezogen. Die Autoren haben nun mit Hilfe der spanischen Gesundheitsbehörden die Daten erneut erhoben, analysiert und in *The Lancet* publiziert.

In die neue Analyse wurden 59.124 Patienten eingeschlossen (29). Während des Untersuchungszeitraums von 9,7 Jahren traten insgesamt 7.174 Todesfälle (12,1 %) auf, davon 2.361 (4,0 %) kardiovaskulärer Genese. In verschiedenen statistischen Modellen konnte gezeigt werden, dass der systolische 24-Stundenblutdruck (Hazard Ratio, HR pro Standardabweichung 1,41; 95 %-KI 1,36-1,47) stärker mit dem Auftreten von Todesfällen assoziiert war als der Praxisblutdruck. Am stärksten war der nächtliche Blutdruck in der 24-h-Messung mit der Sterblichkeit assoziiert (6-fach erhöht) (siehe Abbildung 9).

	All-cause death		Cardiovascular death	
	Confounder-adjusted χ^2 statistic	Informativeness*	Confounder-adjusted χ^2 statistic	Informativeness*
Clinic systolic	61·2	100%	29·1	100%
24-h systolic	293·1	479%	135·4	465%
Daytime systolic	233·0	381%	113·3	389%
Night-time systolic	361·7	591%	175·8	604%

Abb. 9: Relative Aussagekraft verschiedener Blutdruckmesswerte für Gesamtsterblichkeit und kardiovaskulären Tod. Staplin N et al., Lancet 2023;401(10393):2041-2050. **(20)**

Diese Ergebnisse waren unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, kardiovaskulären Komorbiditäten und antihypertensiver Therapie. Ferner wurde auch der Einfluss einer maskierten Hypertonie (normale Praxisblutdruckwerte, erhöhte Langzeitblutdruckwerte) und der Weißkittelhypertonie (erhöhte Praxisblutdruckwerte, normale Langzeitblutdruckwerte) untersucht. Interessanterweise wiesen Patienten mit maskierter Hypertonie eine schlechte Prognose auf (HR für Gesamtsterblichkeit 1,24; 95 %-KI 1,12-1,37). Dies liegt wahrscheinlich an der Tatsache, dass Patienten mit einer maskierten Hypertonie erst dann auf das Vorliegen einer Hypertonie untersucht werden, wenn bereits hypertensive Endorganschäden (z. B. linksventrikuläre Hypertrophie, Proteinurie, Fundus hypertonicus etc.) diagnostiziert worden sind. Inwieweit eine antihypertensive Behandlung bei diesen Patienten mit einer Prognoseverbesserung einhergeht, ist unbekannt und muss in Studien untersucht werden. Das Risiko für Patienten mit einer permanenten Hypertonie war gleich (HR für Gesamtsterblichkeit 1,24; 95 %-KI 1,15–1,32). Anders als in der zuvor zitierten Arbeit wurde bei reiner „Weißkittelhypertonie“ keine erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtsterblichkeit gefunden (HR für Gesamtsterblichkeit 0,90; 95 %-KI 0,84-0,97).

Kommentar: Die Behandlungsindikation bei Hypertonie besteht bei den meisten Patienten bei Praxisblutdruckwerten ≥ 140/90 mmHg, bei über 80-Jährigen bei ≥ 160/90 mmHg, bzw. ≥ 130/80 mmHg im Gesamtmittelwert bzw. ≥ 135/85 mmHg im Tagesmittelwert. In der Diagnosestellung nehmen praxisunabhängige Messungen (Langzeit- und häusliche Blutdruckmessungen) eine wichtige Rolle ein. Es konnte gezeigt werden, dass die Langzeitblutdruckmessung prognostisch wichtige Informationen liefern kann. Vor allem der nächtliche Blutdruck ist prognostisch bedeutsam. Das Vorliegen einer maskierten Hypertonie (normale Praxisblutdruckwerte, erhöhte Langzeitblutdruckwerte) war mit einem erhöhten Risiko für Gesamtsterblichkeit assoziiert, ebenso wie das Vorliegen einer permanenten Hypertonie. Hingegen war eine Weißkittelhypertonie (erhöhte Praxisblutdruckwerte, normale Langzeitblutdruckwerte) nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet.

2.2.3 Praxisblutdruckmessung – Einfluss der Manschettengröße

Die Praxisblutdruckmessung ist von essenzieller Wichtigkeit für das Management von Patienten mit Hypertonie, nicht nur zur korrekten Diagnose, sondern auch zur Therapiesteuerung (21). Die Europäischen Hypertonie Leitlinien und die Deutsche Hypertonieliga sprechen Empfehlungen zur korrekten Praxisblutdruckmessung aus (siehe Abbildung).

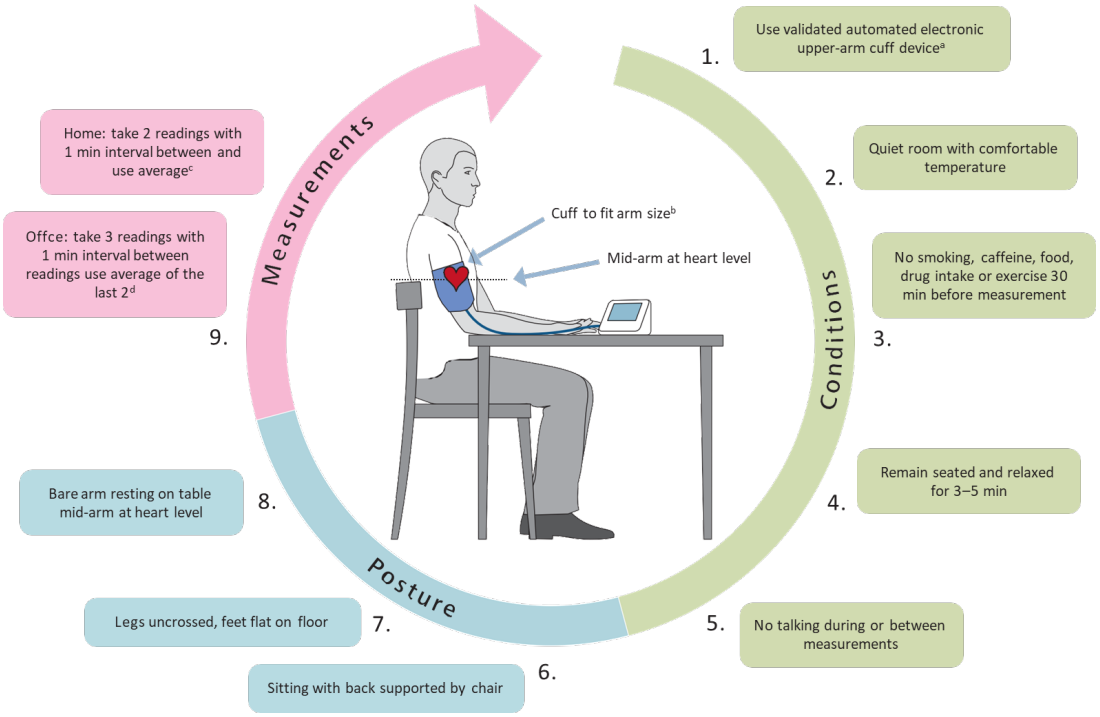


Abb. 10: Empfehlungen zur Durchführung einer korrekten Praxisblutdruckmessung. Mancia G et al., J Hypertens. 2023;41:1874–2071. **(16)**

Die Blutdruckmessungen sollten im Sitzen durchgeführt werden mit beiden Füßen auf dem Boden. Die Manschette sollte am Oberarm so anliegen, dass sie sicher in der Mitte des Oberarms platziert wird (Manschette auf Herzhöhe). Vor der Messung sollte der Patienten zur Ruhe kommen (ca. 3-5 Min. warten). Bei jeder Messung sollten 3 Messungen hintereinander vorgenommen werden (Abstand ca. 1 Min.) aus denen folglich ein Mittelwert gebildet werden. Die Manschette muss an den Oberarmumfang des Patienten angepasst werden. Die Empfehlungen sehen wie folgt aus:

Oberarmumfang	Manschettengröße
22 – 26 cm	12 – 22 cm
27 – 34 cm	16 – 30 cm
35 – 44 cm	16 – 36 cm
45 – 52 cm	16 – 42 cm

Tab. 2: Auswahl der richtigen Blutdruckmanschettengröße anhand des individuellen Oberarmumfangs. Empfehlung gemäß der American Heart Association. Modifiziert nach https://hyper10sion.com/faq/blutdruck-messung-welche-manschettengroesse-soll-ich-wahlen

Zur Durchführung einer korrekten Blutdruckmessung ist die Auswahl einer passenden Blutdruckmanschette von besonderer Relevanz. Den Effekt einer zu kleinen bzw. großen Blutdruckmanschette wurde nun systematisch untersucht. In die randomisierte Studie wurden 195 Studienteilnehmer (66 % Frauen, 51 % mit Hypertonie) eingeschlossen **(22)**. Gemäß ihrem Oberarmumfang hätten 25

Patienten eine kleine Blutdruckmanschette (20-25 cm), 54 die Standardversion für Erwachsene (25,1-32 cm), 66 eine große (40,1-55 cm) und 40 eine XL-Variante benötigt. Die Studienteilnehmer wurden in zufälliger Reihenfolge 3 Messungen, mit einer passenden, einer zu kleinen und einer zu großen Manschette, und zum Abschluss einer erneuten Messung mit einer passenden Manschette unterzogen.

Wurde eine kleinere Manschette als die Einheitsmanschette verwendet, lag der systolische Blutdruck im Schnitt 3,6 mmHg niedriger als mit der korrekten Manschette. Umgekehrt war bei großem Oberarmumfang die Messwerte mit der Standardmanschette höher, und zwar um 4,8 mmHg, wenn nur 1 Größe, und um 19,5 mmHg, wenn 2 Größen mehr angemessen gewesen wären. Die entsprechenden Abweichungen im diastolischen Blutdruck beliefen sich auf -1,3 mmHg (Einheitsmanschette 1 Größe zu groß), +1,8 mmHg (1 Größe zu klein) und +7,4 mmHg (2 Größen zu klein). Die Effekte einer nicht passenden Manschette waren unabhängig davon, ob der systolische Druck unter oder über 130 mmHg lag oder ob die Teilnehmenden adipös waren oder nicht.

Kommentar: Die Auswahl einer passenden Manschettengröße ist von erheblicher Relevanz für die Erhebung einer validen Blutdruckmessung. Die Studie zeigt auch, dass es keine einheitliche Blutdruckmanschette für alle Patienten gibt. Die Verwendung einer (zu kleinen) Standardmanschette kann dazu führen, dass fälschlich eine Hypertonie diagnostiziert und behandelt wird. Die Auswirkung einer falschen Manschettengröße war umso ausgeprägter, je massiger der Oberarm war. Insbesondere wenn die Manschette zu klein für den Oberarmumfang ist, war die Abweichung der Messung besonders groß (bis zu 20 mmHg systolisch und 7 mmHg diastolisch).

2.2.4 Medikamentöse Therapie

2.2.4.1 Leitliniengerechte medikamentöse Therapie

Die meisten Patienten mit Hypertonie benötigen eine lebenslange medikamentöse Therapie, um eine leitliniengerechte Blutdruckeinstellung zu erreichen. In den Leitlinien von 2023 werden unverändert 5 Medikamentenklassen gleichberechtigt zur antihypertensiven Behandlung empfohlen (19). Hierzu zählen: ACE-Hemmer (ACE-i), Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Beta-Blocker (BB), Kalziumkanalblocker (CCB) und Diuretika (Thiazide und Thiazid-ähnliche), die alle in randomisierten Studien und Metaanalysen zeigen konnten, dass sie sowohl den Blutdruck als auch kardiovaskuläre Komplikationen reduzieren können.

Die Therapie mit BB wurde in den 2018 Hypertonie Leitlinien (23) vor allem bei Patienten mit kardialer Komorbidität empfohlen (Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Z. n. Myokardinfarkt oder Vorhofflimmern) bzw. bei jüngeren Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, da, insbesondere bei direktem Vergleich von BB mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems, Daten existieren, die auf geringere Therapieeffekte bei der Prophylaxe des Schlaganfalls hindeuten. Diese Daten beziehen sich jedoch vor allem auf den BB Atenolol, der aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und geringen Effektivität nicht empfehlenswert ist (24). Ferner standen bis vor geraumer Zeit BB nicht als Fixkombinationspartner in Europa zur Verfügung. Das hat sich nun geändert.

Vor diesem Hintergrund haben in den neuen Leitlinien BB eine gewisse Aufwertung erhalten und können nun zu jedem Therapieschritt hinzugenommen werden. Dies wird damit begründet, dass BB ebenfalls gezeigt haben, dass sie das kardiovaskuläre Risiko reduzieren können und moderne, beta1-selektive BB nun auch in Fixkombinationen zur Verfügung stehen. In Abbildung 11. ist das Behandlungsschema mit möglichen Kombinationen dargestellt. Blaue Verbindungen stellen bevorzugte Kooperationspartner dar.

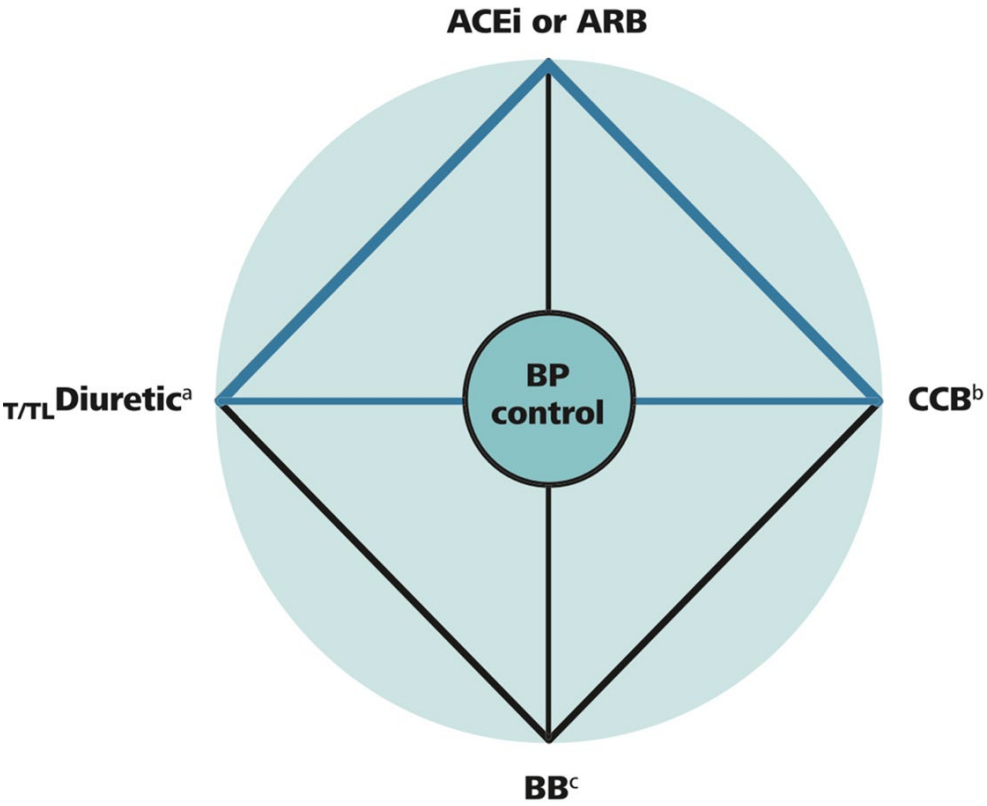


Abb. 11: Medikamentöse Erstlinientherapie bei Hypertonie und mögliche (schwarze Striche) bzw. bevorzugte (blaue Striche) Kombinationen. ACE-Hemmer (ACE-i), Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Beta-Blocker (BB), Kalziumkanalblocker (CCB), Diuretika (Thiazide und Thiazid-ähnliche). Mancia G et al., J Hypertens. 2023;41:1874–2071. **(16)**

In den Leitlinien wird ausdrücklich auf die schlechte Einnahmetreue von hypertensiven Patienten hingewiesen. Ziel muss es sein, ein effektives und zugleich unkompliziertes Therapieregime zu wählen. Daher wird speziell auf die Wichtigkeit von Fixkombinationen hingewiesen, die gezeigt haben, dass sie sowohl die Therapietreue, als auch die Blutdruckkontrolle und das Outcome von Patienten verbessern können (25). Die Leitlinien empfehlen daher, auch vor dem Hintergrund der geänderten Zieldruckwerte, eine antihypertensive Therapie mit einer initialen Zweifach-Fixkombination aus ACE-i oder ARB + CCB oder Diuretikum zu beginnen (siehe Abbildung 12). Dies soll die Basistherapie für die meisten Patienten darstellen. Ausgenommen hiervon sind Patienten mit Grad 1 Hypertonie (v. a. mit systolischen Blutdruckwerten < 150 mmHg) und niedrigem Risiko sowie sehr alte (≥ 80 Jahre) oder gebrechliche Patienten.

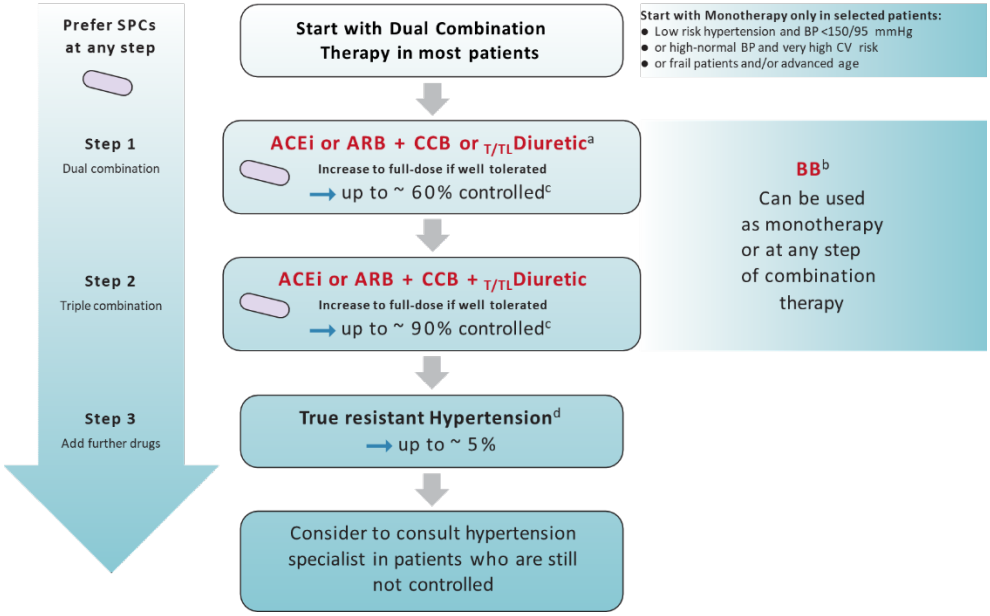


Abb. 12: Medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie. Mancia G et al., J Hypertens. 2023;41:1874–2071. **(16)**

Liegt unter dieser Therapie mit 3 Substanzklassen in ausreichender Dosierung keine Blutdruckkontrolle vor, wird von einer therapieresistenten Hypertonie gesprochen, die mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton (25–50 mg pro Tag) behandelt werden sollte (ggf. in Kombination mit anderen Diuretika, Alpha-Blocker oder BB).

2.2.4.2 Heterogenität von Erstlinien-Antihypertensiva

Zu den von den Leitlinien empfohlenen Erstlinien-Antihypertensiva gehören ACE-Hemmer (ACE-i), Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Beta-Blocker (BB), Kalziumkanalblocker (CCB) und Diuretika (Thiazide und Thiazid-ähnliche). Eine schwedische Studie untersuchte in einem randomisierten, kontrollierten Design die Heterogenität und das individuelle Ansprechen von Patienten mit unkontrollierter Hypertonie. Hierzu wurden 280 Patienten mit unkontrollierter Hypertonie im Altern von 64 Jahren mit einem mittleren Tagesblutdruck von durchschnittlich 154/89 mmHg untersucht (26). Sie erhielten nach einer zweiwöchigen Auswaschphase jedes der Medikamente (Lisinopril 20 mg, Candesartan 16 mg, HCT 25 mg oder Amlodipin 10 mg) in zufälliger Reihenfolge 7-12 Wochen lang als Monotherapie. Zwischen den einzelnen Medikationsphasen lag eine einwöchige Auswaschphase. Für jeweils 2 Medikamente gab es 2 Durchläufe, um die Robustheit der Ergebnisse zu belegen.

Insgesamt wurden 1.468 Behandlungsphasen mit einer medianen Dauer von 8 Wochen ausgewertet. Dabei zeigten sich erhebliche Differenzen zwischen den einzelnen Medikamenten und zwischen den Probanden, sowohl im Durchschnitt als auch zwischen den Probanden unter gleicher Medikation sowie zwischen den verschiedenen Therapien bei ein und demselben Patienten. Deutliche Unterschiede ergaben sich für eine Therapie mit Lisinopril versus HCT, Lisinopril versus Amlodipin, Candesartan versus HCT und Candesartan versus Amlodipin. Wohingegen zwischen Lisinopril und Candesartan bzw. zwischen

Hydrochlorothiazid und Amlodipin keine wesentlichen Unterschiede festzustellen waren (siehe Abbildung 13).

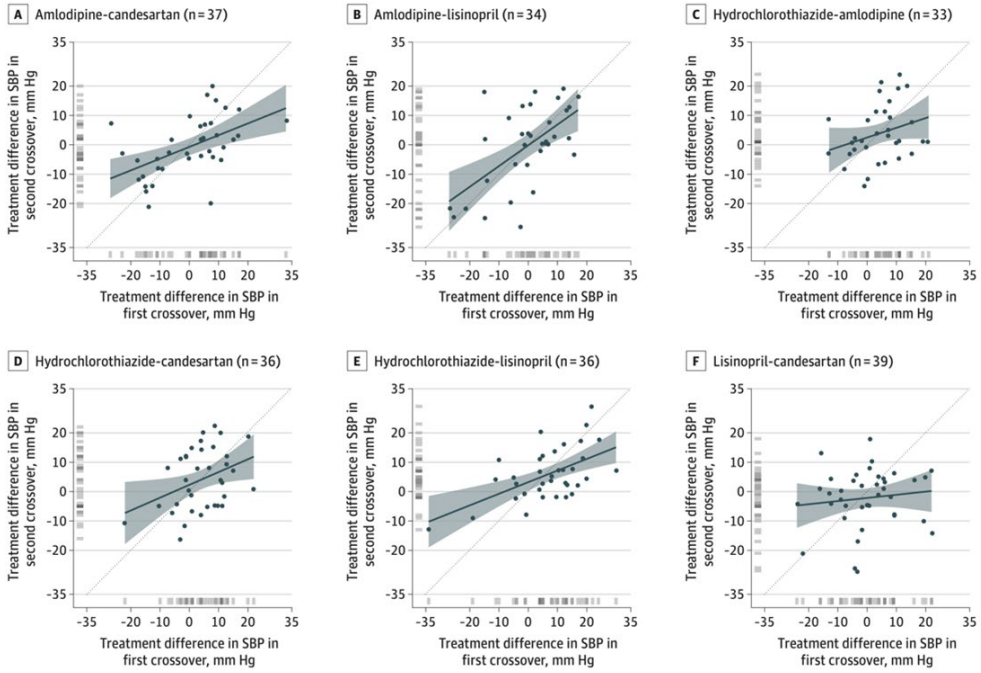


Abb. 13: Jeder Punkt steht für einen Teilnehmer mit 2 Crossover für dieses Behandlungspaar. In jedem Feld zeigen beide Achsen den Blutdruckunterschied zwischen dem ersten aufgeführten Medikament minus dem zweiten aufgeführten Medikament, zum Beispiel: Blutdruck unter Amlodipin minus Blutdruck unter Candesartan. Die x-Achse zeigt den Unterschied beim ersten Crossover und die y-Achse den Unterschied beim zweiten Crossover bei demselben Teilnehmer. Sundström J et al., JAMA 2023;32(14):1160-1169. (26)

Bei einer personalisierten Auswahl der medikamentösen Therapie konnte eine zusätzliche Senkung des Tagesblutdrucks von 4,4 mmHg erzielt werden. Dies entspricht etwa dem Zweifachen dessen, was sich mit einer Verdopplung der Dosis eines ersten Antihypertensivums erreicht werden kann. Die Studie war zu klein und zu kurz, um einen unterschiedlichen Effekt auf kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit zwischen den Therapien zu untersuchen. Leider konnten bislang keine Marker oder phänotypischen Charakteristika des individuellen Ansprechens einer medikamentösen antihypertensiven Therapie identifiziert werden.

Kommentar: Der Vergleich einer antihypertensiven Therapie mit Lisinopril, Candesartan, HCT oder Amlodipin zeigte sowohl inter- als auch intraindividuell eine erhebliche Variabilität. Durch eine personalisierte Therapie lassen sich zusätzliche Blutdrucksenkungen erzielen, die über einer reinen Verdopplung einer Monotherapie liegen. Ein Wechsel von ACE-I auf ARB und HCT auf Amlodipin scheint nicht zu einer zusätzlichen Blutdrucksenkung beizutragen. Da keine individuellen Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine Therapie vorliegen, liefert auch diese Studie gute Gründe, bereits initial mit einer dualen (Fixdosis-) Kombinationstherapie zu beginnen.

2.2.4.3 Zilebesiran – siRNA Therapeutikum

Angiotensinogen ist die Vorstufe der Angiotensin-Peptide ACE-I und ACE-II und spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Hypertonie und stellt die Basis des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems dar (siehe Abbildung 14). Zilebesiran ist ein RNA-Interferenztherapeutikum (siRNA) das die Angiotensinogen-Synthese inaktiviert und damit zu einer Abnahme des Angiotensinogen-Spiegels im Serum führt (27). Zilebesiran ist eine RNA-Sequenz, die mit N-Acetylgalaktosamin (GalNAc)-Resten konjugiert ist und deshalb in der Leber akkumuliert. Das Konzept der siRNA kennen wir mittlerweile auch aus anderen Indikationen (Amyloidose, primäre Hypercholesterinämie, primäre Hyperoxalurie Typ 1, etc.).

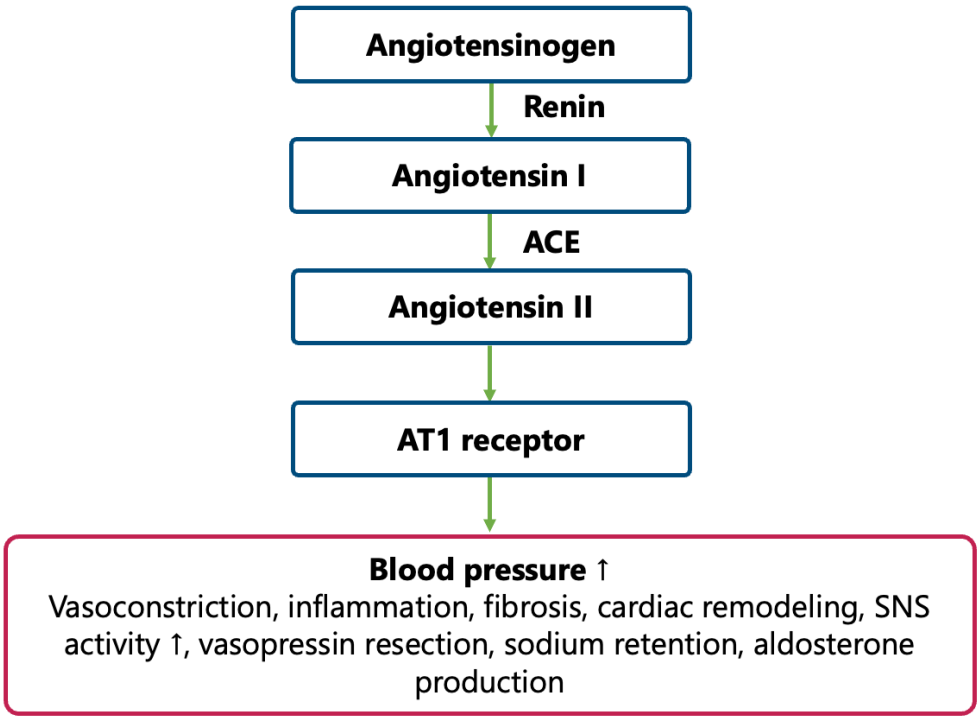


Abb. 14: Renin-Angiotensin-Pathway. Touyz RM et al. New Engl J Med. 2023;389(3):278-281.

In der multizentrischen Phase-I-Studie wurde bei 107 Patienten mit Hypertonie die Wirkung von Zilebesiran untersucht, das über Gen-Silencing die Synthese von Angiotensinogen in der Leber hemmt **(28)**. Insgesamt 84 Patienten (Teil A der Studie) wurden in einem 2:1-Verhältnis entweder einer einzelnen aufsteigenden subkutanen Dosis von Zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 oder 800 mg) oder Placebo zugeteilt und über 24 Wochen nachbeobachtet. Bei den 12 Patienten im Teil B der Studie wurde die Wirkung einer 800-mg-Dosis von Zilebesiran auf den Blutdruck unter den Bedingungen einer salzarmen (0,23 g pro Tag) oder salzreichen (5,75 g pro Tag) Ernährung untersucht. In Teil E erhielten 16 Patienten zusätzlich noch Irbesartan zu einer 800-mg-Dosis Zilebesiran.

Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung des Angiotensinogen-Serumspiegels gegenüber dem Ausgangswert und pharmakokinetische Eigenschaften des Wirkstoffs sowie Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert, gemessen durch

ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung in den Wochen 6, 8, 12 und 24 in Teil A, während der Einnahme von niedrigem und hohem Salzgehalt vor und nach der Verabreichung der Dosis in Teil B sowie vor und nach der täglichen Verabreichung von Irbesartan in Teil E.

Hautreaktionen an der Injektionsstelle waren die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung und traten bei 6 % der Patienten auf. Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Serumspiegel von Kalium, Natrium oder Kreatinin oder der eGFR festgestellt, sodass die Therapie sicher angewendet werden konnte.

Der Angiotensinogen-Serumspiegel korrelierte dosisabhängig (negativ) mit der Zilebesiran-Dosis. Zilebesiran-Dosen von > 100 mg führten zu einer mittleren Angiotensinogen-Serumspiegel Senkung von > 90 %, die bei den Probanden des Teils A der Studie von Woche 3 bis Woche 12 anhielt. Bei den Patienten, die 800 mg Zilebesiran erhielten, sanken die Angiotensinogen-Serumspiegel bis Woche 24 um > 90 % (siehe Abbildung 15). Die Hinzunahme von Irbesartan führte zu keiner zusätzlichen Senkung des Angiotensinogenspiegels.

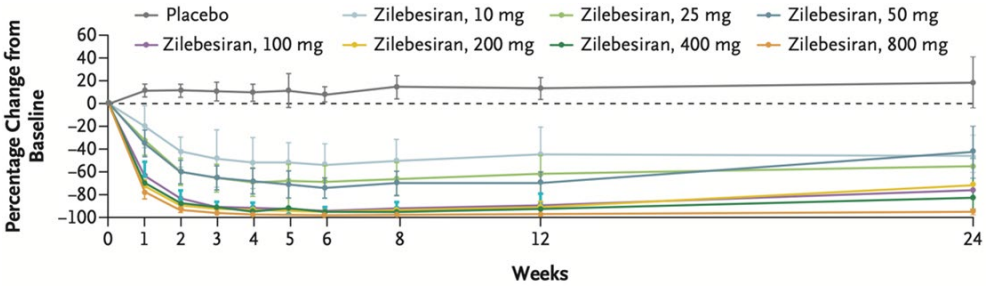


Abb. 15: Veränderung des mittleren Angiotensinogenspiegels im Serum nach einmaliger Verabreichung von Zilebesiran gegenüber dem Ausgangswert. Desai AS et al., N Engl J Med 2023;39(3):228-238. **(28)**

Zum Untersuchungsbeginn lag der mittlere 24-Stundenblutdruck bei 140/87 mmHg. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Zilebesiran-Dosis und der Veränderung des mittleren systolischen 24-Stunden-Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert. Die Abnahme des systolischen Blutdrucks korrelierte mit der Abnahme des Angiotensinogen-Serumspiegels. Nach Einzeldosen von Zilebesiran > 200 mg wurden in Woche 8 eine Senkung des systolischen Blutdrucks um > 10 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um > 5 mmHg beobachtet. Bei den 8 Patienten, die 800 mg Zilebesiran erhielten, wurde nach 24 Wochen eine Abnahme des systolischen/diastolischen Blutdrucks von -22,5/-10,8 ± 5,1/2,7 mmHg dokumentiert (siehe Abbildung 16).

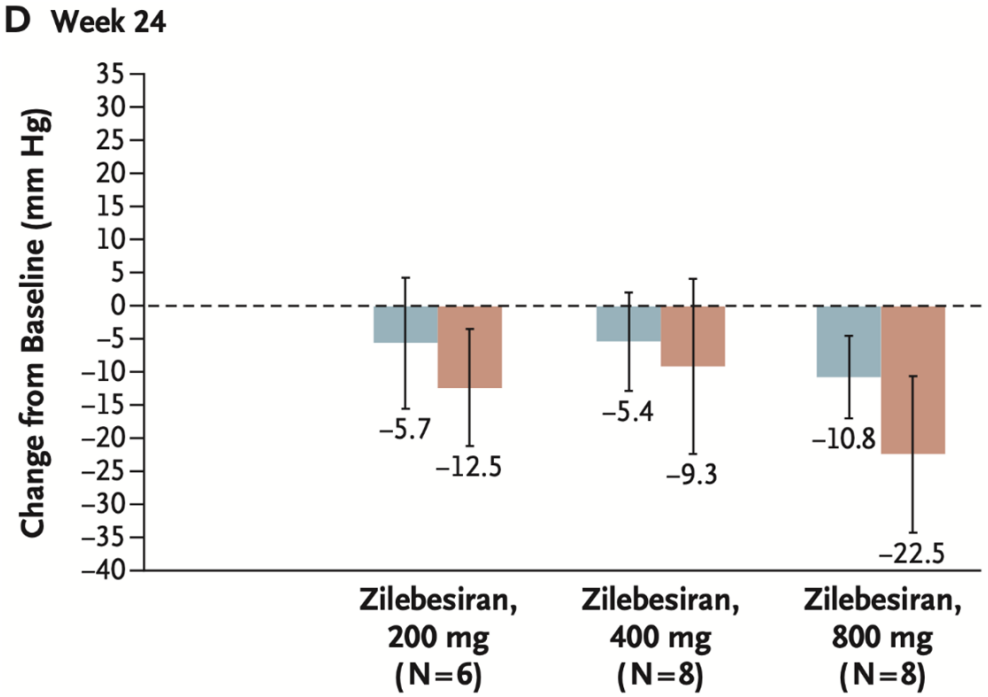


Abb. 16: Änderung des Blutdrucks nach 24 Wochen. Desai AS et al., N Engl J Med 2023;39(3):228-238. **(28)**

In Studienteil B konnte gezeigt werden, dass der blutdrucksenkende Effekt einer salzarmen Diät durch die Behandlung mit Zilebesiran noch einmal deutlich gesteigert werden konnte. Eine zusätzliche Behandlung mit Irbesartan von Patienten, die 800 mg Zilebesiran erhalten hatten (Teil E der Studie), zeigte innerhalb von 2 Wochen keine wesentliche zusätzliche Blutdrucksenkung nach Administration von Irbesartan.

Zu den Limitationen der Studie gehört unter anderem die kleine Fallzahl und die relativ kurze Dauer der Nachbeobachtung. Das teratogene Potenzial von Zilebesiran ist unbekannt. Auch wissen wir nicht, ob, in Notfallsituationen, ein unterschiedliches Ansprechen auf Katecholamine besteht bzw. ob sich die Wirkung von Zilebesiran antagonisieren lässt.

Kommentar: Die Intervention mit RNA-Interferenztherapeutika (siRNA) hat das Potenzial, die Pharmakotherapie zu revolutionieren. In der Indikation der Hypercholerstinämie (Inclisiran) zur spezifischen Senkung von Lipoprotein(a) ist die klinische Entwicklung weit fortgeschritten. Mit Zilebesiran steht eine neue Substanz zur Therapie der Hypertonie nun in den Startlöchern. Die Therapie würde eine zweimalige Injektion pro Jahr notwendig machen und damit sicherlich auch das bekannte Problem der Nicht-Adhärenz zur etablierten antihypertensiven Therapie adressieren können. Weitere Studien zur Sicherheit und Effektivität von Zilebesiran sind notwendig und bereits geplant. In einigen Jahren könnten sich siRNA-Therapeutika, sofern sie ihre Sicherheit und Effektivität zweifelsfrei belegt haben, die kardiovaskuläre Präventionsmedizin grundlegend verändern.

2.2.4.4 Baxdrostat – Aldosteronsynthase-Inhibitor

Selektive Aldosteronsynthase-Inhibitoren sind eine neue Klasse von Antihypertensiva. Die Herausforderung bei der Entwicklung dieser Substanzklasse liegt darin, dass die Cortisolsynthase (CYP11β1) und die Aldosteronsynthase (CYP11β2) sehr ähnlich zueinander sind (29). Die beiden Enzyme weisen eine Homologie von > 93 % auf. Die Corstisolproduktion soll jedoch nicht beeinflusst werden, sondern nur die von Aldosteron, weshalb die Substanzen eine hohe Selektivität für das Enzym CYP11β2 aufweisen müssen.

In einer Phase-II-Studie (BrigHTN) wurde Baxdrostat, ein hochselektiver Hemmer der Aldosteronsynthase, bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie untersucht **(30)**. Es wurden 248 Patienten unter einer stabilen Therapie mit mindestens 3 antihypertensiven Substanzen – darunter ein Diuretikum – eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt, der Blutdruck zum Studienbeginn lag bei 149/88 mmHg.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder 0,5 mg, 1 mg oder 2 mg jeweils einmal täglich über 12 Wochen oder Placebo. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des systolischen Praxisblutdrucks nach 12 Wochen verglichen mit Placebo. Nach 12 Wochen kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion des systolischen Blutdrucks um 20,3 mmHg mit 2 mg Baxdrostat, 17,5 mmHg mit 1 mg Baxdrostat und 12,1 mmHg mit 0,5 mg Baxdrostat. In der Placebogruppe nahm der systolische Blutdruck um 9,4 mmHg ab. Placebo-korrigiert kam es zu einer Abnahme unter einer Therapie mit 2 mg (-11,0 mmHg) und 1 mg (-8,1 mmHg), nicht jedoch unter einer Therapie mit 0,5 mg (siehe Abbildung 17).

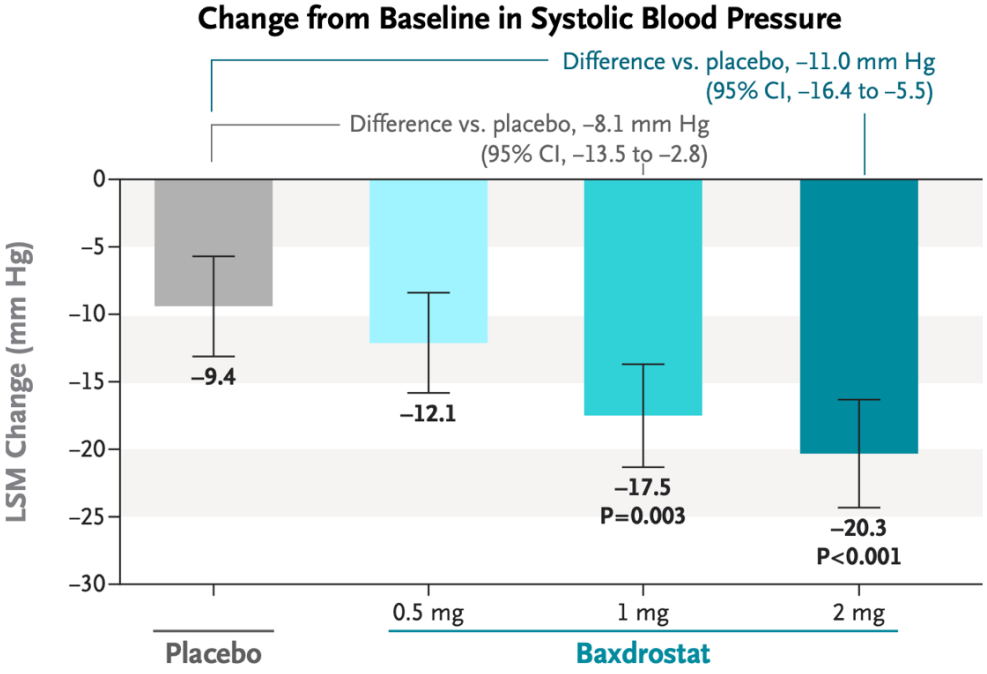


Abb. 17: Änderung des systolischen Blutdrucks unter Placebo und Therapie mit Baxdrostat. Modifiziert nach Freemann MW et al., N Engl J Med 2023;388(5):395-405. **(30)**

Die Blutdruckreduktion korrelierte mit der Abnahme der Aldosteronkonzentration und einem kompensatorischen Anstieg der Plasmareninaktivität. Die Therapie mit Baxdrostat hat keinen Einfluss auf die Cortisolproduktion. Baxdrostat wurde gut vertragen. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in Tabelle 3

dargestellt. Bei keinem der Patienten ist es zu einer Nebenniereninsuffizienz gekommen und es sind keine Todesfälle unter der Therapie berichtet worden. Bei 2 Patienten kam es in Zusammenhang mit der Baxdrostat-Behandlung zu einem Anstieg des Kaliumspiegels um ≥ 6,0 mmol/l. Nach Beendigung der Therapie und erneuter Initiierung trat diese Erhöhung nicht mehr auf. Kein Patient brach die Studie aufgrund von zu hohen Kaliumwerten ab.

Ereignis	Plazebo	Baxdrostat
Schwere UAW	2 (3%)	12 (6%)
Hyponatriämie	0	3 (1%)
Hypotonie	0	1 (<1%)
Kalium >6 mmol/l	0	3 (1%)
Kalium 5,5-6 mmol/l	1 (<1%)	3 (1%)

Tab. 3: Unerwünschte Wirkungen unter Therapie mit Placebo und Baxdrostat.

Kommentar: Aldosteronantagonisten sind Mittel der Wahl bei therapieresistenter Hypertonie, weisen klinisch jedoch eine schlechte Persistenz auf (nach 3 Jahren etwa 50 %). Die Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten Spironolacton und Eplerenon wirken direkt an der Niere und können zu einer Hyperkaliämie führen. Die selektive Blockade der Aldosteronsynthese stellt einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt dar. Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, die Baxdrostat erhalten, kommt es zu einer dosisabhängigen Reduktion des Blutdrucks. Nach dieser Dosisfindungsstudie sind weitere, größere Studie notwendig, um die Langzeit-Sicherheit und Effektivität von Baxdrostat bei Patienten mit Hypertonie und sicherlich auch bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz zu evaluieren. Eine weitere Substanz dieser neuen Medikamentenklasse ist Lorundrostat, das sich ebenfalls in der klinischen Entwicklung befindet.

2.2.5 Renale Denervation

In den letzten 20 Jahren wurden einige interventionelle Therapieansätze als zusätzliche Behandlungsoptionen bei unkontrollierter Hypertonie entwickelt (23,31). Zu den am weitesten fortgeschrittenen gehört sicherlich die renale Denervation (RDN). In den 2018 Leitlinien zum Hypertoniemanagement der ESC/ESH wurde noch empfohlen, dass interventionelle Verfahren zur Therapie der Hypertonie nicht in der Routinebehandlung (außerhalb von Studien) eingesetzt werden sollten. Mehrere neue multizentrische, randomisierte, scheinkontrollierte und verblindete Studien belegen mittelweile die Effektivität der RDN (32-37). Dies führte im Jahr 2023 nun auch zu einer Änderung der Empfehlungen von Fachgesellschaften und Leitlinien.

Von der Arbeitsgruppe Hypertonie der ESC gemeinsam mit der European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) wurde ein Positionspapier zur RDN veröffentlicht, in dem die aktuelle Evidenzlage und Konsensusaussagen zur Patientenselektion, Zentrumsausstattung, Prozedur sowie Überlegungen zu zukünftigen Studiendesigns **(38)** vorgestellt werden. Hierzu steht auch ein deutscher Kommentar der DGK zur Verfügung **(39)**.

Im Konsensusdokument wird empfohlen, bei therapieresistenter Hypertonie und nicht höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion geeignete Patienten über die Option einer RDN zu informieren. Konkret sind dies Patienten mit einem Blutdruck von ≥ 140/≥ 90 mmHg trotz der nachweislichen Einnahme von mindestens 3 Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums in adäquater Dosierung. Eine Weißkittelhypertonie muss mittels Langzeitblutdruckmessung (24-h-Mittelwert ≥ 130 mmHg systolisch oder Tagesmittelwert ≥ 135 mmHg systolisch) oder Heimmessungen ausgeschlossen werden. Die geschätzte GFR sollte > 40 ml/min/1,73 m^2 sein. Nicht empfohlen wird eine RDN bei Patienten mit höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich Dialysepflichtigkeit, Nierentransplantation, fibromuskulärer Dysplasie, funktioneller Einzelniere und nicht behandelter sekundärer Hypertonie (siehe Abbildung 18).

Für Patienten mit unkontrollierter Hypertonie und Unverträglichkeiten oder nachgewiesener Nicht-Adhärenz unter weniger als 3 antihypertensiven Substanzen kann eine RDN nach entsprechender Aufklärung ebenfalls als eine mögliche Behandlungsoption in Betracht gezogen werden. Unverträglichkeiten sollten aufgearbeitet und entsprechend dokumentiert sein, Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz (Verwendung von Fixkombinationen, vereinfachte Therapieregime, etc.) sollten ergriffen worden sein (siehe Abbildung 18 (19)).

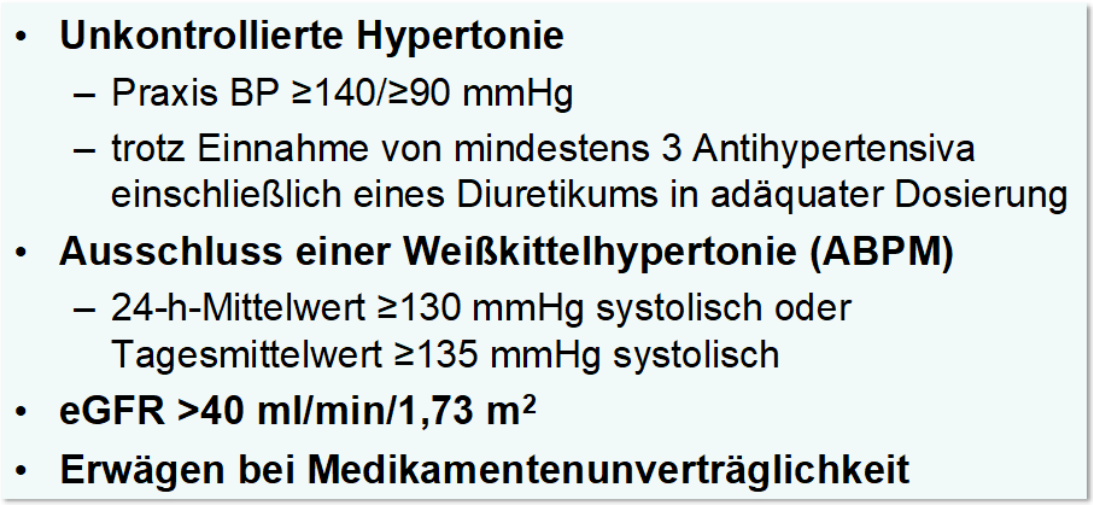


Abb. 18: Patientenselektion zur RDN gemäß Empfehlungen der ESC. Modifiziert nach Mancia G et al., J Hypertens. 2023;41:1874–2071. **(16)**

Die deutschen Fallgesellschaften (DGK, DHL und DGFN) zertifizieren gemeinsam Zentren mit entsprechender Expertise in Deutschland. Nähere Informationen können unter https://rdz.dgk.org/ abgerufen werden.

Auch die Nationalen Versorgungsleitlinien Hypertonie 2023 (40) haben sich zur Anwendung einer RDN geäußert: „*Eine mögliche Indikation für die RDN sieht die Leitliniengruppe, wenn individuelle Therapieziele nach dem Ausschöpfen einer leitliniengerechten Therapie nicht erreicht werden können. Dazu zählen einerseits Menschen mit optimal therapierter, weiterhin therapieresistenter Hypertonie, aber auch solche, die leitliniengerechte Maßnahmen nicht tolerieren (nicht vertragen oder ablehnen, bzw. bei Vorliegen von Nicht-Adhärenz siehe auch Empfehlung).*“

Auch die 2023 Europäischen Leitlinien zum Management der Hypertonie nehmen Bezug zur RDN und führen sie wieder in das Therapieregime der therapieresistenten Hypertonie ein (siehe Abbildung 19).

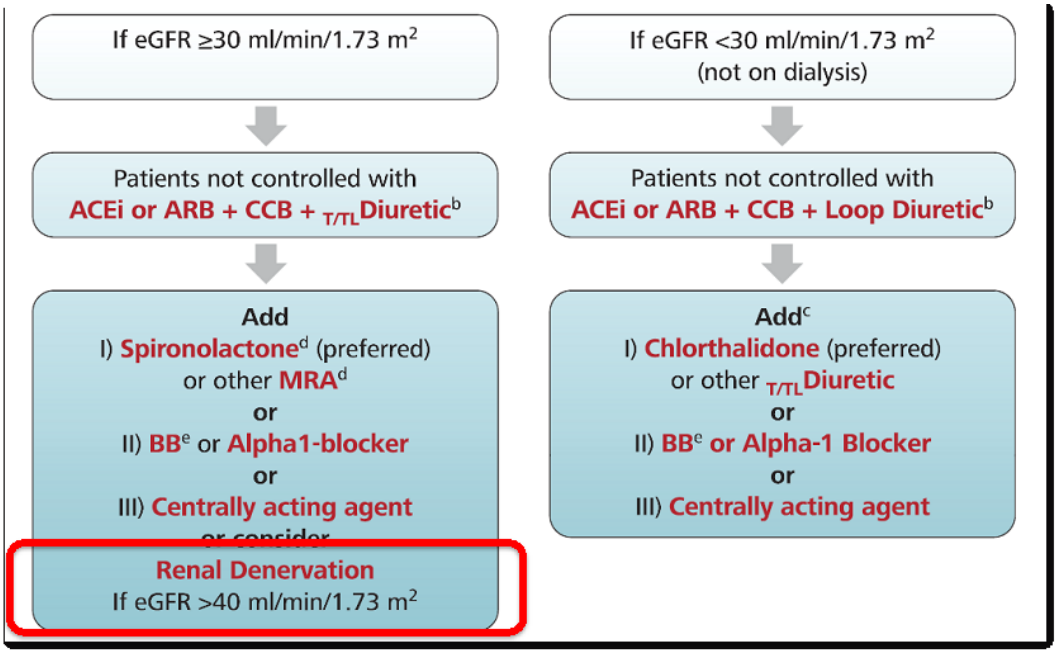


Abb. 19: Management der therapieresistenten Hypertonie mit eGFR über bzw. unter 30 ml/min/1,73 m². Modifiziert nach Mancia G et al., J Hypertens. 2023;41:1874–2071. **(16)**

Bislang kann die individuelle Blutdrucksenkung nach RDN nicht prognostiziert werden. Es gibt aktuell keinen Parameter, der das Ansprechen auf die Therapie vorhersagen kann. Grundsätzlich gilt, dass je höher der Ausgangswert des Blutdrucks ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Blutdrucksenkung. Dabei führt die RDN unabhängig von der begleitenden Therapie – sowohl mit antihypertensiver Medikation als auch ohne Medikation – bei etwa 3 von 4 Patienten zu einer zusätzlichen, signifikanten Blutdruck-senkung.

Die aktuellen Studien- und Registerdaten mit über 5.000 Patienten zeigen, dass sowohl die Radiofrequenz- als auch Ultraschall-RDN sicher zur Anwendung gebracht werden kann. Die Nierenfunktion bleibt erhalten und die Inzidenz von Nierenarterienstenosen liegt bei < 0,5 % pro Jahr, was niedriger ist als die natürliche Inzidenz bei hypertensiven Patienten.

Kommentar: Die RDN konnte in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien zeigen, dass sie zu einer anhaltenden Blutdrucksenkung führen kann, sowohl bei Patienten mit als auch ohne begleitende antihypertensive Therapie. Im Jahr 2023 haben mehrere Positionspapiere von Fachgesellschaften, die Europäischen Hochdruckleitlinien sowie die Nationale Versorgungsleitlinie zur Anwendung einer RDN im klinischen Alltag Stellungbezogen.

Die RDN kann bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (> 3 antihypertensive Substanzen), nach Ausschluss einer Weißkittelhypertonie und bei erhaltener Nierenfunktion (eGFR > 40 ml/min) als zusätzliche, nicht-medikamentöse Therapie, in Betracht gezogen werden. Auch bei Patienten mit nachgewiesener Nicht-Adhärenz zur medikamentösen Therapie (beispielsweise

durch Medikamentenunverträglichkeiten) kann eine RDN erwogen werden. Der Eingriff sollte nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden (siehe auch https://rdz.dgk.org/).

2.3 Literatur

1. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;1157–1172.

2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

3. **Mark PB, Carrero JJ, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Coresh J, Surapaneni A, Brunskill NJ, Chalmers J, Chan L, Chang AR, Chinnadurai R, Chodick G, Cirillo M, De Zeeuw D, Evans M, Garg AX, Gutierrez OM, Heerspink HJL, Heine GH, Herrington WG, Ishigami J, Kronenberg F, Lee JY, Levin A, Major RW, Marks A, Nadkarni GN, Naimark DMJ, Nowak C, Rahman M, Sabanayagam C, Sarnak M, Sawhney S, Schneider MP, Shalev V, Shin JI, Siddiqui MK, Stempniewicz N, Sumida K, Valdivielso JM, Van Den Brand J, Yee-Moon Wang A, Wheeler DC, Zhang L, Visseren FLJ, Stengel B. Major cardiovascular events and subsequent risk of kidney failure with replacement therapy: a CKD Prognosis Consortium study. *Eur Heart J*. 2023;44:1157–1166.**

4. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. Nat. Rev. Nephrol. 2022;18:294–306.

5. **Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, Zhang S, Alhanti B, DeVore AD, Butler J, Heidenreich PA, Huang JC, Kittleson MM, Joynt Maddox KE, McDermott JJ, Owens AT, Peterson PN, Solomon SD, Vardeny O, Yancy CW, Vaduganathan M. Kidney Function and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:330–343.**

6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman C LAD-HTC and I. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;38:1995–2008.

7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang C-E, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozdz J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089–1098.

8. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett BL, Mc Causland FR, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez FA, Shah SJ, Sabatine MS, Kober L, Ponikowski P, Merkely B, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Deterioration in Renal Function. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:1854–1863.

9. van der Giet M, Nitschmann S. Cystatin C-based estimation of glomerular filtration rate. *Inn Medizin* [Internet]. 2023;64:711–714. Available from: https://doi.org/10.1007/s00108-023-01544-8

10. Tolomeo P, Butt JH, Kondo T, Campo G, Desai AS, Jhund PS, Køber L, Lefkowitz MP, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Vaduganathan M, Zile MR, Packer M, McMurray JJV. Importance of cystatin C in estimating glomerular filtration rate: The PARADIGM-HF trial. *Eur Heart J*. 2023;44:2202–2212.

11. Latus J, Schwenger V, Schlieper G, Reinecke H, Hoyer J, Persson PB, Remppis BA, Mahfoud F. Contrast medium-induced acute kidney injury—Consensus paper of the working group "Heart and Kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology. *Internist*. 2021;62:111–120.

12. **Liu Y, Tan N, Huo Y, Chen SQ, Liu J, Wang Y, Li L, Tao JH, Su X, Zhang L, Li QX, Zhang JY, Guo YS, Du ZM, Zhou YP, Fang ZF, Xu GM, Liang Y, Tao L, Chen H, Ji Z, Han B, Chen PY, Ge JB, Han YL, Chen JY. Simplified Rapid Hydration Prevents Contrast-Associated Acute Kidney Injury Among CKD Patients Undergoing Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16:1503–1513.**

13. Kapil V, Khambata RS, Jones DA, Rathod K, Primus C, Massimo G, Fukuto JM, Ahluwalia A. The noncanonical pathway for in vivo nitric oxide generation: The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. *Pharmacol Rev*. 2020;72:692–766.

14. Jones D, Beirne A, Kelham M, Wynne L, Andiapen M, Rathod K, Parakaw T, Adams J, Learoyd A, Khan K, Godec T, Wright P, Antoniou S, Wragg A, Yaqoob M, Mahtur A, Ahluwalia A, Investigators N-C. The Effect of Inorganic Nitrate on Contrast-Induced Nephropathy in Patients undergoing Coronary Angiography/Percutaneous Coronary intervetnion for Acute Coronary Syndrome (ACS). *ESC Congr Amsterdam 2023, Hotline 8* [Internet]. Available from: https://esc365.escardio.org/Session/39883

15. **Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, De Bacquer D, Ballantyne CM, Bernabé-Ortiz A, Bobak M, Brenner H, Carrillo-Larco RM, de Lemos J, Dobson A, Dörr M, Donfrancesco C, Drygas W, Dullaart RP, Engström G, Ferrario MM, Ferrières J, de Gaetano G, Goldbourt U, Gonzalez C, Grassi G, Hodge AM, Hveem K, Iacoviello L, Ikram MK, Irazola V, Jobe M, Jousilahti P, Kaleebu P, Kavousi M, Kee F, Khalili D, Koenig W, Kontsevaya A, Kuulasmaa K, Lackner KJ, Leistner DM, Lind L, Linneberg A, Lorenz T, Lyngbakken MN, Malekzadeh R, Malyutina S, Mathiesen EB, Melander O, Metspalu A, Miranda JJ, Moitry M, Mugisha J, Nalini M, Nambi V, Ninomiya T, Oppermann K, d'Orsi E, Pająk A, Palmieri L, Panagiotakos D, Perianayagam A, Peters A, Poustchi H, Prentice AM, Prescott E, Risérus U, Salomaa V, Sans S, Sakata S, Schöttker B, Schutte AE, Sepanlou SG, Sharma SK, Shaw JE, Simons LA, Söderberg S, Tamosiunas A, Thorand B, Tunstall-Pedoe H, Twerenbold R, Vanuzzo D, Veronesi G, Waibel J, Wannamethee SG, Watanabe M, Wild PS, Yao Y, Zeng Y, Ziegler A, Blankenberg S. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023;389:1273–1285.**

16. **Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM De, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járai Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van De Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874–2071.**

17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT, Levine GN, O'Gara PT, Halperin JL, Past I, Al SM, Beckman JA, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Deswal A, Fleisher LA, Gentile F, Goldberger ZD, Hlatky MA, Ikonomidis J, Joglar JA, Mauri L, Pressler SJ, Riegel B, Wijeysundera DN, Walsh MN, Jacobovitz S, Oetgen WJ, Elma MA, Scholtz A, Sheehan KA, Abdullah AR, Tahir N, Warner JJ, Brown N, Robertson RM, Whitman GR, Hundley J. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. Hypertension. 2018;71:E13–E115.

18. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJG, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009–2020.

19. Mahfoud F, Böhm M, Bongarth CM, Bosch R, Schmieder RE, Schunkert H, Stellbrink C, Trenkwalder P, Vonend O, Weil J, Kreutz R. Comments on the guidelines (2018) of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the management of arterial hypertension. *Internist*. 2019;60:424–430.

20. **Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Baigent C, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet*. 2023;401:2041–2050.**

21. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, Parati G, Rossignol P, Schlaich MP, Teo KK, Townsend RR, Tsioufis C, Weber MA, Weber T, Böhm M. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. Eur. Heart J. 2023;44(23):2066-2077.

22. **Ishigami J, Charleston J, Miller ER, Matsushita K, Appel LJ, Brady TM. Effects of Cuff Size on the Accuracy of Blood Pressure Readings: The Cuff(SZ) Randomized Crossover Trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183:1061–1068.**

23. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, De Backer G, Heagerty AM, Agewall S, Bochud M, Borghi C, Boutouyrie P, Brguljan J, Bueno H, Caiani EG, Carlberg B, Chapman N, Cífková R, Cleland JGF, Collet JP, Coman IM, De Leeuw PW, Delgado V, Dendale P, Diener HC, Dorobantu M, Fagard R, Farsang C, Ferrini M, Graham IM, Grassi G, Haller H, Hobbs FDR, Jelakovic B, Jennings C, Katus HA, Kroon AA, Leclercq C, Lovic D, Lurbe E, Manolis AJ, McDonagh TA, Messerli F, Muiesan ML, Nixdorff U, Olsen MH, Parati G, Perk J, Piepoli MF, Polonia J, Ponikowski P, Richter DJ, Rimoldi SF, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stanton A V., Van De Borne P, Vardas P, Volpe M, Wassmann S, Windecker S, Zamorano JL. 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.

24. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. Hypertension. 2022;79:1153–1166.

25. Fisher NDL, Mahfoud F. Medication adherence in hypertension: lessons learned from renal denervation trials. Eur. J. Prev. Cardiol. 2023;30:34–36.

26. Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, Hagström E, Held C, Lytsy P, Neal B, Marttala K, Östlund O. Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329:1160–1169.

27. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Novel Pharmacological Approaches in the Treatment of Hypertension: A Focus on RNA-Based Therapeutics. *Hypertension*. 2023;80:2243–2254.

28. **Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, Foster D, Huang SA, Rhyee S, Sweetser MT, Bakris GL. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;389:228–238.**

29. Dey S, Frishman WH, Aronow WS. Baxdrostat: An Aldosterone Synthase Inhibitor for the Treatment of Systemic Hypertension. *Cardiol Rev*. 2023;

30. **Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, Murphy B, Alp N, Srivastava A, Bhatt DL, Brown MJ. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388:395–405.**

31. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res*. 2021;128:1080–1099.

32. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Dimitriadis K, Choi JW, East C, D'Souza R, Sharp ASP, Ewen S, Walton A, Hopper I, Brar S, McKenna P, Fahy M, Böhm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1401–1410.

33. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, Rump LC, Persu A, Basile J, Bloch MJ, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Schmieder RE, Sharp ASP, Weber MA, Sapoval M, Fong P, Pathak A, Lantelme P, Hsi D, Bangalore S, Witkowski A, Weil J, Kably B, Barman NC, Reeve-Stoffer H, Coleman L, McClure CK, Kirtane AJ, Sanghvi K, Costello J, Krathan C, Lewis L, McElvarr A, Reilly J, Jenkins S, Cash M, Williams S, Jarvis M, Fong P, Laffer C, Gainer J, Robbins M, Crook S, Maddel S, Hsi D, Martin S, Portnay E, Ducey M, Rose S, DelMastro E, Bangalore S, Williams S, Cabos S, Rodriguez Alvarez C, Todoran T, Basile J, Powers E, Hodskins E, Paladugu V, Tecklenburg A, Devireddy C, Lea J, Wells B, Fiebach A, Merlin C, Rader F, Dohad S, Kim H-M, Rashid M, Abraham J, Owan T, Abraham A, Lavasani I, Neilson H, Calhoun D, McElderry T, Maddox W, Oparil S, Kinder S, Kirtane AJ, Radhakrishnan J, Batres C, Edwards S, Garasic J, Drachman D, Zusman R, Rosenfield K, Do D, Khuddus M, Zentko S, O'Meara J, Barb I, Foster A, Boyette A, Wang Y, Jay D, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476–2486.

34. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, East C, Lee DP, Ma A, Ewen S, Cohen DL, Wilensky R, Devireddy CM, Lea J, Schmid A, Weil J, Agdirlioglu T, Reedus D, Jefferson BK, Reyes D, D'Souza R, Sharp ASP, Sharif F, Fahy M, DeBruin V, Cohen SA, Brar S, Townsend RR, Akarca E, Allaqaband S, Andrikou E, Aoki J, Arnold A, Aronow H, Asami M, Bachinsky W, Barton J, Bass K, Batson B, Bell C, Bertolet B, Bewarder Y, Bihlmaier K, Binner C, Bloom J, Blossom B, Brar S, Brown A, Burke R, Burke MN, Butler M, Calhoun W, Campbell J, Carroll S, Chapman N, Chasen C, Cheng SC, Chia B, Choksi N, Cohen J, Connolly N, Contreras J, Cusack R, Dangas G, David S, Davies J, Dederer J, Denker M, Desch U, Didangelos M, Dienemann T, Dimitriadis K, Dorval JF, Estess J, Fan S, Fengler K, Ferguson L, Fudim M, Fuster V, Garcia F, Garcia S, Garton A, Gessler C, Ghali M, Gummadi B, Gupta A, Gutierrez A, Hardesty P, Hartung P, Haught WH, Haun Y, Hays S, Helmreich W, Hill D, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1444–1451.

35. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, Basile J, Kirtane AJ, Wang Y, Lobo MD, Saxena M, Feyz L, Rader F, Lurz P, Sayer J, Sapoval M, Levy T, Sanghvi K, Abraham J, Sharp ASP, Fisher NDL, Bloch MJ, Reeve-Stoffer H, Coleman L, Mullin C, Mauri L, Wang Y, Jay D, Skeik N, Schwartz R, Rader F, Dohad S, Victor R, Sanghvi K, Costello J, Walsh C, Abraham J, Owan T, Abraham A, Fisher NDL, Mauri L, Sobieszczky P, Williams J, Bloch MJ, Roongsritong C, Todoran T, Basile J, Powers E, Hodskins E, Fong P, Laffer C, Gainer J, Robbins M, Reilly JP, Cash M, Goldman J, Aggarwal S, Ledley G, Hsi D, Martin S, Portnay E, Calhoun D, McElderry T, Maddox W, Oparil S, Huang P-H, Jose P, Khuddus M, Zentko S, O'Meara J, Barb I, Garasic J, Drachman D, Zusman R, Rosenfield K, Devireddy C, Lea J, Wells B, Stouffer R, Hinderliter A, Pauley E, Potluri S, Biedermann S, Bangalore S, Williams S, Zidar D, Shishehbor M, Effron B, Costa M, Kirtane AJ, Radhakrishnan J, Lobo MD, Saxena M, Mathur A, Jain A, Sayer J, Iyer SG, Robinson N, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335–2345.

36. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K, Aoki J, Batson B, Böhm M, Choi JW, Cohen DL, Dangas G, David S, Davies J, Devireddy CM, Kandzari D, Kario K, Lee DP, Lurz PC, Papademetriou V, Patel M, Patel K, Schmieder RE, Sharp ASP, Singh J, Tsioufis K, Walton A, Weber T, Weil J, Zeller T, Ziada K, Tanabe K, Wilkins R, Mahfoud F, East C, Wilensky R, Contreras J, Steigerwalt S, Chapman N, Lea JP, Reedus D, Hoshide S, Ma A, Fengler K, Li P, Svetkey L, Rao A, Schmid A, Watkinson AF, Brown A, Tousoulis D, Hopper I, Suppan M, Agdirlioglu T, Noory E, Chasen C. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2018;391:2346–2355. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331848

37. Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Pocock S, Tsioufis K, Konstantinidis D, Choi J, East C, Lauder L, Cohen DL, Kobayashi T, Schmid A, Lee DP, Ma A, Weil J, Agdirlioglu T, Schlaich MP, Shetty S, Devireddy CM, Lea J, Aoki J, Sharp ASP, Anderson R, Fahy M, DeBruin V, Brar S, Böhm M, Wang Y, Jay D, McLaurin B, Lomboy C, Allaqaband S, Jan F, Gummadi B, Litt M, Garcia F, Singh J, Brown A, Paul A, Sharp A, Coulson J, Nanjundappa A, Thakker G, Campbell J, Honton B, Farah B, Patel M, Gutierrez A, Tyson C, Svetkey L, Fudim M, Pagidipati N, Jones S, Vemulapalli S, Devireddy C, Kulshreshtha A, Wells B, Batson B, Wilkins R, Sharif F, Khair AM, Pallippattu AW, Alhmoudi AM, Gaffney B, Cawley C, Gorry C, Hamed H, Carron J, Birrane J, Rosseel L, Lunardi M, Cronin M, McKittrick M, Almagal N, Khalid N, Shehahd Q, Shahzad S, Fezzi S, Tyulkin S, Bel XA, Jolly S, Yip G, Schwalm JD, Tsang M, Mehta S, Lurz PC, Binner C, Obradovic D, Fahr F, Richter I, Rotta detto Loria J, Fengler K, Rommel KP, Cuartas MM, Lerche M, et al. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:1809–1823.

38. **Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, Bruno RM, Dudek D, Kahan T, Kandzari DE, Lüscher TF, Parati G, Pathak A, Ribichini FL, Schlaich MP, Sharp ASP, Sudano I, Volpe M, Tsioufis C, Wijns W, Mahfoud F. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur. Heart J. 2023;44:1313–1330.**

39. **Halbach M, Boer J, Böhm M, Busch S, Dörr O, Elsässer A, Erbel C, Galle JC, Kintscher U, Limbourg FP, Reuter H, Rump LC, Schmieder R, Schunkert H, van der Giet M, Weil J, Mahfoud F. Comments on the consensus paper on renal denervation of the working group on hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [Internet]. Kardiologie. 2023;17:242–251. Available from: https://doi.org/10.1007/s12181-023-00618-z**

40. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Kurzfassung, Version 1.0. 2023;1–46. Available from: www.awmf.org

3 KONSERVATIVE/INTERVENTIONELLE KLAPPENTHERAPIE

3.1 Aortenklappenerkrankungen
3.1.1 Bikuspide Aortenklappe
3.1.2 Transkatheter Aortenklappenimplantationen (TAVI)
3.1.3 Mittelgradige Aortenstenose

3.2 Mitralklappenerkrankungen
3.2.1 Transkatheter Mitralklappenrekonstruktion – Edge-to-Edge Repair – bei Mitralinsuffizienz
3.2.2 Katheterinterventionelle Mitralklappenimplantation
3.2.3 Risikoabschätzung für chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bei primärer Mitralinsuffizienz

3.3 Trikuspidalklappenerkrankungen
3.3.1 Transkatheter Edge-to-Edge Repair bei Trikuspidalklappeninsuffizienz
3.3.2 Katheterinterventionelle Trikuspidalklappenimplantation

3.4 Antikoagulation bei mechanischem Aortenklappenersatz

3.5 Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter (EMAH)

3.6 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nur von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Es bestehen keine Interessenskonflikte.

3.1 Aortenklappenerkrankungen

3.1.1 Bikuspide Aortenklappe

Langzeitverlauf unter besonderer Berücksichtigung der Aortenkomplikationen

Patienten mit bikuspider Aortenklappe können neben klappenbezogenen Komplikationen (relevante Stenose oder Insuffizienz der Klappe, Endokarditis) Aortenaneurysmen und Aortendissektionen über den Langzeitverlauf entwickeln. Die Indikationen zum Klappenersatz wegen Aortenstenose oder Insuffizienz sind durch Daten relativ gut gesichert. Ab welchem Durchmesser Aortenaneurysmen prophylaktisch operiert werden sollten, ist weniger gut belegt und die Empfehlungen in den Leitlinien (1) haben sich über die letzten Jahre kontinuierlich verändert.

Ye Z et al. (2) haben in einer retrospektiven multizentrischen Studie, in der 875 konsekutive Patienten mit bikuspider Aortenklappe und einem Aortendurchmesser ≥ 50 mm (mittleres Alters 60 ± 13 Jahre) eingeschlossen wurden, das Auftreten von Aortendissektionen, Aortenchirurgie, Operationsmortalität und Gesamtmortalität in Abhängigkeit des Aortendurchmessers analysiert. Ein Drittel der Patienten wurde innerhalb von 3 Monaten operiert. Die Verbleibenden 496 Patienten mit einem Aortendiameter zwischen 50 und 54 mm sowie 51 Patienten mit einem Diameter von ≥ 55 mm wurden über einen medianen Zeitraum von 7,5 Jahren weiterverfolgt. Von den Patienten mit einem Aortendurchmesser von 50–54 mm wurden 54 % innerhalb von zwei Jahren operiert. Aortendissektionen wurden bei 1,8 % der Patienten beobachtet, während die Operationsmortalität bei 1,9 % lag. Bei Patienten mit einem Aortendurchmesser von ≥ 55 mm wurden in 5,9 % Aortendissektionen beobachtet. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens von 50–54 mm die Inzidenz von Aortendissektionen niedrig und ähnlich der operativen Mortalität ist, was die Zurückhaltung, diese Patienten prophylaktisch zu operieren, bestätigt. Patienten mit einem Aortendurchmesser ≥ 55 mm sollten aber von einer Operation profitieren.

Yang LT et al. (3) berichten in einer retrospektiven, populationsbasierten Studie die bisher längste Nachbeobachtungszeit für Patienten mit bikuspider Aortenklappe (Olmsted County/Minnesota). 652 konsekutive Patienten, bei denen in einem medianen Alter von 37 Jahren eine bikuspide Aortenklappe diagnostiziert wurde, wurden über einen medianen Zeitraum von 19,1 Jahren weiterverfolgt. Die totale kumulative Morbiditätsbelastung über die Lebenszeit (von Geburt bis 90 Jahre) betrug 86 %. Die kumulative Progression zu einer Aortenstenose oder -insuffizienz ≥ mittelgradig, Notwendigkeit von Aortenklappenchirurgie, Progression zu Aortenaneurysmen ≥ 45 mm, Aortenchirurgie, Entwicklung einer infektiösen Endokarditis und Auftreten einer Aortendissektion lagen bei 80,3 %, 68,5 %, 75,4 %, 27,0 %, 6,0 % und 1,6 %. Nur Patienten, die zusätzlich eine schwere Aortenisthmusstenose hatten oder schon unter 30 Jahren einen relevanten Aortenklappenfehler bzw. ein relevantes Aortenaneurysma hatten bzw. genetische Syndrome oder assoziierte komplexe angeborene Herzfehler (Gruppe definiert als „komplexe Präsentationen einer bikuspiden Klappe), hatten eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Alters- und geschlechtsgematchten Gesamtbevölkerung (Risiko 2,25-fach erhöht) die

restlichen Patienten (86 % der Studienpopulation) hatten ein vergleichbares Überleben.

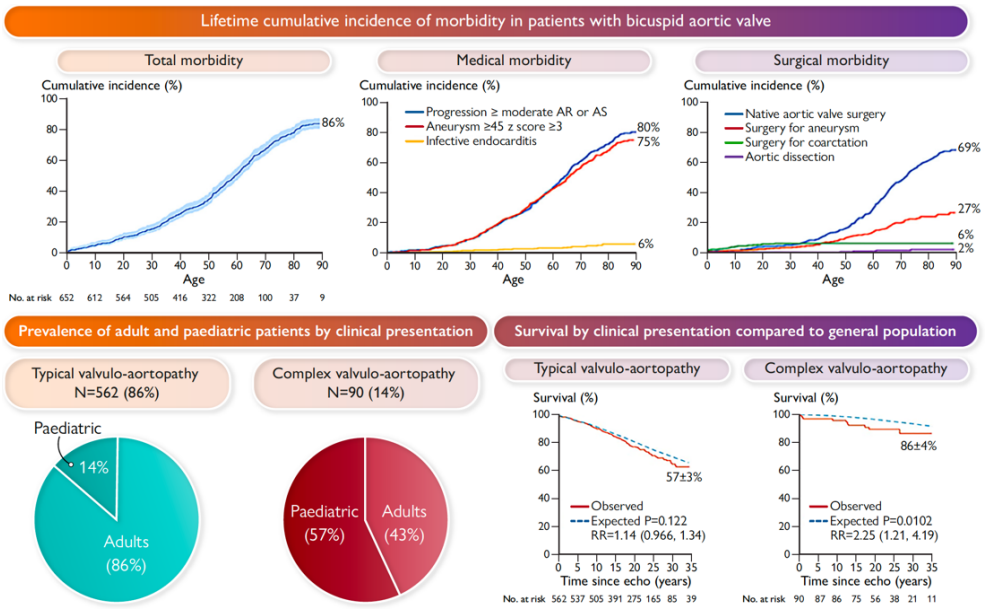


Abb. 1: Langzeitverlauf von Patienten mit bikuspider Aortenklappe Oben: Kumulative Inzidenz der konservativen und chirurgischen Morbiditätsendpunkte über die gesamte Lebenszeit und alle Endpunkte zusammen. Unten: Anteil der erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit typischer und komplexer Valvulopathie und Überleben der Patienten mit typischer und komplexer Valvulopathie im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung. AR, aortic regurgitation; AS, aortic stenosis. Yang LT et al., Bicuspid aortic valve: long-term morbidity and mortality. Eur Heart J 2023;44:4549-4562. **(3)**

Kommentar: Die Studien zeigen, dass Patienten mit bikuspider Aortenklappe über die Lebenszeit häufig Klappenfehler entwickeln, die einen Klappenersatz notwendig machen. Trotz der relativ häufigen Assoziation mit Aortenaneurysmen ist die Inzidenz von Aortendissektionen allerdings niedrig, was die aktuellen Leitlinienempfehlungen, bei Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren erst ab einem Aortendurchmesser von 55 mm prophylaktisch zu operieren, absichert (1). Patienten mit bikuspider Klappe, die sich nicht bereits in jungem Alter mit relevantem Aortenvitien oder Aortenaneurysma präsentieren bzw. mit genetischem Syndrom oder assoziiertem komplexem angeborenem Herzfehler, haben bei adäquater Behandlung eine Lebenserwartung wie die Gesamtbevölkerung.

3.1.2 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)

Erweiterte Nachbeobachtungzeit in randomisierten Studien, die TAVI und chirurgischen Klappenersatz vergleichen

In den letzten Jahren wurde die Indikation zur TAVI zunehmend ausgedehnt. Für die Anwendung bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko und auch jüngerem Alter fehlen allerdings nach wie vor ausreichende Daten zu Langzeitergebnissen, was aktuell Behandlungsempfehlungen schwierig macht. Im vergangenen Jahr sind für diese Patientengruppe neue wichtige Daten publiziert worden.

Mack MJ et al. (4) haben die 5-Jahres-Ergebnisse der PARTNER 3-Studie berichtet. In dieser Studie wurden 1.000 Patienten mit einem mittleren Alter von 73 Jahren und einem mittleren STS-Score von 1,9 % zwischen TAVI mittels ballonexpandierbarer Klappe und chirurgischem Klappenersatz randomisiert. Der erste primäre Endpunkt in dieser Studie war die Kombination aus Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung wegen entweder Herzinsuffizienz oder klappen- bzw. prozedurbezogenen Komplikationen (nach einem Jahr war dieser Endpunkt bei signifikant weniger Patienten in der TAVI-Gruppe erreicht worden). Der zweite primäre Endpunkt war ein hierarchisches Kompositum, das Tod, Schlaganfall und die Zahl der Rehospitalisierungstage einschloss, und mit einer Win Ratio-Analyse analysiert wurde. Für beide Endpunkte konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Es wurde auch kein Unterschied in der Hämodynamik für die beiden Gruppen (mittlerer Gradient) gefunden. Bioprothesen-Versagen war selten (3,3 bzw. 3,8 %) und ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

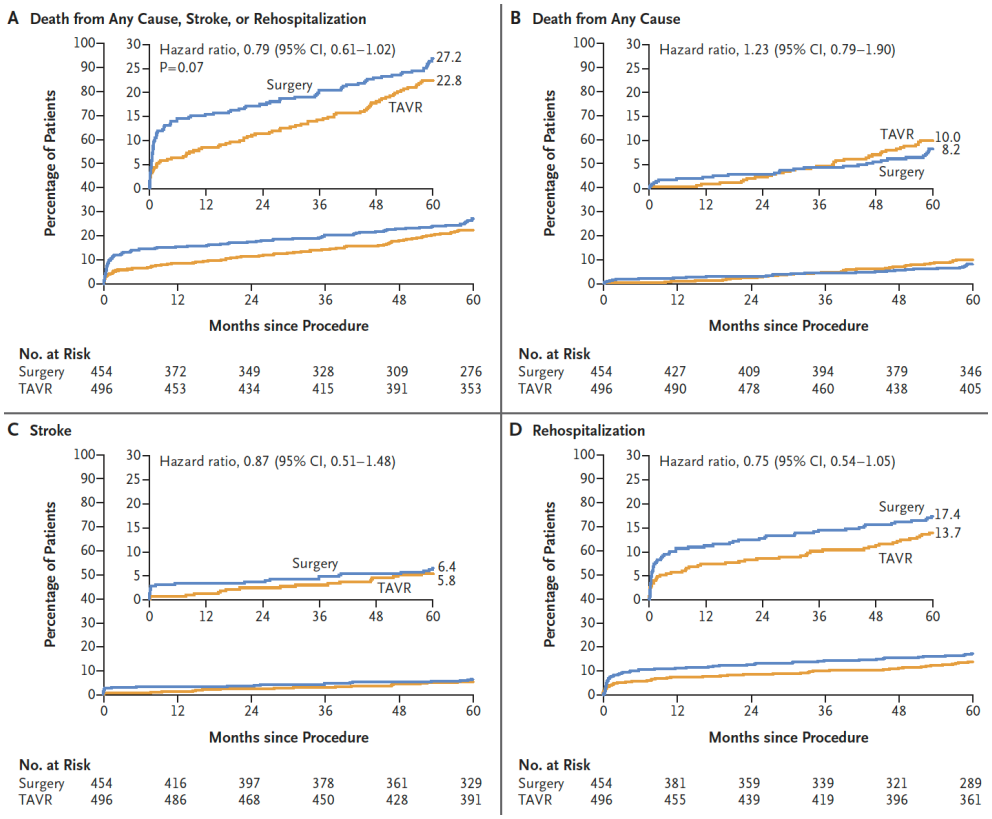


Abb. 2: TAVI versus chirurgischer Klappenersatz (PARTNER 3): Kaplan-Meier-Kurven für den ersten primären Endpunkt und seine Komponenten: A zeigt den primären Endpunkt Tod

aus beliebiger Ursache, Schlaganfall oder Rehospitalisierung; B, C und D zeigen die 3 Komponenten. Mack MJ et al., Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients at five years. N Engl J Med. 2023;389:1949-1960. **(4)**

Forrest JK et al. (5) berichten die 4-Jahres-Ergebnisse für die Evolut Low Risk-Studie (selbstexpandierende Klappe). Hier wurden 1.414 Patienten mit einem mittleren Alter von 74 Jahren und einem mittleren STS-Score von 2,0 (TAVI) bzw. 1,9 (chirurgischer Klappenersatz) eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war hier die Kombination aus Gesamtsterblichkeit und Schlaganfall mit anhaltender Einschränkung. TAVI konnte hier mit 10,7 % im Vergleich zu 14,1 % bei chirurgischem Klappenersatz ein signifikant besseres 4-Jahres-Ergebnis erzielen. Für die Einzelkomponenten Gesamtmortalität bzw. Schlaganfall war der Unterschied nicht signifikant. Die Schrittmacherrate war bei TAVI signifikant höher (24,6 versus 9,9 %) Die Hämodynamik war nach TAVI besser, die Rate an Klappen-Re-Intervention, klinischer oder subklinischer Klappenthrombose sowie Klappenendokarditis waren aber ähnlich.

Thyregod HGH et al. (6) berichten das bisher längste Nachuntersuchungsergebnis einer randomisierten Studie, die TAVI (selbstexpandierende Klappe) mit chirurgischem Klappenersatz vergleicht. In der NOTION-Studie wurden 280 Patienten randomisiert. Das mittlere Alter war hier 79 Jahre und 81 Prozent der Pateinten hatten einen STS-Score < 4 %. Für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtsterblichkeit, Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie auch der Einzelkomponenten dieses Endpunkts konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsmodalitäten gefunden werden. Die Hämodynamik war hier nach TAVI besser, es bestand allerdings kein Unterschied für Klappenversagen und Klappen-Re-Intervention. Wichtige Limitationen der Studie sind, dass die Patientengruppe a-priori relativ klein war und relativ wenig Patienten nach 10 Jahren noch für eine Analyse zur Verfügung standen. Weiters wurden in der chirurgischen Gruppe viele Patienten mit biologischen Klappen behandelt, für die mittlerweile relativ schlechte Verlaufsergebnisse bekannt sind.

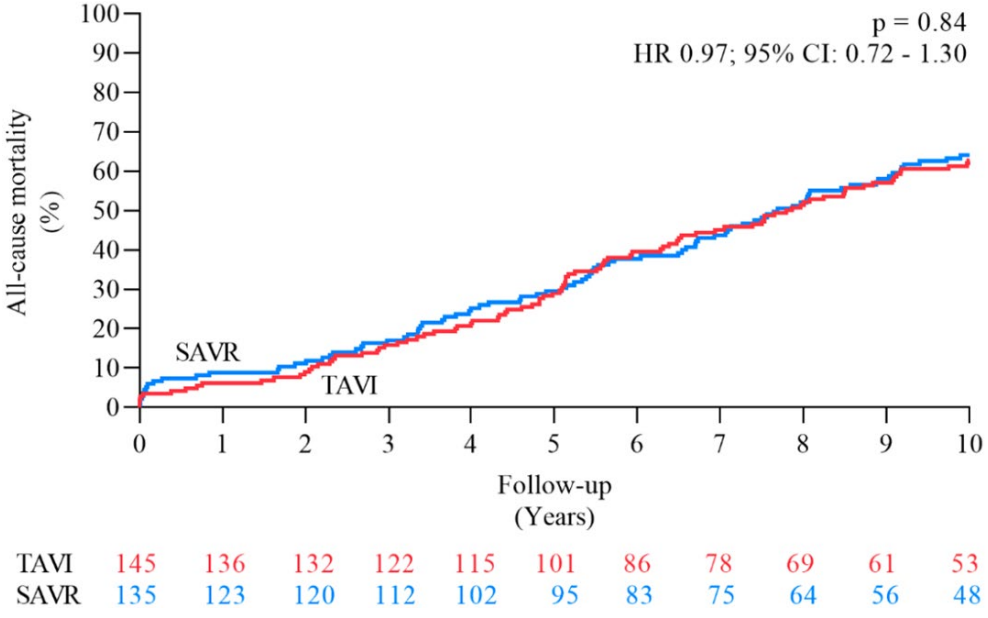


Abb. 3: Gesamtsterblichkeit nach TAVI und chirurgischem Klappenersatz in NOTION über 10 Jahre. Thyregod TH et al., Transcatheter or surgical aortic valve implantation: ten-year outcomes of the NOTION trial. Eur Heart J. 2024;in press. (6)

Ahmad Y et al. (7) haben im vergangenen Jahr eine Meta-Analyse der bis dahin vorhandenen Daten von 8 randomisierten Studien vorgelegt. Diese Analyse inkludiert naturgemäß die drei oben genannten Publikationen über erweiterte Nachuntersuchungszeiträume noch nicht. Die Studien wurden hier entsprechend des Operationsrisikos in „lower Risk“ (Partner 3, Evolut low risk, NOTION, und UK TAVI) bzw. „higher“ Risk (Partner 1 A, Corevalve high risk, Partner 2 und SURTAVI) unterteilt. Bei lower Risk-Patienten wurde hier eine Reduktion der Frühsterblichkeit mit TAVI aber kein Unterschied im längeren Beobachtungsverlauf gefunden. Auch für den kombinierten Endpunkt Tod oder Schlaganfall mit anhaltendem Defizit fand sich im längeren Follow-up kein Unterschied. Bei den higher Risk-Patienten fand sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmodalitäten.

Kommentar: Die Daten des mittlerweile verlängerten Beobachtungszeitraums zeigen, dass auch bei jüngeren Patienten (um die 70 Jahren) mit niedrigem Operationsrisiko TAVI vergleichsweise anhaltend gute Ergebnisse liefern kann. Es muss allerdings festgehalten werden, dass der Beobachtungszeitraum noch immer relativ kurz ist (4–5 Jahre für Evolut low risk und Partner 3; Notion hat die oben angeführten gravierenden Limitationen). Die Rate an mehr als leichten paravalvulären Insuffizienzen ist zwar relativ niedrig nach TAVI geworden, aber nach wie vor signifikant höher als nach chirurgischem Klappenersatz. Insbesondere die Rate an Schrittmacherimplantationen und neuem Linksschenkelblock ist nach wie vor wesentlich höher. Beides könnte sich bei Patienten mit längerer Lebenserwartung als nachteilig für die Patienten auswirken. Dazu sind im letzten Jahr wichtige Arbeiten publiziert worden.

Paravalvuläre Insuffizienzen nach TAVI-Behandlung und prognostische Implikationen

Landes U et al. (8) berichten Registerdaten aus 22 Zentren von 201 konsekutiven Patienten mit mehr als leichtgradiger paravalvulärer Insuffizienz nach TAVI (2/3 selbstexpandierende Klappen), die einer neuerlichen Intervention unterzogen wurden (bei 87 Patienten Redo-TAVI, 79 mit Plug, 35 mit Ballondilatation) die besten Ergebnisse wurden mit Redo-TAVI erzielt (bei 90 % konnte die Insuffizienz auf gering reduziert werden im Vergleich zu 74 % mit Plug und 78 % mit Ballon). Insbesondere zeigt diese Studie aber neuerlich, dass Patienten bei denen weiterhin eine mehr als leichte paravalvuläre Insuffizienz bestand eine signifikant höhere 1-Jahres-Sterblichkeit (21,4 versus 8,0 %) hatten.

Einfluss einer Schrittmacherimplantation nach TAVI auf den Verlauf

Pagnesi M et al. (9) untersuchten die Inzidenz, Prädiktoren und prognostische Implikationen einer neuen Schrittmacherimplantation nach TAVI mit selbst expandierenden Klappen (Acurate und Evolut) in einer multizentrischen Studie, die 3.211 Patienten inkludierte. Die Schrittmachrate lag insgesamt bei 11,3 %, am höchsten bei Evolut Pro mit 15,2 %. Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation war mit einer signifikant höheren 1-Jahres-Mortalität (16,9 versus 10,8 % $p = 0,01$) assoziiert. Dies war insbesondere der Fall bei Patienten, die eine Ausgangsauswurffraktion < 40 % hatten.

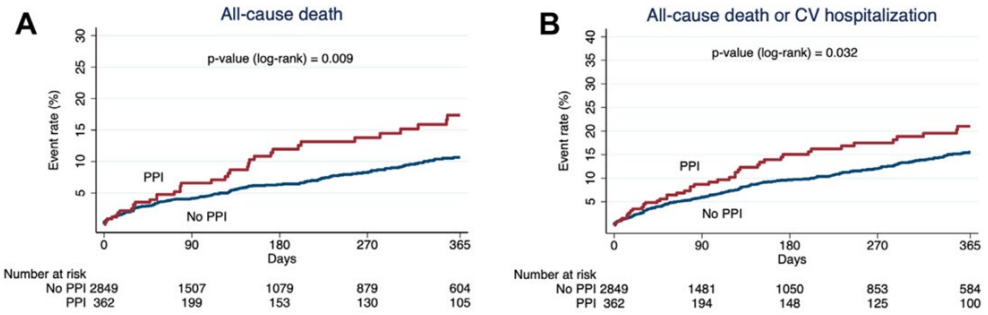


Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität und das Kompositum aus Gesamtmortalität oder kardiovaskulärer (CV) Hospitalisierung stratifiziert nach neuer permanenter Schrittmacherimplantation (NewPPI) nach TAVI). Pagnesi M et al., Incidence, predictors, and prognostic impact of new pacemaker implantation after TAVR with self-expanding valves. J Am Coll Cardiol Intv. 2023;16:2004-2017. **(9)**

Bruno F et al. (10) präsentieren Daten aus einer internationalen Multicenterstudie, in der alle konsekutiven TAVI-Patienten eingeschlossen wurden, die innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur eine Schrittmacher-implantation erhalten haben. Es wurden zwei Subgruppen entsprechend des Prozentsatzes an ventrikulärem Pacing bei der Schrittmacherabfrage gebildet (≥ 40 % versus < 40 %, N = 158 bzw. 219). Patienten mit ≥ 40 % ventrikulärem Pacing hatten eine signifikant höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit (HR 3,77) und Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz (HR 3,37) über ein medianes Follow-Up von 685 Tagen. Ein Pacing von ≥ 40 % war auch mit einer höheren NYHA-Klasse sowie einer fehlenden Verbesserung der Ausflussfraktion nach TAVI assoziiert.

Kommentar: Diese Studien legen einmal mehr nahe, dass insbesondere Patienten mit niedrigem Operationsrisiko und niedrigem Alter (langer Lebens-erwartung) nur dann mit TAVI gleichwertig zum chirurgischen Klappenersatz behandelt werden können, wenn die Rate an paravalvulärer Insuffizienz und an Schrittmacherimplantation entsprechend niedrig gehalten werden kann.

TAVI bei Patienten mit kardiogenem Schock

Goel K et al. haben die Ergebnisse für TAVI bei Patienten mit kardiogenem Schock im STS/ACC TVT-Register untersucht. Kardiogener Schock wurde definiert als entsprechende Codierung innerhalb von 24 Stunden nach TAVI und/oder präprozeduraler Einsatz von Inotropika und/oder mechanischer Kreislaufunterstützung bzw. Herzstillstand innerhalb von 24 Stunden vor TAVI. Eingeschlossen wurden Patienten, die mit ballonexpandierbarer Klappe behandelt wurden. Von insgesamt 309.505 Patienten die zwischen 2015–2022 mit TAVI behandelt wurden, erfüllten 5.006 Patienten diese Definition eines kardiogenen Schocks. Diese Patienten hatten mehr Vorerkrankungen und hatten eine höhere 30-Tage-Sterblichkeit (9,9 versus 2,7 % p > 0,001). Die Rate an TAVI-Komplikationen war niedrig und der prozedurale Erfolg hoch. In einer Landmark Analyse nach 30 Tagen war die Gesamtsterblichkeit der Patienten mit und ohne kardiogenem Schock vergleichbar (19,3 versus 18,5 %).

Kommentar: Die Studie zeigt, dass bei Patienten mit kardiogenem Schock und anatomischer Eignung eine TAVI als Therapie in Betracht gezogen werden kann.

TAVI bei Patienten mit kleinem Annulus – Relevanz von Prothesen-Patienten-Mismatch und Klappentyp

Okuno T et al. (12) haben die 5-Jahres-Ergebnisse für TAVI mit selbstexpandierender versus ballonexpandierbarer Klappe bei schwerer Aortenstenose mit kleinem Annulus (< 430 mm^2) verglichen. Es wurde Propensity Score Matching verwendet. Aus insgesamt 723 eingeschlossenen Patienten (Swiss TAVI Register) resultierten nach dem Matching 171 Paare. Die Erfolgsrate nach VARC-3-Kriterien war vergleichbar. Selbstexpandierende Klappen waren mit einem signifikant niedrigeren Gradienten assoziiert (8,0 ± 4,8 mmHg versus 12,5 ± 4,5 mmHg). Dementsprechend war der Prozentsatz an Patienten mit schwerem Prothesen-Patienten-Mismatch (3,6 versus 12,1 %) sowie moderatem Mismatch (17,1 versus 39,7 %) bei selbstexpandierenden Klappen niedriger. Über die 5 Jahre Beobachtungszeit zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied in der Gesamtsterblichkeit, während Schlaganfall mit anhaltendem Defizit signifikant häufiger bei Verwendung der selbstexpandierenden Klappe war.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von **Dismorr M et al. (13)** zur Auswirkung von Prothesen–Patienten-Mismatch nach chirurgischem Bioklappenersatz beachtenswert. In einer nationsweiten Untersuchung aus Schweden haben sie für 16.423 Patienten (45 % mit keinem Mismatch, 52 % mit moderatem und 3 % mit schwerem Mismatch) die Auswirkung dieser Klassifizierung auf den Outcome analysiert. Die adjustierte kumulative Inzidenz für Gesamtsterblichkeit nach 10 Jahren war 43, 45, und 48 % für die 3 Gruppen. Die absolute Differenz im Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Mismatch war 4,6 % für schweren und 1,7 % für moderaten Mismatch. Für die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war sie 6,0 und 1,1 %. Weder für moderaten noch schweren Mismatch war ein Impact auf die Rate an Re-Interventionen zu erheben. Die Studie zeigt, dass schwerer Mismatch relativ selten ist, aber mit einem signifikanten Einfluss auf den Outcome verbunden ist, während ein moderater Mismatch häufig ist, aber nur mit einem gering erhöhten Risiko mit limitierter klinischer Relevanz verbunden ist.

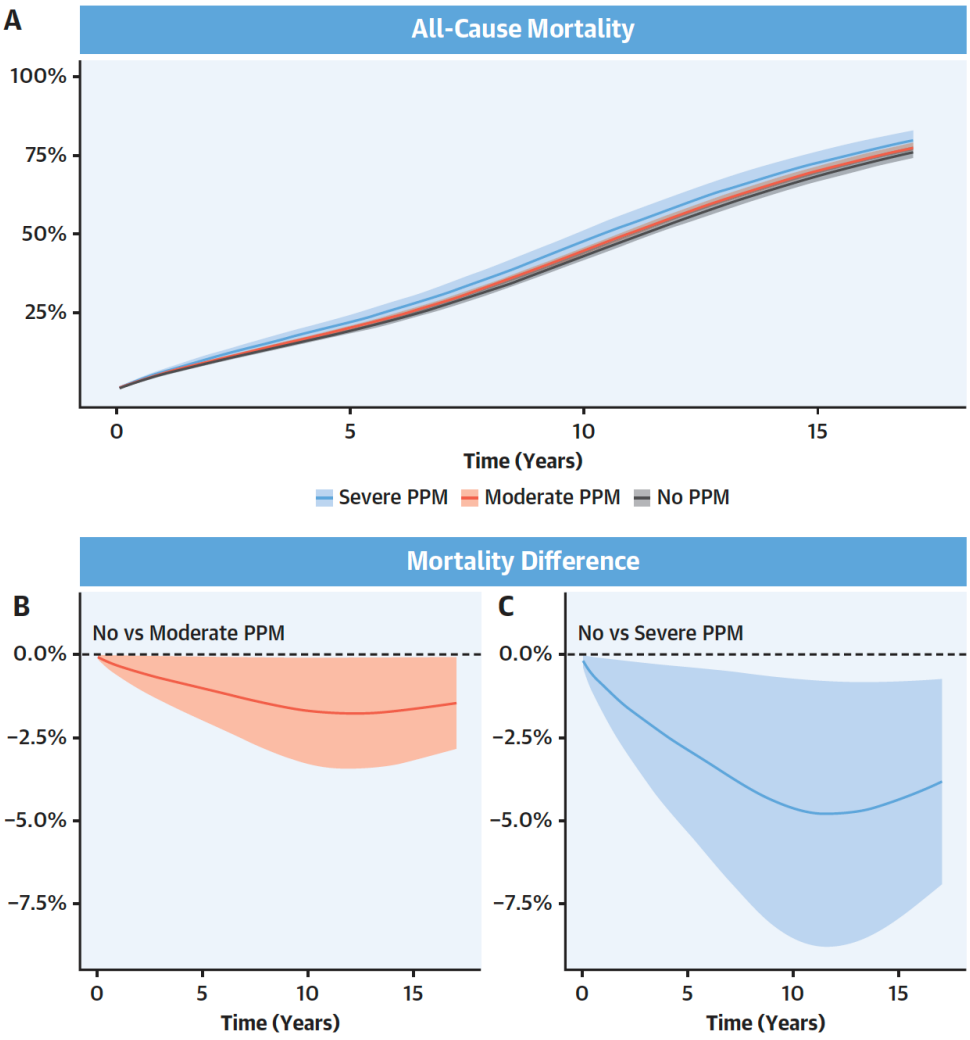


Abb. 5: Prothesen-Patienten-Mismatch und Gesamtmortalität. Regressionsstandardisierte Sterblichkeit und Sterblichkeitsunterschiede. (A) Die Kurven stellen das Überleben der gesamte Population mit keinem, moderatem oder schwerem Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) dar. (B) Abgeschätzte Überlebensunterschiede und 95 %-Konfidenzintervall zwischen Patienten ohne PPM und mit moderatem PPM. (C) Abgeschätzte Überlebensunterschiede und 95 %- Konfidenzintervall zwischen Patienten ohne und mit schwerem PPM. Dismorr M et al., Effect of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Clinical Outcomes After Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2023;81:964-975. **(13)**

Kommentar: Aktuell vorliegende Studien zeigen für TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz ein eher geringeres Auftreten von Prothesen-Patienten-Mismatch, seltener bei selbstexpandierenden als bei ballonexpandierbaren TAVI-Klappen. Von klinischer Relevanz ist in erster Linie schwerer Prothesen-Patienten-Mismatch, der durch entsprechende Wahl der Behandlung vermieden werden sollte. Moderater Mismatch scheint von relativ geringer klinischer Relevanz zu sein.

Strategische Überlegungen bei der Entscheidung zwischen TAVI und chirurgischem Klappenersatz bei jüngerem Alter und niedrigem Operationsrisiko (langer Lebenserwartung)

Bei der zunehmenden Ausweitung der Durchführung von TAVI auch bei jüngerem Alter und bei niedrigerem Operationsrisiko sind auch zunehmend die längerfristigen strategischen Überlegungen bzgl. Re-Interventionen von entscheidender Bedeutung. In diesem Zusammenhang ist die Studie von **Hawkins RB et al.** (14) bemerkenswert, bei der in der STS-Datenbank Patienten, die zwischen 2011 und 2021 einen chirurgischen Klappenersatz nach TAVI bzw. nach vorhergehendem chirurgischen Klappenersatz erhalten hatten, identifiziert wurden. Nur Patienten mit isoliertem Aortenklappenersatz wurden einbezogen. Nach Propensity Score Matching blieben 433 Paare zum Vergleich. Die Operationsmortalität war bei Re-Operation nach TAVI mit 11,3 % signifikant höher als nach vorhergehendem isoliertem chirurgischen Klappenersatz (6,7 %).

Kommentar: Diese Studie zeigt einmal mehr, dass bei Ausweitung des Einsatzes von TAVI auf Patientengruppen mit niedrigem Operationsrisiko und langer Lebenserwartung strategische Langzeitüberlegungen bzgl. Re-Intervention unbedingt mit einbezogen werden müssen. Dies inkludiert nicht nur wie hier gezeigt das Risiko eines neuerlichen Eingriffs, sondern auch andere Probleme wie den evtl. erschwerten Zugang zu den Koronargefäßen und die zunehmend ungünstige Hämodynamik nach wiederholten Klappe-in-Klappe-Implantationen.

TAVI bei reiner Aorteninsuffizienz

TAVI bei Patienten mit reiner Aorteninsuffizienz stellt nach wie vor keine etablierte Therapie dar, die aktuell verfügbaren selbstexpandierbaren und ballonexpandierbaren Klappen wurden aber auch für diese Patienten bereits verwendet. **Poletti E et al.** (15) berichten über die Ergebnisse des internationalen PANTHEON-Registers, in dem retrospektiv 201 Patienten eingeschlossen wurden. Die Erfolgsrate für TAVI war hier nur 84 % und 76 % für die beiden Klappensysteme. Das war in erster Linie durch die Embolierate von 14,6 bzw. 16,1 % und die Rate an mehr als leichter Aorteninsuffizienz von 9,2 bzw. 10,1 % bedingt. Die Autoren schlussfolgern, dass TAVI mit beiden Systemen herausfordernd bleibt und ein relativ hohes Risiko für Klappenembolisation bzw. -migration besteht.

Adam M et al. (16) zeigen in einem multizentrischen Register mit 58 konsekutiven Patienten, dass das neu konzipierte Jena valve Trilogy System bessere Ergebnisse erzielt könnte. In dieser Gruppe war bei keinem Patienten eine mehr als leichte Aorteninsuffizienz nach der Intervention nachweisbar. Ebenso war keine Konversion zu einer Herzoperation oder eine Klappenembolie verzeichnet worden. Die Schrittmacherrate war mit knapp 20 % allerdings relativ hoch. Die Ergebnisse für diese Klappe werden an einer größerer Patientenzahl überprüft werden müssen.

3.1.3 Mittelgradige Aortenstenose: Prognose und Effekt einer Klappenintervention

Dass auch eine mittelgradige Aortenstenose mit einem schlechteren Outcome verbunden ist, wurde bereits in mehreren Studien in der Vergangenheit gezeigt. **Genereux P et al.** (17) untersuchten in einer großen Datenbank von 24 US-Krankenhäusern die Sterblichkeit ohne Behandlung und die Behandlungsrate (Klappenersatz) von Patienten mit Aortenstenose über das gesamte Spektrum von Schweregraden. Es wurden 595.120 Patienten in den Datenbanken identifiziert. Die Analyse ergab, dass das Mortalitätsrisiko in allen Schweregradgruppen erhöht war, auch nach Adjustierung. Noch besorgniserregender ist, dass bei einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren lediglich 60 % der Patienten mit schwerer Stenose einer Behandlung unterzogen wurden.

Howard T et al. (18) zeigen in einer retrospektiven Studie an 674 Patienten der Cleveland-Klinik über ein medianes Follow-up von 316 Tagen, dass bei Patienten mit mittelgradiger Aortenstenose eine hohe Todesrate (19,6 %), Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz (21,4 %) und Rate an Aortenklappenersatz (16,9 %) gegeben war. Ein erhöhtes NT-pro-BNP, Diabetes, Hinweise für diastolischer Dysfunktion und die Präsenz von Vorhofflimmern waren unabhängige Prädiktoren eines schlechteren Outcomes.

Ludwig S et al. (19) untersuchten den möglichen Benefit von TAVI bei Patienten mit nicht schwerer Aortenstenose und Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion. Es wurden 706 Patienten mit Low-Gradient Aortenstenose eingeschlossen, die mittels TAVI behandelt wurden (Annahme einer schweren Stenose bei 527 und nur pseudo-schweren Stenose bei 179 Patienten) sowie 470 Patienten mit mittelgradiger Aortenstenose die konservativ behandelt wurden. Nach Adjustierung zeigten beide TAVI-Gruppen ein besseres Überleben im Vergleich zur medikamentös behandelten Patientengruppe mit mittelgradiger Stenose, während kein Unterschied zwischen der mit TAVI behandelten Gruppe mit schwerer und pseudo-schwerer Stenose gefunden werden konnte. Nach Propensity Score Matching von Patienten mit nicht schwerer Aortenstenose (pseudoschwere Stenose mit TAVI versus konservativ behandelte moderate Aortenstenose) zeigte sich über 2 Jahre ein signifikant besseres Überleben (65,4 % versus 48,4 %) bzw. kardiovaskuläres Überleben (80,4 % versus 58,5 %) in der intervenierten Gruppe. In einer multivariablen Analyse, in der alle Patienten mit nicht schwerer Aortenstenose einbezogen wurden, war TAVI ein unabhängiger Prädiktor des Überlebens.

Kommentar: Die aktuellen Studien bestätigen einmal mehr, dass die Aortenstenose über das gesamte Spektrum von Schweregraden mit einem verschlechterten Outcome verbunden ist. Dies wurde letztendlich auch schon für die Aortenklappensklerose gezeigt und spricht einerseits dafür, dass hier unabhängig von der Klappenerkrankung selbst Faktoren vorliegen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko darstellen. Zusätzlich drängt sich aber auf, dass auch Patienten mit einer mittelgradigen Aortenstenose unter bestimmten Umständen von einer Intervention profitieren könnten. Insbesondere könnte dies die Gruppe mit reduzierter Linksventrikelfunktion betreffen. Randomisierte Studien sind erforderlich, um diese Frage definitiv zu klären. Erste Ergebnisse dazu können schon in Kürze erwartet werden.

3.2 Mitralklappenerkrankungen

3.2.1 Transkatheter Mitralklappenrekonstruktion – „Edge-to-Edge Repair“ – bei Mitralinsuffizienz

Es gab im letzten Jahr zwar weiterhin leider keine neuen randomisierten Studien die Edge-to-Edge Repair der Mitralklappe mit optimaler Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz verglichen hätten, trotzdem gab es aber eine Reihe von wichtigen Studien, die die Datenlage zu dieser Behandlung erweitern.

Stone GW et al. (20) berichten über die 5-Jahres-Ergebnisse der COAPT-Studie. In dieser Studie wurden 614 Patienten mit Herzinsuffizienz und moderat bis schwerer oder schwerer sekundärer Mitralinsuffizienz, die trotz leitlinien-gerechter medikamentöser Therapie symptomatisch blieben, randomisiert. 302 wurden mit Edge-to-Edge Repair behandelt, 312 weiter konservativ behandelt. In der intervenierten Gruppe wurden über die 5 Jahre 33,1 % der Patienten pro Jahr wegen Herzinsuffizienz rehospitalisiert, in der Kontrollgruppe 57,2 %. Die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren betrug 57,3 in der intervenierten versus 67,2 % in der Kontrollgruppe. Interventionsbedingte Komplikationen wurden nach 30 Tagen keine verzeichnet. Damit bleibt der signifikante Vorteil der Mitraklappenintervention in der COAPT-Studie über 5 Jahre anhaltend. Ab 2–3 Jahren verlaufen die Kurven parallel, wobei zu bedenken ist, dass in der Kontrollgruppe nach 2 Jahren 44,9 % interveniert wurden und 46,8 % keine schwere Mitralinsuffizienz mehr hatten.

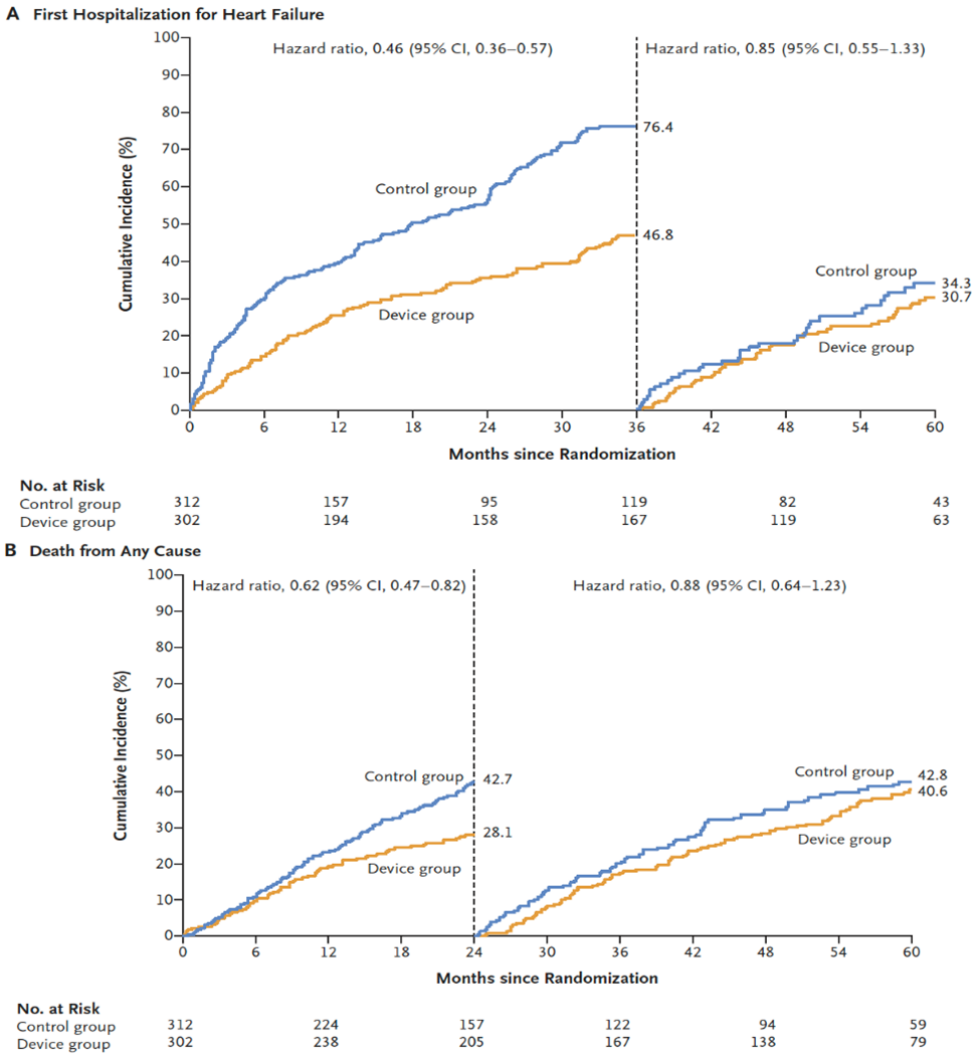


Abb. 6: Ereigniskurven für Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz und Tod aus beliebiger Ursache (COAPT 5-Jahres-Ergebnisse). Stone GW et al., Five-year follow-up after transcatheter repair of secondary mitral regurgitation. N Engl J Med. 2023;388:2037-2048. (20)

Goel K et al. (21) berichten über die Ergebnisse des transkatheter Edge-to-Edge Repairs bei 5.000 Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz im Rahmen der COAPT Post-Approval-Study. In dieser großen prospektiven Einzelarm-Beobachtungsstudie bestätigen sich Sicherheit und Effektivität der Mitra-Clip-Therapie sowohl in der Gruppe, die COAPT-Kriterien erfüllte (N = 991), wie auch der, die Charakteristika ähnlich der Patienten in der Mitra-FR-Studie (N = 917) hatten, sowie letztlich auch jenen Patienten, die aus den randomisierten Studien ausgeschlossen worden wären.

In der Zwischenzeit wurden auch Verbesserungen an dem Transkathetersystem durchgeführt. Von **von Barbeleben RS et al.** (22) wurden die 1-Jahres-Ergebnisse für die 4. Generation des Mitraclip-Systems berichtet. Insgesamt wurden 1.164 Patienten zwischen 2020 und 2022 damit behandelt. Hier wurden sowohl Patienten mit primärer wie auch sekundärer Mitralinsuffizienz eingeschlossen. Nach einem Jahr konnte eine haltbare Reduktion der Mitralinsuffizienz auf leicht oder weniger bei 92,6 % der Patienten gefunden werden. 44,2 % hatten keine oder eine nur minimale Insuffizienz.

Myokardinfarkt, chirurgische Re-Intervention oder Ablösen eines Segels aus dem Clip wurden in weniger als 2 % beobachtet. 82 % der Patienten waren nach einem Jahr in der NYHA-Klasse I oder II.

Rogers JH et al. (23) berichten über das erweitere Spektrum von Pathologien, das im Rahmen der EXPAND G4 Post Approval-Studie erfolgreich behandelt werden konnten. Entsprechend der Heart Valve Collaboratory TEER Unsuitability-Kriterien wurde eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für Stenose, eine weitere mit Risiko einer inadäquaten Mitralinsuffizienzreduktion und drittens die Gruppe mit mittelgradiger oder geringer Mitralinsuffizienz vor Intervention definiert. Die Verbesserung, die durch die Intervention erreicht wurde, war in allen Gruppen (definitionsgemäß geeignet für die Intervention wie auch die 3 Gruppen der definitionsgemäß nicht geeigneten Patienten) der Effekt der Intervention, was die Reduktion der Symptome wie auch die Lebensqualitäts-verbesserung betrifft, ähnlich.

Zahr F et al. (24) konnten in einer randomisierten Studie das Mitra-Clipsystem mit dem Pascal-System bei primärer Mitralinsuffizienz vergleichen. Das Pascal-System war dabei dem Mitra-Clipsystem nicht unterlegen.

Varshney AS et al. (25) haben in einer wichtigen Studie die medikamentöse Therapie vor Edge-to-Edge Repair bei Herzinsuffizienz und ihre Auswirkung auf den Outcome im STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry untersucht. Entsprechend der aktuellen Leitlinien (1) sollte die Therapie nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn Patienten mit schwerer sekundärer Mitralinsuffizienz unter optimaler leitliniengemäßer medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch sind. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, dass die diskrepanten Ergebnisse der beiden aktuell verfügbaren randomisierten Studien zu dieser Therapie auch auf eventuelle Unterschiede in der Durchführung der medikamentösen Therapie zurückzuführen sein könnten. Diese Studie inkludierte 4.199 Patienten, die zwischen 2019 und 2023 wegen sekundärer Mitralinsuffizienz einer Katheterintervention unterzogen wurden. Eine Triple-, Doppel-, oder Single-Therapie sowie keine Medikationsklasse wurden in 19,2 %, 38,2 %, 36,0 % und 6,5 % der Patienten verschrieben. Es waren große Unterschiede diesbezüglich an den verschiedenen Behandlungs-orten gegeben. Der kombinierte Endpunkt aus Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurde nach einem Jahr bei Patienten mit Triple-, Doppel-, oder Single-Therapie sowie keiner Medikationsklasse in 0 %, 24,8 %, 35,7 % und 41,1 % erreicht. Selbst nach Adjustierung für Patienten-charakteristika und Faktoren, die die Behandlungstoleranz beeinflussen könnten, war nach 30 Tagen und 1 Jahr Triple- und Doppeltherapie mit einem signifikant besserem Outcome verbunden als mit Single- oder keiner Therapie (HR 0,73).

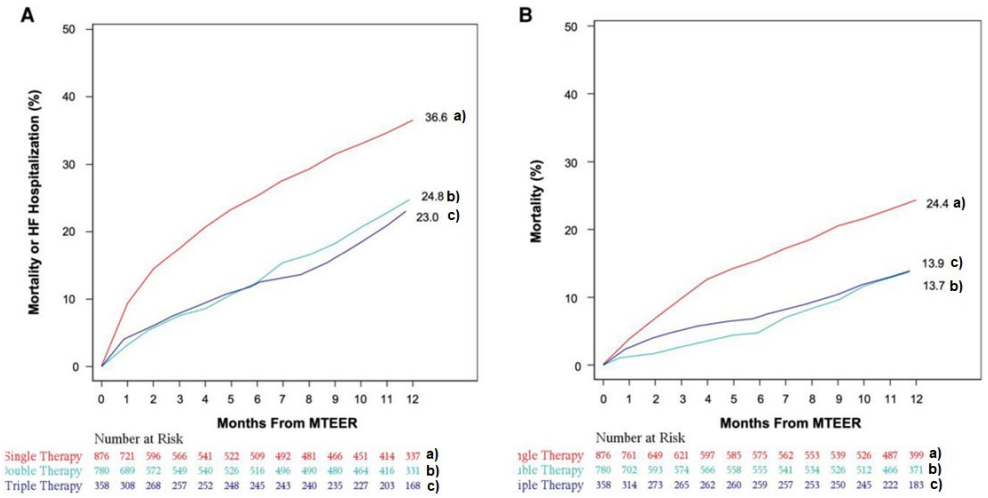


Abb. 7: Mortalität und Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz nach Edge-to-Edge Repair in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie. Varshney AS et al., Heart failure medical therapy prior to mitral transcatheter edge-to-edge repair: the STS/ACC transcatheter valve therapy registry. Eur Heart J. 2023;44:4650-4661. **(25)**

Kommentar: Im vergangenen Jahr konnte eine Reihe von Studien die technische Verbesserung des Transkatheter Edge-to-Edge Repairs, die Ausweitung der Anwendbarkeit der Therapie für weitere Patientengruppen wie auch die Haltbarkeit der Ergebnisse über einen längeren Beobachtungszeitraum bestätigen. Die diskrepanten Ergebnisse der beiden randomisierten Studien, die die Effektivität der Katheterintervention im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie bei sekundärer Mitralinsuffizienz im Rahmen der Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion untersucht haben, konnte allerdings weiterhin nicht endgültig geklärt werden. Große Registerdaten zeigen, dass in der „Real World" Praxis Patienten mit Herzinsuffizienz sehr häufig ohne optimale medikamentöse Therapie einer Intervention zugeführt werden, was mit einem signifikant schlechteren Outcome verbunden ist.

3.2.2 Katheterinterventionelle Mitraklappenimplantation

Guerrero ME et al. (26) berichten die 5-Jahres-Ergebnisse einer multizentrischen prospektiven Studie, in der 30 Patienten eine interventionelle Implantation einer Mitralklappe in eine degenerierte Bioprothese, 30 Patienten eine Transkatheter Klappenimplantation in einen chirurgischen Mitralring und 31 in eine schwere Mitralringverkalkung erhalten hatten. Die niedrigste Mortalität war in der Gruppe der Klappe-in-Klappe-Implantationen zu finden (21,4 %). 95 % dieser Patienten waren auch in einer NYHA-Klasse 1 oder 2 nach 5 Jahren. Die beiden anderen Gruppen hatten eine wesentlich höhere Mortalität (66 und 68 %) und nur 50 bzw. 56 % waren in NYHA-Klasse I oder II. Patienten mit mehr residueller Mitralinsuffizienz hatten eine höhere Mortalität.

Ludwig S et al. (27) haben unter Verwendung von Prospensity-Score-Matching 97 Patientenpaare gebildet, die entweder eine interventionelle Mitralklappenimplantation mit unterschiedlichen Produkten oder eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie bei sekundärer Mitralinsuffizienz erhalten hatten. In der intervenierten Gruppe konnte bei fast allen Patienten die Mitralinsuffizienz effektiv minimiert werden. Nach 2 Jahren war die Rehospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz in dieser Gruppe signifikant niedriger (32,8 versus 54,4 %

p = 0,04). Die Patienten dieser Gruppe waren auch in einer niedrigeren NYHA-Klasse. Die Mortalität nach 2 Jahren war in beiden Gruppen allerdings ähnlich.

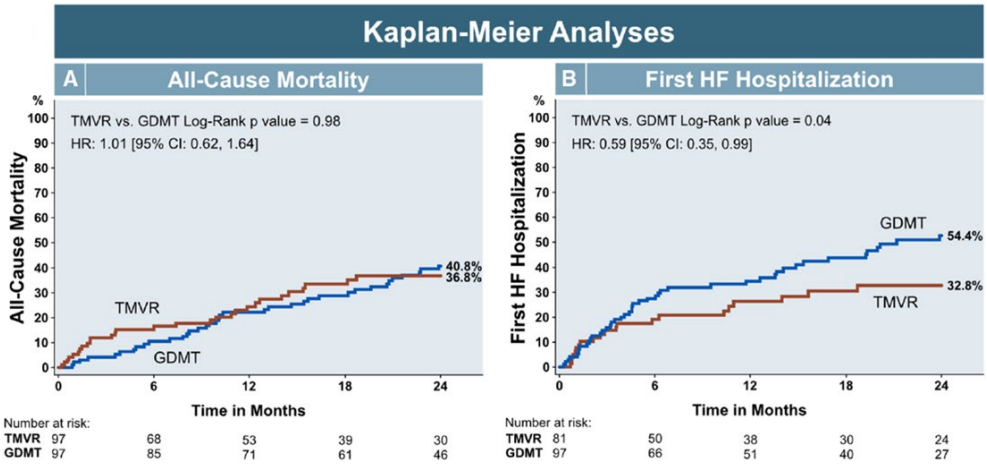


Abb. 8: 2-Jahres-Kaplan-Meier-Analysen für die Endpunkte der Studie in den verglichenen Gruppen: A Gesamtmortalität. B, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HF). GDMT steht für leitliniengerechte medikamentöse Therapie, HR für Hazard Ratio und TMVR für Transkatheter-Mitralklappenersatz. Ludwig S et al., Transcatheter mitral valve replacement versus medical therapy for secondary mitral regurgitation: a propensity score-matched comparison. Circ Cardiovasc Interv. 2023;e013045. (27)

Kommentar: Die kathetergestützte Mitralklappenimplantation zeigt derzeit die besten Ergebnisse bei der Behandlung degenerierter Mitralklappenprothesen. Insbesondere die Behandlung von Patienten mit schwerer Mitralringverkalkung bleibt nach wie vor herausfordernd. Die Mitralklappenimplantation im Rahmen sekundärer Mitralinsuffizienz konnte eine sehr effektive Reduktion der Mitralinsuffizienz zeigen, aber keine Verbesserung des Überlebens. Randomisierte Studien werden eine bessere Beurteilung dieser Therapie möglich machen.

3.2.3 Risikoabschätzung vor chirurgischer Mitralklappenrekonstruktion bei primärer Mitralinsuffizienz

Badhwar V et al. (28) haben auf Basis der STS-Datenbank von 2014–2020 die operative Mortalität und Morbidität von 53.462 Patienten, die eine elektive isolierte chirurgische Mitralklappenrekonstruktion (Patienten mit zusätzlicher Trikuspidalrekonstruktion und Vorhofflimmerablation wurden ebenso eingeschlossen) bei primärer Mitralinsuffizienz erhalten haben, analysiert und einen Risikoscore entwickelt. Über die gesamte Patientengruppe lag die operative Mortalität bei nur 1,16 %. Diese nahm zu mit dem Alter, weiblichem Geschlecht, Komorbiditäten, höherer NYHA-Klasse und Vorhandensein einer schweren Trikuspidalinsuffizienz. Die Konversion zu einem Mitralklappenersatz (6,36 %) war mit einer höheren Mortalität assoziiert. Die zusätzliche Trikuspidalrekonstruktion war mit einem höheren Risiko für eine Schrittmacherimplantation aber nicht mit höherer Mortalität assoziiert. Sowohl die Mortalität wie auch die Konversionsrate nahmen mit dem Operationsvolumen der Kliniken ab und waren am niedrigsten ab einer Zahl von 50 Eingriffen pro Jahr. Der entwickelte Risiko-Score zeigte eine gute Diskrimination und Kalibration. Er ist online verfügbar und stellt ein schnelles und einfaches Mittel für Heart-Team-Entscheidungen zur Verfügung.

Kommentar: Die Studie bestätigt, dass die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bei vielen Patienten mit niedrigem Risiko und gutem Ergebnis durchgeführt werden kann, solange ein ausreichend hohes Behandlungsvolumen der Kliniken gegeben ist. Der einfach einsetzbare Risikoscore kann in der Entscheidung helfen, wann eine Katheterintervention als Alternative zur Operation bei Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz erwogen werden sollte.

3.3 Trikuspidalklappenerkrankungen

Die Trikuspidalklappenerkrankungen, in erster Linie die Trikuspidalinsuffizienz, sind in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Kardiologie gerückt. Dies ist insbesondere dadurch bedingt, dass katheterinterventionelle Behandlungsmöglichkeiten entwickelt und über die Jahre immer mehr verbessert wurden. Damit hat das Wissen über diese Erkrankungen wesentlich zugenommen und es wurde die Notwendigkeit erkannt, sowohl die Schweregradeinteilung der Insuffizienz wie auch die zugrundeliegende Ätiologie und die unterschiedlichen Varianten der Klappenanatomie besser zu definieren. Zusätzlich werden für Behandlungsempfehlungen umfangreiche Studien, insbesondere auch randomisierte Studien, erforderlich sein. In diesem Zusammenhang ist die in diesem Jahr erschienene Publikation des **Tricuspid Valve Academic Research Consortiums (29)** von besonderer Bedeutung, in der die Definitionen der Trikuspidalinsuffizienz wie auch die Studienendpunkte umfassend erörtert werden.

3.3.1 Transkatheter Edge-to-Edge Repair bei Trikuspidalinsuffizienz

Von den bisher entwickelten Behandlungsmethoden zur Reduktion der Trikuspidalinsuffizienz mittels Katheterinvention wurden bisher ganz überwiegend Daten zum Egde-to-Edge Repair berichtet. In diesem Jahr wurden von **von Bardeleben RS et al.** (30) die 2-Jahres-Ergebnisse für die Anwendung des TriClip-Systems bei 85 Patienten berichtet. Nach zwei Jahren war die Trikuspidalinsuffizienz bei 60 % der behandelten auf mittelgradig oder weniger reduziert. Das Primärergebnis war bei 75 % der Patienten über 2 Jahre erhalten geblieben. Es konnte eine anhaltende Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests, der NYHA-Funktionsklasse und der Lebensqualität gezeigt werden. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit betrug 15,3 % und die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz konnte um 49 % im Vergleich zu vor der Intervention reduziert werden.

Kodali SK et al. (31) haben ebenfalls in einer prospektiven, multizentrischen Einzelarmstudie die Sicherheit und Effektivität des PASCAL-Systems zur Reduktion der Trikuspidalinsuffizienz (ebenso Egde-to-Edge Repair) über ein Jahr hin untersucht. Es wurden 65 Patienten eingeschlossen und hier war die Trikuspidalinsuffizienz bei 86 % der 36 nach einem Jahr nachuntersuchten Patienten auf mittelgradig oder weniger reduziert. Auch hier wird über eine Verbesserung des Funktionsstatus und der Lebensqualität berichtet.

Scotti A et al. (32) haben aus Daten des TriValve-Registers primär geschlechtsbedingte Differenzen im Ergebnis der Trikuspidalklappeninterventionen untersucht. Von 24 Zentren wurden die von 2016–2022 behandelten Patienten eingeschlossen. Für die Analysen wurde eine

Kontrollgruppe von Patienten herangezogen, die wegen schwerer insolierter Trikuspidalinsuffizienz zwischen 2015 und 2018 medikamentös behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität, sekundäre Endpunkte Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse und Insuffizienzschweregrad. Für den Vergleich mit der Kontrollgruppe wurde Inverse Probability of Treament Weighting (IPTW) verwendet. Insgesamt wurden 556 Patienten mit Intervention 2.072 Kontrollpatienten eingeschlossen. Die Ergebnisse für Frauen und Männer waren ähnlich. Unabhängig vom Geschlecht war hier das 1-Jahres-Überleben nach Intervention signifikant besser als in der Kontrollgruppe mit medikamentöser Behandlung (HR 0,45 für Frauen und 0,42 für Männer).

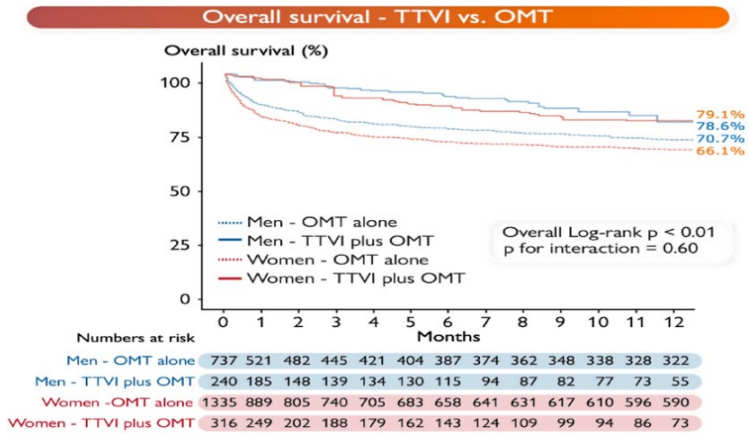


Abb. 9: Geschlechtsspezifische Ergebnisse nach Transkathetertrikuspidal-klappen-intervention. CI, Konfidenzintervall; NYHA, New York Heart Association; OMT, optimale medikamentöse Therapie; TTVI, Transkatheter-Trikuspidalklappenintervention. Scotti A et al., Sex-related characteristics and short-term outcomes of patients undergoing transcatheter tricuspid valve intervention for tricuspid regurgitation. Eur Heart J. 2023;44:822–832. **(32)**

Auf diesem Hintergrund der bisher zur Verfügung stehenden Beobachtungs-studien mit all ihren Limitationen, wurden die Ergebnisse der ersten randomisierten Studie, die Katheterinvention und konservative Therapie bei Trikuspidalinsuffizienz vergleicht, dringend erwartet. **Sorajja P et al. (33)** haben nun die Daten von 350 Patienten, die 1:1 zu den beiden Behandlungs-modalitäten randomisiert wurden, berichtet. Das mittlere Alter der Gruppe lag bei 78 Jahren. Der primäre Endpunkt war ein hierarchisches Kompositum aus Gesamtmortalität, Trikuspidalklappenchirurgie, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Prozedur zeigte sich als sicher und die Reduktion der Trikuspidalinsuffizienz über ein Jahr erhalten. Mit einer Win Ratio von 1,48 (p = 0,02) konnte zwar ein positives Ergebnis gefunden werden. Dies war aber einzig und allein durch den schwachen Endpunkt der Verbesserung der Lebensqualität getrieben, während Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und 6-Minuten-Gehdistanz sich zwischen den beiden Gruppen in keiner Weise unterschieden. Für robuste Endpunkte war das Studienergebnis somit letztlich negativ, was zu regen Diskussionen geführt hat. Als mögliche Ursache für die Diskrepanz zu den Ergebnissen der Beobachtungsstudien, die vor allem eine wesentliche Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz berichtet haben, wurde vor allem eingebracht, dass die Patienten in der randomisierten Studie ein nicht so stark fortgeschrittenes Krankheitsstadium der Trikuspidalinsuffizienz aufwiesen und weniger schwere Komorbiditäten hatten.

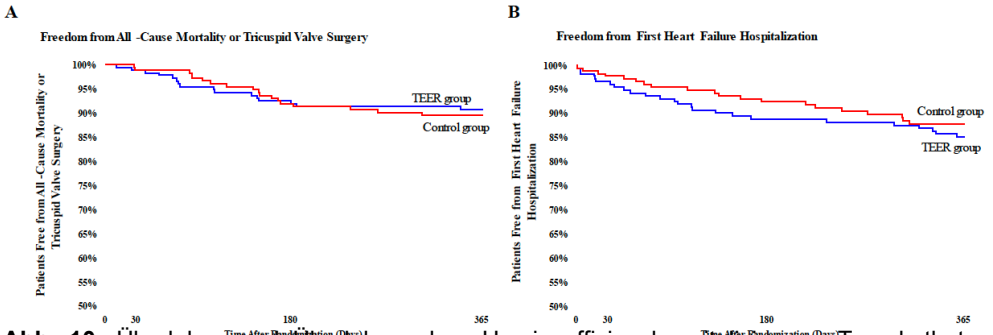


Abb. 10: Überleben und Überleben ohne Herzinsuffizienzhospitalisierung. Transkatheter Edge-to-edge Repair versus optimale medikamentöse Therapie. Sorajja P et al., Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. N Engl J Med. 2023;388:1833-42. Eur Heart J 2023;44:822–832. **(33)**

Dem widersprechen allerdings die Ergebnisse aus dem TRIGISTRY-Register, die vom **Dreyfus J et al. (34)** kürzlich berichtet wurden. In diesem großen multizentrischen Register wurden mehr als 2.400 Patienten mit schwerer sekundärer Trikuspidalinsuffizienz eingeschlossen. Grob die Hälfte wurde medikamentös behandelt und jeweils ein Viertel mit chirurgischer Therapie bzw. Katheterintervention. In dieser Analyse wurde die Interaktion zwischen dem TRIScore (dieser Score wurde zur Risikoabschätzung vor Trikuspidalklappen-operation entwickelt und spiegelt in erster Linie das fortschreitende Krankheitsstadium mit zunehmenden sekundären Organschäden wider) und dem Benefit einer Intervention im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie dieser Patienten untersucht. Ein Benefit konnte sowohl für die chirurgische wie auch katheterinterventionelle Behandlung nur bei Patienten mit niedrigem oder intermediären Score gefunden werden, nicht aber bei solchen mit hohem Score, also fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine residuelle Trikuspidal-insuffizienz von mittelgradig oder mehr wurde in dieser Untersuchung bei 35 % der Katherterintervenierten und nur 3 % der chirurgisch versorgten Patienten gefunden. Patienten mit diesem Ausmaß an residueller Insuffizienz zeigten aber kein besseres Überleben als Patienten unter medikamentöser Therapie. Die Ergebnisse sprechen eigentlich dafür, dass die Trikuspidalinsuffizienz ausreichend früh und auch ausreichend effektiv behandelt werden muss, um eine Verbesserung des Outcomes zu erreichen.

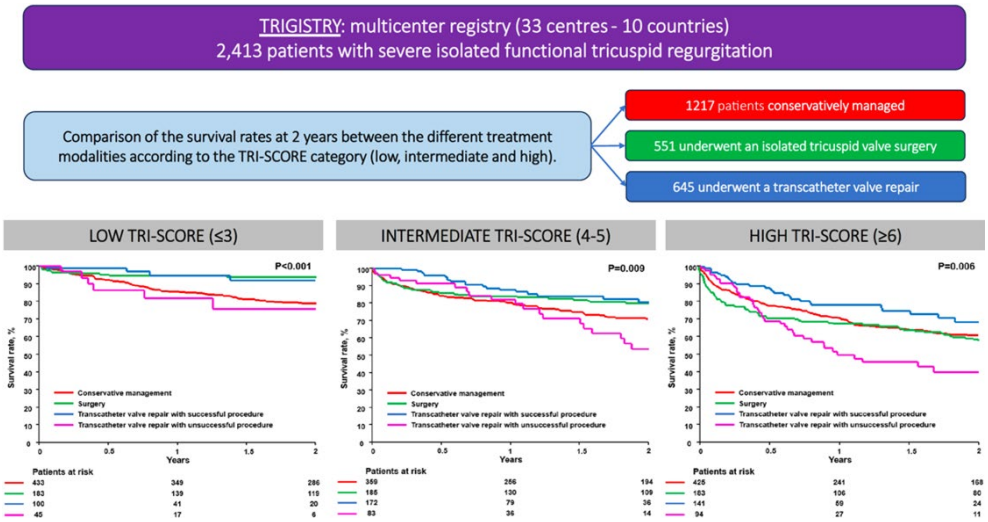


Abb. 11: Vergleich der Überlebensraten nach 2 Jahren zwischen den verschiedenen Behandlungsmodalitäten gemäß der TRI-SCORE-Kategorie bei Patienten mit schwer isolierter funktioneller Trikuspidalinsuffizienz. Dreyfus J et al., TRI-SCORE and benefit of intervention in patients with severe tricuspid regurgitation. Eur Heart J. 2023; doi: 10.1093/eurheartj/ehad585. epub ahead of print. **(34)**

In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von **Akintoye E et al.** (35) von Interesse. In einer retrospektiven Studie haben sie bei 325 asymptomatischen Patienten mit einer Trikuspidalinsuffizienz ≥ 3+ den prognostischen Wert von quantitativen Echoparametern untersucht. Das mediane Überleben lag bei 9,9 Jahren im Vergleich zu 4,4 Jahren bei 132 alters- und geschlechtsgematchten Patienten mit symptomatischer Trikuspidalinsuffizienz. Die stärksten Mortalitäts-prädiktoren war Strain der freien Rechtsventrikelwand und das Regurgitations-volumen. Patienten mit einem Strain < -19 und einem Regurgitations-volumen > 45 ml hatten ein ähnlich schlechtes Überleben wie symptomatische Patienten. Solche Parameter könnten helfen, den optimalen Interventions-zeitpunkt zu definieren.

3.3.2 Katherinterventionelle Trikuspidalklappenimplantationen

Da mit dem sogenannten Edge-to-Edge Repair bei einem signifikanten Anteil der Patienten keine optimale Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz erreicht werden kann, wird seit Jahren nach Alternativen gesucht, wobei dem katheterinterventionellen Klappenersatz zunehmend eine wesentliche Rolle zukommt.

In diesem Zusammenhang sind die kürzlich von **Kodali S et al. (36)** publizierten Daten der TRISCEND-Studie von Interesse. In dieser prospektiven, multizentrischen, Einzelarm-Studie wurden 176 Patienten eingeschlossen, um die Sicherheit und Effektivität einer katheterinterventionellen Klappen-implantation mit dem EVOQUE-System zu untersuchen. Hier konnte bei 98 % der Patienten die Insuffizienz auf leichtgradig oder weniger reduziert werden. Das resultierte in einem signifikanten Anstieg von Schlagvolumen und Herzminutenvolumen sowie in einer Verbesserung der NYHA-Klasse, der Lebensqualität und der 6-Minuten-Gehstrecke über ein Jahr. Ähnliche Ergebnisse für dieses System wurden kürzlich von **Stolz W et al.** (37) für eine kleinere Gruppe von 38 Patienten über 2 Jahre berichtet.

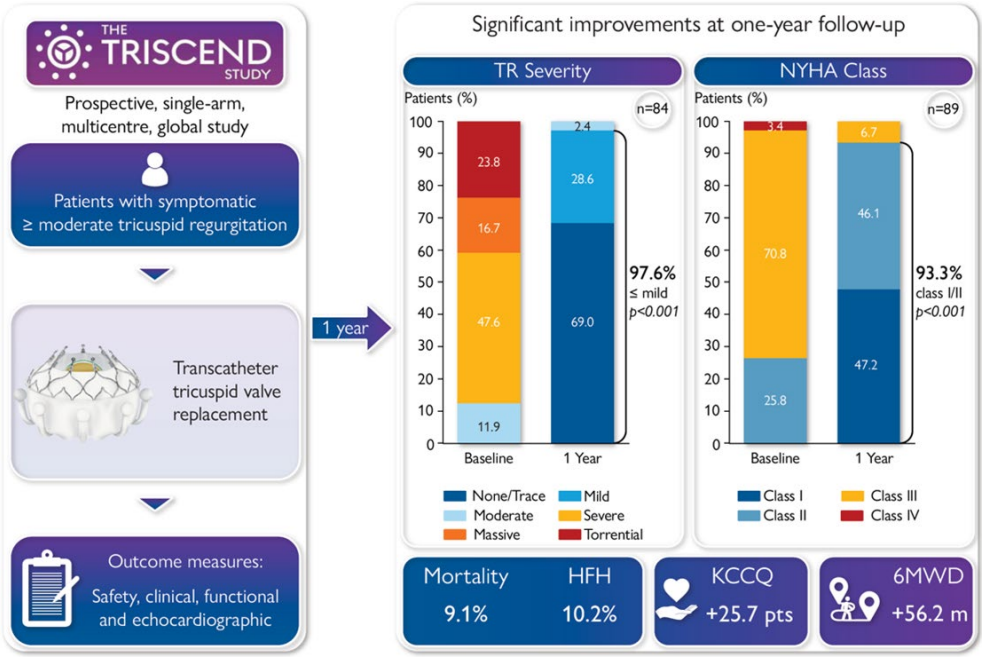


Abb. 12: 1-Jahres-Ergebnisse des transkatheter Trikuspidalklappenersatzes bei Patienten mit ≥ moderater Trikuspidalinsuffizienz (TRISCEND-Studie; EVOQUE-System). 6MWD, Sechs-Minuten-Gehstrecke; HFH, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA, New York Heart Association; TR, Trikuspidalregurgitation. Kodali S et al., Transfemoral tricuspid valve replacement and one-year outcomes: the TRSCEND study. Eur Heart J. 2023;44:4862-4873. **(36)**

Für Patienten die technisch derzeit für keine direkte Intervention an der Trikuspidalklappe mittels Katheter in Frage kommen, wurde die Prozedur einer kathetergestützten Implantation von zwei selbst expandierenden biologischen Klappen jeweils in oberer und unterer Hohlvene entwickelt (Bicaval TricValve). Kürzlich wurden vom **Blasco-Turrion S et al.** (38) die Ergebnisse für 44 Patienten mit einem mittleren Alter von 76 Jahren und einem TRISCORE von 5,3 berichtet. Über ein Jahr hin wurde bei 96 % der Patienten eine klinische Verbesserung beobachtet. 6,8 % der Patienten waren in diesem Zeitraum verstorben und 29,5 % wurden wegen Herzinsuffizienz rehospitalisiert.

Kommentar: Eine höhergradige Trikuspidalinsuffizienz, die in den allermeisten Fällen sekundär bedingt ist, ist mit einer relativ hohen Mortalität und Morbidität verbunden. Eine chirurgische Behandlung kann in einem frühen Krankheitsstadium mit akzeptablem Operationsrisiko den Verlauf der Erkrankung wesentlich verbessern. Im fortgeschrittenen Stadium ist aber die Operationsmortalität sehr hoch. In den letzten Jahren wurden katherinterventionelle Behandlungsmöglichkeiten entwickelt. Die meisten Ergebnisse liegen aktuell für die Technik des Edge-to-Edge Repairs vor. In einer Reihe von Beobachtungsstudien konnte bei niedrigem Interventionsrisiko bei einem signifikanten Teil der Patienten eine relevante Reduktion der Insuffizienzen erzielt werden. In diesen Studien war dies mit einer deutlichen Reduktion der Symptomatik und der Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz verbunden. Die erste randomisierte Studie konnte allerdings für harte Endpunkte keine Verbesserung durch die Katheterinventionen im Vergleich zur medikamentösen Therapien nachweisen. Weitere Studien werden zeigen müssen, welche Patienten von diesen Eingriffen

am besten profitieren. Der transkatheter Trikuspidalklappenimplantation könnte in der Zukunft in der Therapie eine wichtige Rolle zukommen.

3.4 Antikoagulation bei mechanischem Aortenklappenersatz

Aktuell sind lediglich Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz zugelassen. Für die neuen Antikoagulantien konnte bislang keine ausreichende Effektivität gezeigt werden, bzw. musste sogar ein schädigender Effekt berichtet werden. Für die ON-X Doppelflügelklappe wurde eine geringere Thrombogenität als für andere mechanische Klappen berichtet. Die **PROACT Xa-Studie** (39) hat die Effektivität und Sicherheit von zweimal tgl. 5 mg Apixaban versus Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (INR 2,0–3,0) in einer randomisierten Studie untersucht. 94 % der Patienten haben zusätzlich ASS erhalten. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da es in der Apixaban-Gruppe mit 4,2 versus 1,3 % pro Jahr zu einer deutlich höheren Rate an thromboembolischen Komplikationen kam. Klappenthrombosen und thromboembolischen Schlaganfälle wurden lediglich in der Apixaban-Gruppe beobachtet. Für Blutungskomplikationen wurde kein Unterschied gefunden.

Kommentar: Diese Studie bestätigt einmal mehr, dass aktuell für mechanische Klappenprothesen lediglich Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation eingesetzt werden können.

3.5 Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter (EMAH)

Vorhofflimmern im Langzeitverlauf nach PFO-Verschluss

Skipstedt CV et al. (40) haben das Langzeitrisiko von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern nach Transkatheterverschluss eines offenen Foramen ovale (PFO) in einer nationsweiten dänischen Studie untersucht. Es wurden 817 Patienten, die zwischen 2008 und 2020 einen PFO-Verschluss hatten, identifiziert. Als Vergleichskohorten wurden 1.224 Patienten mit der Diagnose eines PFO aber ohne erfolgten PFO-Verschluss sowie 8.170 alters- und geschlechtsgematchte Personen aus der Allgemeinbevölkerung herangezogen. Innerhalb der ersten 3 Monate nach PFO-Verschluss wurde ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Vorhofarrhythmien gefunden. Im Langzeitverlauf konnte allerdings keine relevante Risikoerhöhung für die Entwicklung von Vorhofflimmern in der Gruppe der Patienten mit PFO-Verschluss im Vergleich zu den anderen Kohorten gefunden werden.

Kommentar: Das Risiko des Auftretens von Vorhofflimmern in der Frühphase nach katheterinterventionellem PFO-Verschluss ist seit Jahren bekannt. Offener Diskussionspunkt ist allerdings, inwieweit diese Patienten dann nach erfolgreicher Rhythmisierung eine Langzeit-Antikoagulation erfordern. Die vorliegende Studie bestätigt die frühere Annahme, dass neu aufgetretenes

Vorhofflimmern kurz nach PFO-Verschluss interventionsassoziiert ist, aber keine höhere Rate an Vorhofflimmern im Langzeitverlauf impliziert. Dies könnte in Zukunft Einfluss auf die Behandlungsstrategie bezüglich antithrombotischer Therapie haben.

Ereignisfreies Überleben von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern über das mittlere Erwachsenenalter hinaus

Dellborg M et al. (41) haben das Überleben von Patienten mit angeborenen Herzfehlern ins fortgeschrittene Erwachsenenalter untersucht. In dieser großen schwedischen nationsweiten Studie hatten Patienten, die mit ihrem Herzfehler das 18. Lebensjahr erreicht hatten, bis zum Erreichen von 68 Jahren ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur gematchten Kontrollgruppe ohne angeborenem Herzfehler. Trotzdem ist hervorzuheben, dass gut 75 % der Patienten das fortgeschrittene Erwachsenenalter erreicht haben. Eine beachtliche Risikoreduktion für die Mortalität wurde für Patienten gefunden, die nach 1975 geboren waren.

Kommentar: Die Studie bestätigt einmal mehr, dass Patienten mit angeborenen Herzfehlern ein erhöhtes Langzeitrisiko aufweisen und einer hochspezialisierten Langzeitbegleitung bedürfen. Sie zeigen aber auch, dass spezialisierte EMAH-Versorgung zu einem wesentlich verbesserten Outcome geführt hat.

Pulmonalklappenintervention nach Korrektur einer Fallot‘schen Tetralogie

Ein Hauptproblem der Patienten mit Zustand nach Korrektur einer Fallot‘schen Tetralogie im Langzeitverlauf bleiben Pathologien des rechtsventrikulären Ausflußtrakts insbesondere eine schwere Pulmonalinsuffizienz. Der Effekt eines Pulmonalklappenersatzes für den weiteren Verlauf dieser Patienten bleibt weiterhin suboptimal abgesichert.

Bokma JP et al. (42) haben im vergangenen Jahr Ergebnisse des internationalen multizentrischen INDICATOR-Registers vorgelegt. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Tod oder anhaltender ventrikulärer Tachykardie. Es wurden 1.143 Patienten mit einem mittleren Alter von 27 Jahren inkludiert, von denen 47 % einem Pulmonalklappenersatz zugeführt wurden. Das mittlere Follow-up betrug 8,3 ± 5,2 Jahre. Es wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt. Die adjustierte Hazard Ratio für den primären Endpunkt für Pulmonalklappenersatz versus konservative Therapie wurde mit 0,41 ermittelt. In einer Subgruppenanalyse wurde vor allem für jene Patienten ein Benefit gefunden, die ein indiziertes rechtsventrikulär endsystolisches Volumen von ≤ 80 ml/m^2 hatten.

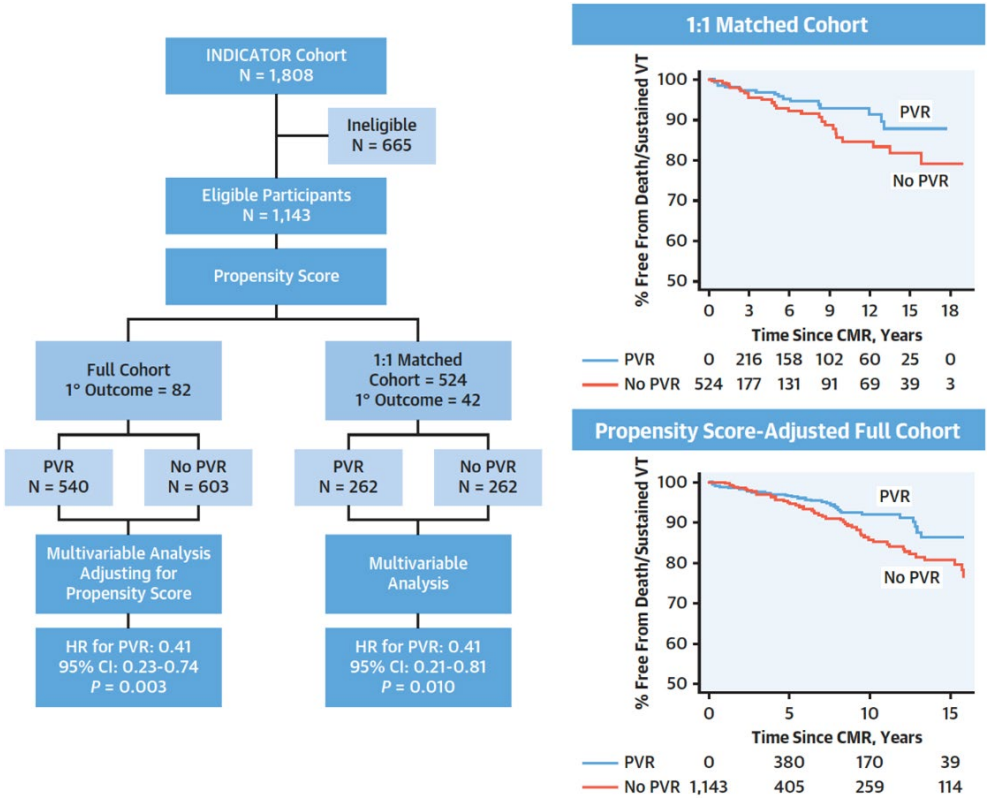


Abb. 13: (Links) Flussdiagramm, das den Zusammenhang zwischen Pulmonalklappenersatz (PVR) und dem Ausbleiben des primären Endpunkts Tod, wiederbelebter Herzstillstand und anhaltende ventrikuläre Tachykardie (VT) zusammenfasst. (Rechts) Geschätzte Freiheit von dem zusammengesetzten primären Endpunkt, stratifiziert nach Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von Pulmomalklappenersatz (PVR). (Oben rechts) Anteil der Patienten, die in der 1:1 gematchten Kohorte frei vom primären Endpunkt sind. (Unten rechts) Anteil der Patienten, die in der gesamten Kohorte frei vom primären Endpunkt waren. Bokma JP et al., Improved outcomes after pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 2023;81:2075-2085. **(42)**

Die Entscheidung für einen Pulmonalklappenersatz bei Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie muss auch immer einbeziehen, dass die implantierten Klappen eine begrenzte Lebensdauer haben und damit eine neuerliche Re-Operation in absehbarer Zeit impliziert wird. Insofern haben katheterinterventionelle Verfahren, die die Zahl an Operationen reduzieren können, eine ganz wesentliche Bedeutung. Die kathetergestützte Implantation von Pulmonalklappen in dieser Situation ist nach wie vor zu einem großen Teil auf Patienten mit residueller, bzw. Re-Stenose des rechtsventrikulären Ausflusstrakts beschränkt, während viele Patienten mit nativem Ausflusstrakt und schwerer Pulmonalinsuffizienz aufgrund der großen Dimensionen der Landezone für herkömmliche Klappensysteme nicht in Frage kommen. Mehrere Systeme wurden in den letzten Jahren entwickelt, um dieses Problem zu überwinden.

Gillespie MJ et al. (43) haben kürzlich die 1-Jahres-Ergebnisse für Sicherheit und Effektivität des Harmony-Systems berichtet. 87 Patienten mit schwerer pulmonaler Insuffizienz wurden eingeschlossen (medianes Alter 26 Jahre). In dieser 1-Jahres-Analyse wurden keine Todesfälle verzeichnet, über 90 % der Patienten waren frei von dem Kompositum aus Pulmonalinsuffizienz, Stenose

und Re-Intervention. Nicht enthaltende ventrikuläre Tachykardien wurden bei 16 % der Patienten beobachtet.

Kommentar: Relevante Pathologien des rechtsventrikulären Ausflusstrakts – insbesondere schwere Pulmonalinsuffizienz – stellen nach Korrektur einer Fallotschen Tetralogie ein wesentliches Problem im Langzeitverlauf dieser Patienten dar. Neue Studien bestätigen die Empfehlung der aktuellen Leitlinien, auch bei nicht symptomatischen Patienten insbesondere ab einem rechtsventrikulären systolischen Volumenindex von 80 ml/m^2 einen Klappenersatz durchzuführen, da damit eine Verbesserung des Überlebens und verringertes Auftreten von malignen Rhythmusstörungen erzielt werden kann. Die Weiterentwicklung von Katheterimplantationsverfahren stellt für die Langzeitversorgung dieser Patienten einen wichtigen Faktor dar.

Subkutaner ICD bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler

In einer nationsweiten französischen Studie haben **Waldmann V et al.** (44) den Einsatz von subkutanen implantierbaren Kardioverter/Defibrillatoren (S-ICD) bei Patienten mit angeborenem Herzfehlern untersucht. Unter den 4.924 Patienten, die einen S-ICD erhalten hatten, wurden 101 Patienten mit angeborenem Herzfehler identifiziert und Effektivität und Sicherheit dieses System, insbesondere in der Hochrisikopopulation, bestätigt.

Kommentar: Die Möglichkeit der subkutanen Implantation hat insbesondere bei Patienten, die bisher wegen Rechts-Links-Shunt nicht mit einem intravenösen System versorgt werden konnten, sondern lediglich epikardiale Sonden erhalten konnten, einen großen Fortschritt für die Behandlung dieser Patientengruppe gebracht.

3.6 Literatur

1. Vahanian A et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43:561-632
2. Ye Z et al. Clinical outcomes in patients with bicuspid aortic valves and ascending aorta ≥ 50 mm under surveillance. JACC Adv 2023;2:100626
3. **Yang LT et al. Bicuspid aortic valve: long-term morbidity and mortality. Eur Heart J 2023;44:4549-4562**
4. **Mack MJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement in low-risk patients at five years. N Engl J Med 2023;389:1949-1960**
5. Forrest JK et al. 4-year outcomes of patients with aortic stenosis in the Evolut Low Risk Trial. J Am Coll Cardiol 2023;82:2163-2165
6. Thyregod TH et al. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: ten-year outcomes of the NOTION trial. Eur Heart J 2024;in press
7. **Ahmad Y et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in lower-risk and higher-risk patients: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2023;44:836-852**
8. **Landes U et al. Treatment of late paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: prognostic implications. Eur Heart J 2023;44:1331-1339**
9. **Pagnesi M et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of new pacemaker implantation after TAVR with self-expanding valves. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:2004-2017**
10. Bruno F et al. Impact of right ventricular pacing in patients with TAVR undergoing permanent pacemaker implantation. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:1081-1091
11. Goel K et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with cardiogenic shock. Eur Heart J 2023;44:3181-3195
12. Okuno T et al. 5-Year Outcomes with Self-Expanding vs Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Small Annuli. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:429-440
13. **Dismorr M et al. Effect of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Clinical Outcomes After Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol 2023;81:964-975**
14. Hawkins RB et al. Redo Surgical Aortic Valve Replacement After Prior Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:942-953
15. Poletti E et al. Transcatheter aortic valve replacement for pure native aortic valve regurgitation. The PANTHEON International Project. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:1974-1985
16. Adam M et al. Transcatheter aortic valve regurgitation using a new self-expanding TAVR system. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:1965-1973
17. Genereux P et al. The mortality burden of untreated aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2023;82:2101-2109
18. Howard T et al. Predictors of major adverse cardiovascular events in patients with moderate aortic stenosis: implications for aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Imaging 2023;16:557-565
19. Ludwig S et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with reduced ejection fraction and nonsevere aortic stenosis. Circ Cardiovasc Imaging 2023;epub ahead of print. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012768
20. **Stone GW et al. Five-year follow-up after transcatheter repair of secondary mitral regurgitation. N Engl J Med 2023;388:2037-2048**
21. Goel K et al. Transcatheter edge-to-edge repair in 5.000 patients with secondary mitral regurgitation – COAPT post-approval study. J Am Coll Cardiol 2023;82:1281-1297
22. von Bardeleben RS et al. 1-year outcomes with fourth-generation mitral valve transcatheter edge-to-edge repair from the EXPAND G4 study. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:2600-2610
23. Rogers JH et al. Expanding the spectrum of TEER suitability – Evidence from the EXPAND G4 post approval study. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:1474-1485
24. Zahr F et al. One-year outcomes from CLASP IID randomized trial for degenerative mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:2803-2816

25. Varshney AS et al. Heart failure medical therapy prior to mitral transcatheter edge-to-edge repair: the STS/ACC transcatheter valve therapy registry. Eur Heart J 2023;44:4650-4661

26. Guerrero ME et al. 5-year prospective evaluation of mitral valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-MAC outcomes – MITRAL Trial Final Results. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:2211-2227

27. Ludwig S et al. Transcatheter mitral valve replacement versus medical therapy for secondary mitral regurgitation: a propensity score-matched comparison. Circ Cardiovasc Interv 2023;e013045

28. Badhwar V et al. Risk of surgical mitral valve repair for primary mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2023;81:636-648

29. Hahn RT et al. Tricuspid valve academic research consortium definitions for triscuspid regurgitation and trial endpoints. Eur Heart J 2023;44:4508-4532

30. von Bardeleben RS et al. Two-year outcomes for tricuspid repair with a transcatheter edge-to-edge valve repair from the Translantic TRILUMINATE Trial. Circ Cardiovasc Interv 2023;16:e012888

31. Kodali SK et al. 1-year outcomes of transcatheter tricuspid valve repair. J Am Coll Cardiol 2023;81:1766-1776

32. Scotti A et al. Sex-related characteristics and short-term outcomes of patients undergoing transcatheter tricuspid valve intervention for tricuspid regurgitation. Eur Heart J 2023;44:822–832

33. Sorajja P et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. N Engl J Med 2023;388:1833-42

34. Dreyfus J et al. TRI-SCORE and benefit of intervention in patients with severe tricuspid regurgitation. Eur Heart J 2023;epub ahead of print. doi: 10.1093/eurheartj/ehad585

35. Akintoye E et al. Quantitative echocardiographic assessment and optimal criteria for early intervention in asymptomatic tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2023;16:13-24

36. Kodali S et al. Transfemoral tricuspid valve replacement and one-year outcomes: the TRSCEND study. Eur Heart J 2023;44:4862-4873

37. Stolz L et al. 2-year outcomes following transcatheter tricuspid valve replacement using the EVOQUE system. J Am Coll Cardiol 2023;81:2374-2376

38. Blasco-Turrion S et al. Bicaval TricValve implantation in patients with severe symptomatic tricuspid regurgitation – One-year follow-up outcomes. J Am Coll Cardiol Intv 2023;epub ahead of print. 17(1):60-72

39. Wang TY et al. Apixaban or warfarin in patients with an ON-X mechanical aortic valve. NEJM Evidence 2023;2:1-10

40. Skibsted CV et al. Long-term risk of atrial fibrillation or flutter after transcatheter patent foramen ovale closure: a nationwide Danish study. Eur Heart J 2023;44:3469-3477

41. Dellborg M et al. Adults with congenital heart disease: trends in event-free survival past middle age. Circulation 2023;147:930-938

42. Bokma JP et al. Improved outcomes after pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol 2023;81:2075-2085

43. Gillespie MJ et al. One-year outcomes in a pooled cohort of Harmony transcatheter pulmonary valve clinical trial participants. J Am Coll Cardiol Intv 2023;16:1917-1928

44. Waldmann V et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in patients with congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2023;82:590-599

4 KARDIOMYOPATHIEN, SPEICHERERKRANKUNGEN UND MYOKARDITIS

Bei Redaktionsschluss lag kein Manuskript vor.

5 HOT TOPIC: SPORTKARDIOLOGIE

5.1 Sportkardiologie allgemein

5.2 Sporttauglichkeitsuntersuchung (pre-participation screening, PPS)

5.3 Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death, SCD)

5.4 Sport als Risiko

5.5 COVID-19 und Sport

5.6 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vortragstätigkeit: Amgen GmbH, AstraZeneca, Bayer Health Care, Pfizer Pharma GmbH.

Beratungstätigkeit: AstraZeneca

5.1 Sportkardiologie allgemein

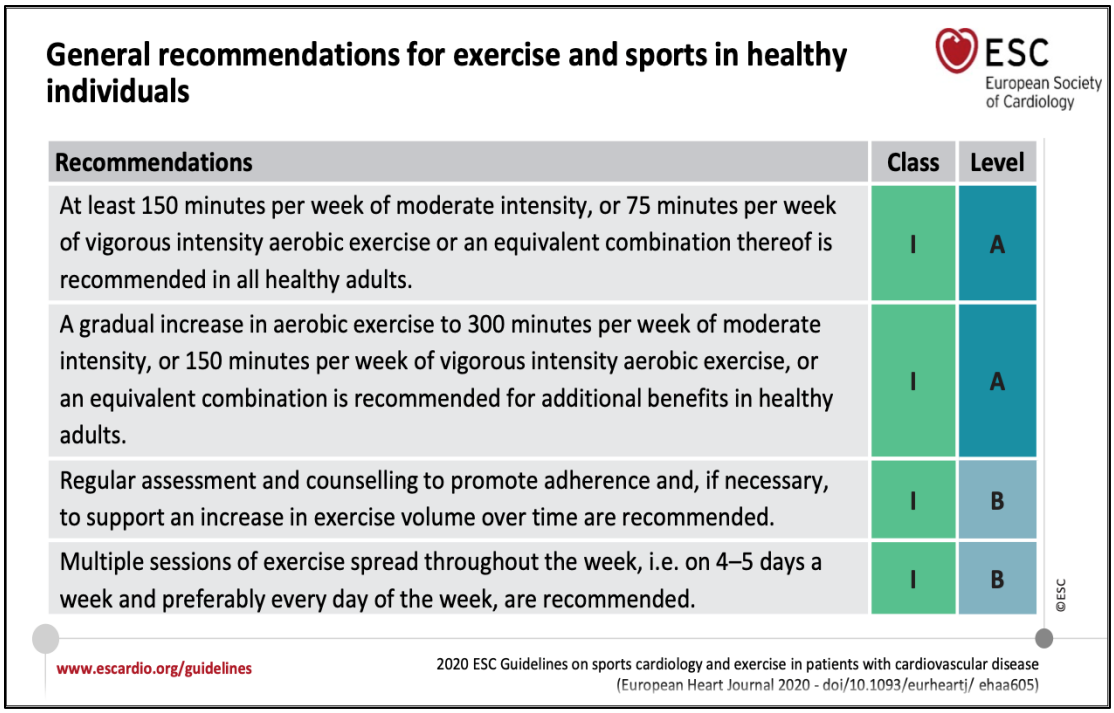
Schon in der griechischen Antike war man sich der Bedeutung und des Nutzens körperlicher und sportlicher Aktivität auf die Gesundheit bewusst. Hippokrates prägte um 400 v. Christus den Ausspruch: „Wenn wir jedem Individuum das richtige Maß an Nahrung und körperlicher Aktivität zukommen lassen könnten, hätten wir den sichersten Weg zur Gesundheit gefunden." Schon damals waren die Ansätze eines gesunden bzw. präventiven Lebensstil bekannt.

Schon früh gab es wissenschaftliche Untersuchungen zur Auswirkung von Ausdauertraining auf das Herz. 1899 hatte Darling bereits Veränderungen der Herzgröße bei Ruderern im Verlauf eines intensiven Trainings beschrieben (1). Eine physiologische Vergrößerung des Herzens ist schon bald als ein wesentlicher Faktor für die Verbesserung der Leistungsfähigkeit erachtet worden.

Mittlerweile gibt es unzählige Publikationen zur positiven Wirkung von sportlicher Aktivität auf den Körper und die Gesundheit im Allgemeinen. Die Sportkardiologie hat sich in den letzten Jahren rasant zu einer wichtigen Subdisziplin innerhalb der Kardiologie entwickelt. Schwerpunkt ist nicht mehr nur die Untersuchung der physiologischen Adaptation des Herzens auf körperliche Aktivität, sondern generell die Thematik des körperlichen Trainings in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Sportkardiologie kann in drei Teilbereiche untergliedert werden: Teilbereich 1 umfasst die Leistungs-Sportkardiologie, Teilbereich 2 die Präventiv- und Teilbereich 3 die Rehabilitations-Sportkardiologie.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat erst kürzlich eine umfassende Leitlinie „Sportkardiologie" publiziert, in der nicht nur die Sportkardiologie an sich definiert wird, sondern gerade auch Empfehlungen implementiert sind zu sportlicher Aktivität bei kardiovaskulären Erkrankungen **(2)**.

Für ein gesundes und aktives Leben werden mindestens 150 Minuten moderaten Ausdauertrainings oder alternativ 75 Minuten intensiven Ausdauer-trainings in der Woche empfohlen. Dabei sollte die Aktivität auf 4–5 Tage aufgeteilt und perspektivisch idealerweise sogar täglich durchgeführt werden **(2)** (Abb. 1). Wichtig ist dabei, dass jede Bewegung zählt und auch kleinere Einheiten ein Anfang sind für einen aktiven Lebensstil. Ein inaktiver Lebensstil wird mittlerweile als ebenso negativ eingeschätzt wie Tabakkonsum: „Sitzen ist das neue Rauchen"



General recommendations for exercise and sports in healthy individuals

ESC European Society of Cardiology

Recommendations	Class	Level
At least 150 minutes per week of moderate intensity, or 75 minutes per week of vigorous intensity aerobic exercise or an equivalent combination thereof is recommended in all healthy adults.	I	A
A gradual increase in aerobic exercise to 300 minutes per week of moderate intensity, or 150 minutes per week of vigorous intensity aerobic exercise, or an equivalent combination is recommended for additional benefits in healthy adults.	I	A
Regular assessment and counselling to promote adherence and, if necessary, to support an increase in exercise volume over time are recommended.	I	B
Multiple sessions of exercise spread throughout the week, i.e. on 4–5 days a week and preferably every day of the week, are recommended.	I	B

©ESC

www.escardio.org/guidelines

2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease (European Heart Journal 2020 - doi/10.1093/eurheartj/ ehaa605)

Abb. 1: Empfehlungen zur körperlichen Aktivität. Pelliccia et al., Eur Heart J. 2021; 42: 17-96. **(2)**

5.2 Sporttauglichkeitsuntersuchung (pre participation screening, PPS)

Damit sportliche Aktivität auch sicher durchgeführt werden kann, sollte vor Beginn der sportlichen Aktivität eine Eingangsuntersuchung durchgeführt werden (Neu- und Wiedereinsteiger). Unterscheiden muss man dabei zwischen Leistungs- und Freizeitsportlern. Inwieweit eine Check-Up-Untersuchung allerdings bei jungen, gesunden Freizeitsportlern geeignet ist, eine kardiovaskuläre Erkrankung bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit zu diagnostizieren wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Als Standard hat sich allerdings auch im Freizeitsport eine ausführliche Anamnese, ein standardisierter Fragebogen, eine körperliche Untersuchung sowie ein 12-Kanal-Ruhe-EKG etabliert. Bei Sportlern mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, die älter als 35 Jahre sind, wird eine erweiterte kardiologische Untersuchung empfohlen **(2)** (Abb. 2).

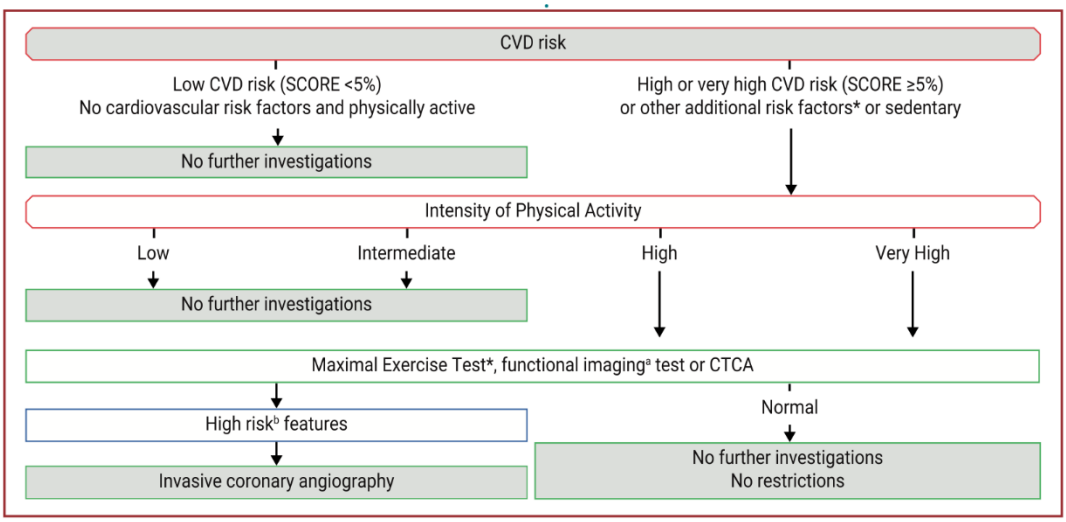


Abb. 2: Bei Probanden über 35 Jahre sollte das kardiovaskuläre Risiko mittels des ESC Risk SCORES ermittelt werden. Bei hohem bzw. sehr hohem Risiko sollte in Abhängigkeit der geplanten Intensität der sportlichen Aktivität eine erweiterte Diagnostik erfolgen (wie Belastungstest, bildgebender Ischämienachweis bzw. Kardio-CT). Pelliccia et al., Eur Heart J. 2021; 42: 17-96. **(2)**

Die Sporttauglichkeitsuntersuchung bzw. Feststellen der Wettkampftauglichkeit bei Athleten wurde im Wesentlichen eingeführt, um frühzeitig nach pathologischen Veränderungen bzw. Entitäten zu fahnden, die das Risiko des Auftretens eines plötzlichen Herztodes erhöhen könnten. Eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung und ein standardisierter Fragebogen stellen auch hier die Basis des „pre participation screenings“ (PPS) dar. Bereits im Jahre 1982 wurde in Italien eine jährliche Pflichtuntersuchung von Athleten eingeführt. Die Arbeitsgruppe um Domenico Corrado konnte zeigen, dass durch Einführen der PPS (Anamnese, körperliche Untersuchung und 12-Kanal-Ruhe-EKG) die Mortalitätsrate um 89 % reduziert werden konnte (3).

Seither gibt es allerdings auf internationaler Ebene einen Diskurs, inwieweit ein 12-Kanal-Ruhe-EKG bei jungen, gesunden Athleten tatsächlich das Risiko eines plötzlichen Herztodes reduzieren könne. Barry Maron konnte in seinen Untersuchungen keinen Nutzen durch Hinzunahme des 12-Kanal-Ruhe-EKG als Standarduntersuchung erkennen (4), wobei beide genannten Studien auch ihre Limitationen hatten.

In Deutschland bzw. in Europa gehört das 12-Kanal-Ruhe-EKG zu den obligatorischen Standards einer PPS zusammen mit Anamnese und körperlicher Untersuchung und ist auch in den aktuell geltenden Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie fest implementiert **(2,**5**)**. Durch Hinzunahme des Ruhe-EKG als Standard konnte die Sensitivität eine kardiale Erkrankung zu detektieren, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einhergeht, von 20 % auf über 90 % angehoben werden (6,7). Die Spezifität auf der anderen Seite war lange Zeit nicht optimal. Erst als sich in den letzten Jahren das Verständnis sportbedingter EKG-Veränderungen gebessert hat, wurde auch die Spezifität besser. 2005 wurde von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ein erstes Consensus-Paper zur EKG-Interpretation bei Athleten veröffentlicht (5). Dieses wurde in den folgenden Jahren adaptiert und führte schließlich 2013 zur Veröffentlichung der „Seattle Kriterien“ (8), die in der Folge nochmals überarbeitet wurden (Abb. 3). Neben der „klassischen“ EKG-Veränderungen in der frühen Repolarisation (early repolarization pattern) sind

bei Athleten weitere, oftmals Vagotonie-bedingte Veränderungen als „normal“ einzustufen. Hierzu zählen beispielsweise eine Sinusbradykardie oder auch ein junktionaler Ersatzrhythmus in Ruhe. Demgegenüber gibt es Veränderungen, die nicht durch sportliche Aktivität erklärbar und als sicher pathologisch einzustufen sind, wie T-Negativierungen, ein kompletter Linksschenkelblock oder höhergradige AV-Blockierungen (AV-Block II° Typ Mobitz, AV-Block III°) (9,10). Nicht eindeutige oder gar sicher pathologische Befunde sollten eine weiterführende kardiologische Diagnostik nach sich ziehen (Echokardiographie, MRT etc.) (Abb. 3).

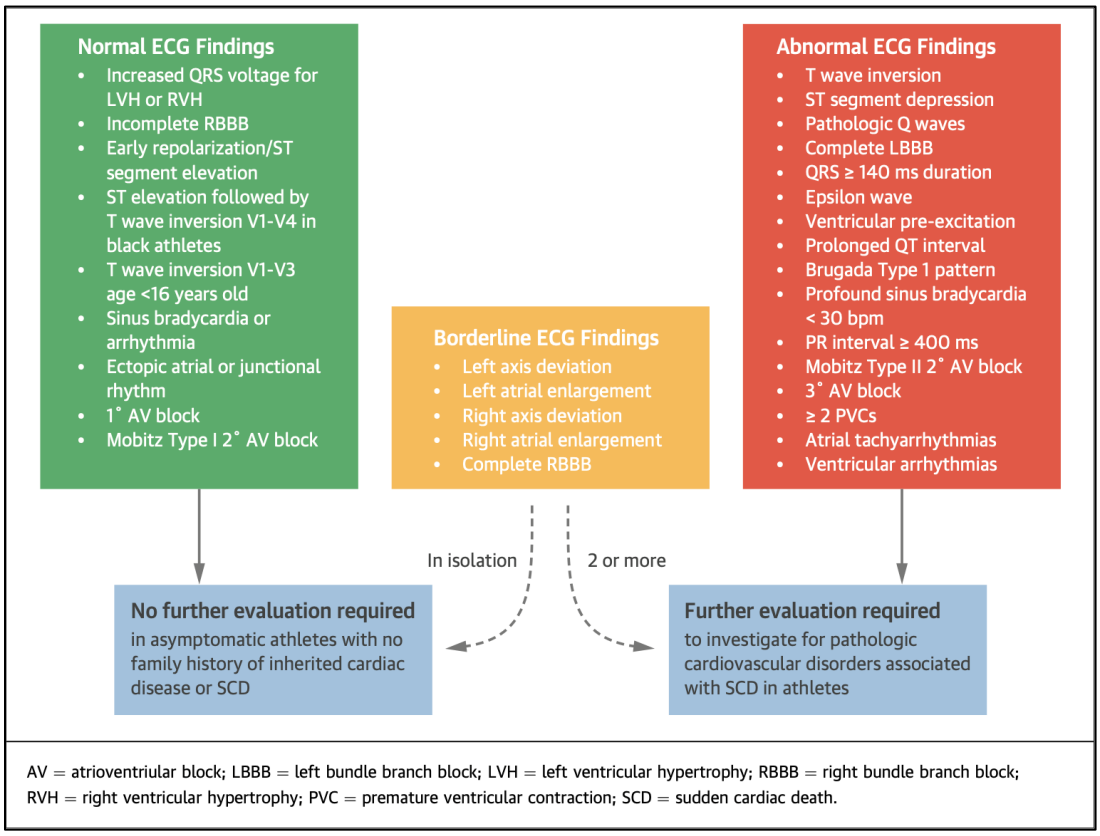


Abb. 3: Revidierte Seattle-Kriterien zur Interpretation eines Sportler-EKG. Sharma et al., J Am Coll Cardiol. 2017; 69: 1057-1075. (9)

Diese ausführlichen internationalen Empfehlungen zur Interpretation von Sportler-EKGs haben dazu beigetragen die Spezifität auf 90−97 % zu erhöhen bei bereits guter Sensitivität (92 %). Der positiv-prädiktive Wert des EKG liegt bei 17 %.

Durch die genannten Kriterien wurde die Anzahl der „positiv“ befundeten EKGs auf 2,5–3 % bei weißen Athleten reduziert (8).

Erst kürzlich wurde eine EKG-Auffälligkeit beschrieben, der bisher noch wenig Aufmerksamkeit in den Screeninguntersuchungen geschenkt wurde. Es handelt sich dabei um die isolierte Niedervoltage in den Extremitätenableitungen (isolated low QRS voltage, LQRSV).

Von einer LQRSV spricht man, wenn die Amplitude der QRS-Komplexe in den Extremitätenableitungen < 0,5 mV beträgt.

Einer peripheren Niedervoltage liegt oftmals eine strukturelle Herzerkrankung (z. B. arrhythmogen rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)) oder aber eine nicht-ischämische linksventrikuläre Narbe (NILVS) zugrunde. Ein isolierte peripher Niedervoltage bei Athleten sollte deshalb Anlass geben eine erweiterte kardiologische Untersuchung durchzuführen.

Die Arbeitsgruppe von Zorzi hat im Rahmen ihrer Studie 2.229 italienische Wettkampf-Sportler untersucht. Bei 24 (1,1 %) fiel eine isolierte LQRSV in den Extremitäten-Ableitungen auf **(11)**. 5 dieser Sportler zeigten im Belastungs-EKG gehäuft auftretende ventrikuläre Extrasystolen und wurden deshalb weiter im MRT untersucht. Dabei diagnostizierte man bei einem Sportler eine biventrikuläre arrhythmogene Kardiomyopathie und bei einem weiteren Sportler eine idiopathische nicht-ischämische linksventrikuläre Narbe (NILVS).

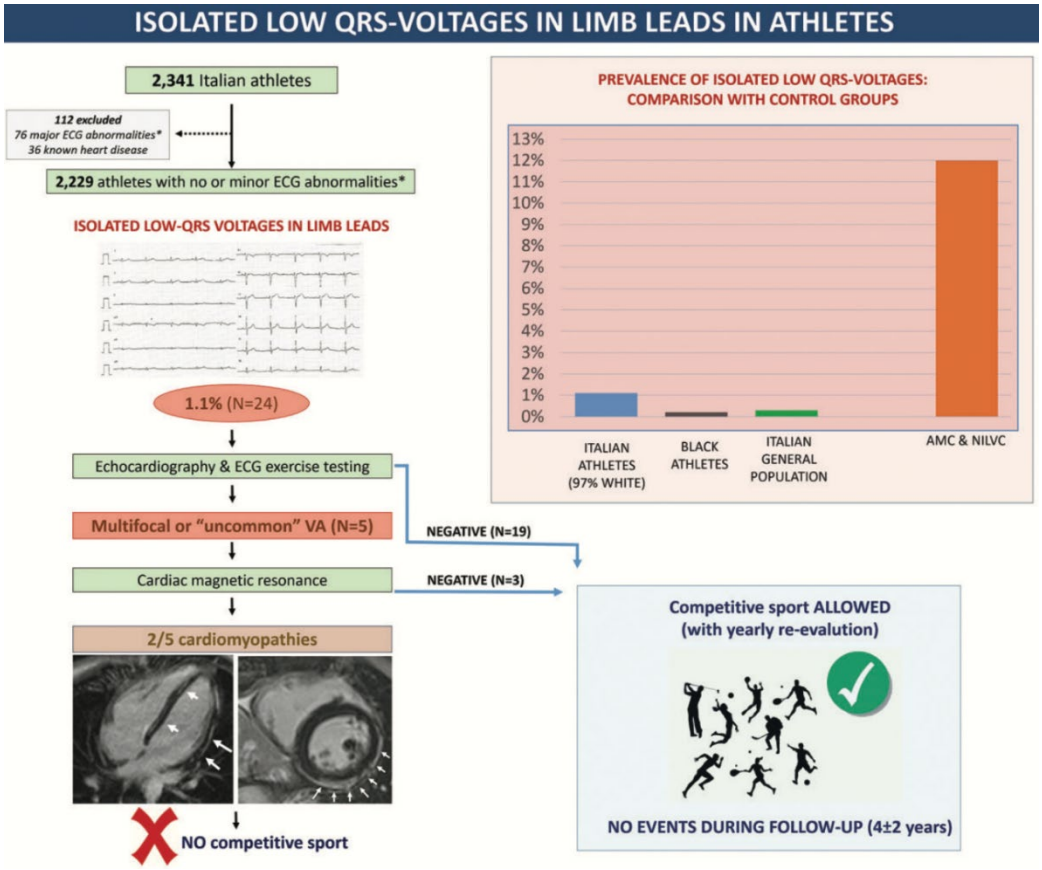


Abb. 4: Isolierte periphere Niedervoltage (LQRSV) bei Sportlern. Zorzi et al., Europace. 2022; 24: 1484-1495. **(11)**

Auch wenn die isolierte LQRSV bei Sportlern eine sehr geringe Prävalenz hat, sollte man auf diese Veränderungen bei der Interpretation von Sportler-EKGs achten, da mit einer linksventrikulären Narbe auch das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien unter Belastung und damit das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöht ist.

Typischerweise haben die bei NILVS auftretenden ventrikulären Extrasystolen aufgrund des linksventrikulären Ursprungs eine rechtsschenkelblockartige Konfiguration bei superiorer Achse.

Da die idiopathischen NILVS üblicherweise subepikardial und mitmyokardial lokalisiert sind, lassen sich diese in der transthorakalen Echokardiographie nur sehr schlecht nachweisen und können leicht übersehen werden.

Die gleiche Arbeitsgruppe hatte zuvor eine Untersuchung an 35 Athleten durchgeführt, die sich mit ventrikulären Arrhythmien vorgestellt hatten (12). Dabei zeigten 20 % der Athleten eine periphere Niedervoltage und 20 % T-Negativierungen inferolateral. Auf beide Veränderungen sollte man bei den Check-Up-Untersuchungen achten und bei Auftreten eine erweiterte Diagnostik durchführen, bevor eine Sport- oder gar Wettkampftauglichkeit attestiert werden kann.

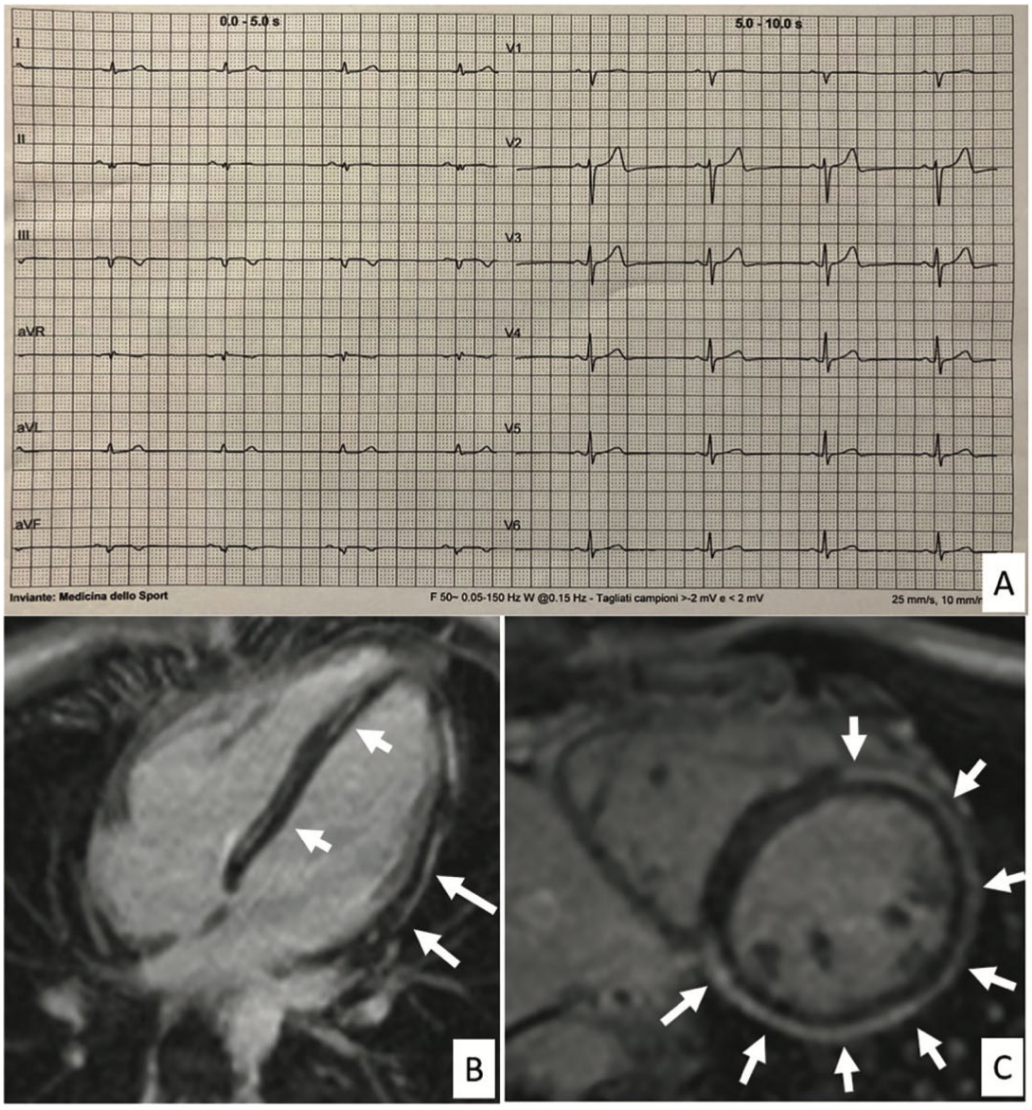


Abb. 5: Fallbeispiel eines 25-jährigen Athleten mit (A) peripherer Niedervoltage (low QRS-voltage) in den Extremitätenableitungen sowie gehäuft auftretender VES mit RSB-Konfiguration und superiorer Achse (nicht abgebildet). Im MRT zeigt sich in der 2 Kammer-Ansicht in der langen Achse (B) und kurzen Achse (C) in der T1-gewichteten Sequenz ein late-enhancement subepikardial mit nahezu zirkumferentieller Beteiligung des linken Ventrikels. Zorzi et al., Europace. 2022; 24: 1484-1495. **(11)**

5.3 Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death, SCD)

Durch die aufmerksame und richtige EKG-Interpretation des „pre participation screenings“ (PPS) kann man, wie oben geschildert, Entitäten entdecken, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes einhergehen. Verhinderung des plötzlichen Herztodes beim Sport ist ein zentrales Thema der Sportkardiologie.

Auch wenn das Auftreten eines plötzlichen Herztodes bei jungen Athleten per se kein häufiges Ereignis darstellt, erweckt ein entsprechender Fall volle mediale Aufmerksamkeit. Wir erinnern uns an den Fall Christian Erikson, der in der 43. Spielminute im Europameisterschaftsspiel Finnland gegen Dänemark mit Kammerflimmern auf dem Spielfeld zusammengebrochen ist und erfolgreich reanimiert werden konnte.

Der plötzliche Herztod bei jungen Athleten hat eine niedrige Inzidenz von etwa 1 auf 15.000–100.000 (13). Das mittlere Alter beträgt 18 Jahre, Männer sind 9-mal häufiger betroffen als Frauen. 80 % der Todesfälle treten während sportlicher Aktivität auf. 80 % der Betroffenen hatten vorher keinerlei Symptomatik. Gerade Fußball und Basketball haben sich als Sportarten herauskristallisiert, bei denen statistisch gesehen häufiger Fälle von plötzlichem Herztod auftreten.

In älteren Daten von Barry Maron sind die häufigsten Ursachen für einen plötzlichen Herztod vor dem 35. Lebensjahr Kardiomyopathien bzw. im speziellen die hypertrophe Kardiomyopathie (14). In einer ähnlichen Studie in der italienischen Region Venetien wurden ebenfalls Kardiomyopathien als häufigste Todesursache festgestellt, wobei hier die arrhythmogen rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) am häufigsten auftrat (5).

In einer Arbeit von Gherardo Finochiaro wurden 357 Fälle von plötzlichem Herztod bei Athleten in Großbritannien untersucht (15). Mit 42 % (n = 149) war das „sudden arrhythmic death syndrome“ (SADS) die häufigste Todesursache. Idiopathische linksventrikuläre Fibrose sowie ARVC waren die zweit- bzw. dritthäufigste Todesursachen in der untersuchten Population (Abb. 6).

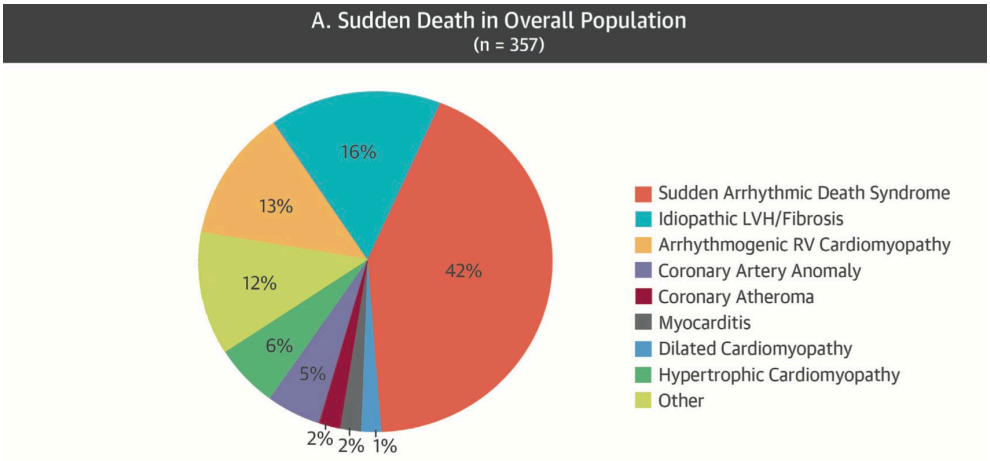


Abb. 6: Todesursachen in der Studienpopulation von 357 verstorbenen Sportlern. Finocchiaro et al., J Am Coll Cardiol. 2016; 67: 2108-2115. (15)

Von einem „sudden arrhythmic death syndrome“ SADS spricht man per definitionem immer dann, wenn man nach Autopsie keine Ursache für den plötzlichen Herztod ermitteln konnte.

Papadakis hat 300 Familien untersucht, in denen bei einem Familienangehörigen ein plötzlicher Herztod im Sinne eines SADS aufgetreten ist **(16)**. In 42 % der Familien konnte eine bisher unerkannte angeborenen Kanalopathie nachgewiesen werden (Abb. 7). Mit 28 % war das Brugada-Syndrom die häufigste Kanalopathie. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass im Rahmen der Screeninguntersuchungen das EKG möglichst genau betrachtet werden sollte. Neben der präkordialen Standardableitungen (V1 und V2 im 4. ICR) sollten bei Verdacht auch die „hohen“ rechtspräkordialen Ableitungen (high right precordial leads (RPL))(V1 und V2 im 2. ICR) abgeleitet werden. Alleine dadurch könne sich die Sensitivität Brugada-typische EKG-Veränderungen zu detektieren deutlich verbessern. Im Zweifel sollte dann im Rahmen der erweiterten Diagnostik ein Ajmalin-Test zur Demaskierung des typischen Brugada-EKGs durchgeführt werden (17).

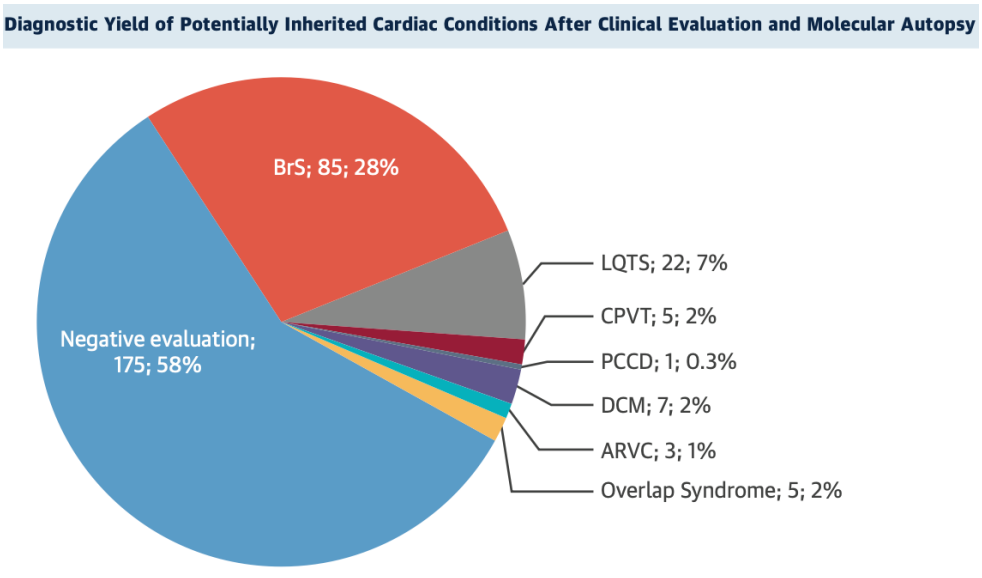


Abb. 7: In 42 % der SADS-Fälle wurde eine angeborene kardiale Erkrankung diagnostiziert. Unter diesen Diagnosen war das Brugada-Syndrom (BrS) mit 28 % die häufigste angeborene kardiale Diagnose. Bhatia et al., Eur J Prev Cardiol. 2020; 27: 1242-1251. **(16)**

Die oben dargestellten Kenntnisse der Ursachen des plötzlichen Herztodes bei Athleten ist eine wichtige Grundvoraussetzung, um Präventionsstrategien entwickeln zu können und diese in die Screening-Untersuchungen einfließen zu lassen. In einer jüngst publizierten Arbeit beschreibt Sarto die Erfahrung von Screening-Untersuchungen heranwachsender Athleten über einen Zeitraum von 11 Jahren. In dieser Zeit wurden 15.127 Athleten im Alter von 12–18 Jahren untersucht. Das PPS bestand aus einem standardisierten Fragebogen, einer körperlichen Untersuchung, einem 12-Kanal-Ruhe-EKG sowie in Einzelfällen auch einem Belastungstest. Im Mittel wurden die Athleten 3,7-mal während des Beobachtungszeitraums untersucht.

Bei 63 Athleten (0,4 %) wurden kardiale Auffälligkeiten entdeckt, die mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod einhergingen **(18)** (Abb. 8).

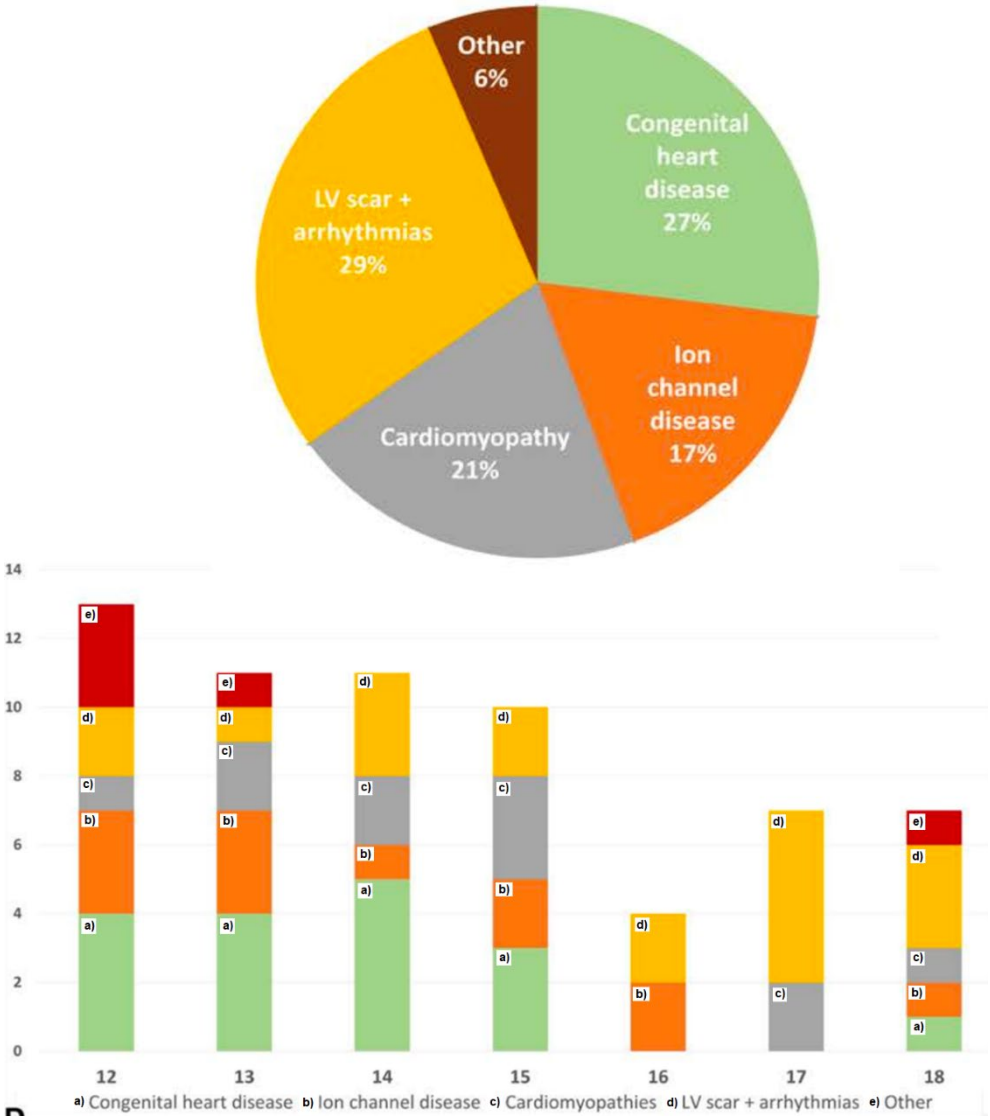


Abb. 8: Bei 63 Athleten (0,4 %) wurden kardiale Auffälligkeiten entdeckt, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einhergehen (siehe Kuchendiagramm oben). Mit

zunehmendem Alter nahm insbesondere der Anteil der diagnostizierten Fälle von Kanalopathien, Kardiomyopathien sowie linksventrikuläre Narben zu. Sarto P et al., Circulation. 2021; 143: 1729-1731. **(18)**

In den seriellen Untersuchungen nahm der Anteil der diagnostizierten Kanalopathien, Kardiomyopathien sowie der idiopathischen linksventrikulären Narben (NILVS) mit zunehmendem Alter der Sportler zu. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, Leistungssportler in regelmäßigen Abständen zu untersuchen. Sarto konnte zeigen, dass durch serielle Untersuchungen die Trefferquote, einer der drei genannten Entitäten zu diagnostizieren bis um das 3-fache erhöht werden konnte (Abb. 9).

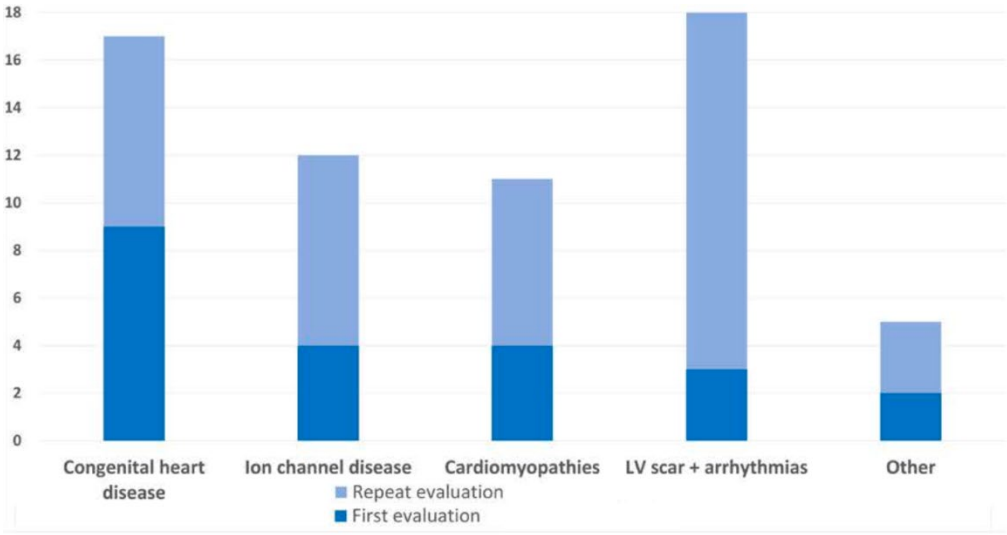


Abb. 9: Sarto konnte zeigen, dass insbesondere serielle Untersuchungen die „Trefferquote“ Kanalopathien, Kardiomyopathien und LV-scar arrhythmias um bis das 3-fache erhöhen konnte. Sarto P et al., Circulation. 2021; 143: 1729-1731. **(18)**

In weiteren Analysen ging Sarto nochmals der Frage nach, inwieweit serielle Untersuchungen auch bei jugendlichen Sportlern (< 14 Jahre) sinnvoll sind **(19)**. In einem Kollektiv von 22.324 jugendliche Athleten konnten 69 Athleten (0,3 %) Auffälligkeiten festgestellt werden, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einhergehen. Darunter fanden sich wie in anderen Untersuchungen angeborene strukturelle Herzerkrankungen, Kardiomyopathien, Kanalopathien sowie ventrikuläre Arryhthmien bei idiopathischer linksventrikulärer Narbe (ILVS). Ein Teil der Pathologien konnte bereits bei den Erstuntersuchungen nachgewiesen werden, andere wurden erst im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen entdeckt. Die Autoren schlussfolgern, dass das PPS-Screening bereits bei jugendlichen Athleten vor dem 14. Lebensjahr initiiert werden sollte. Des Weiteren sollten jährliche Follow-up-Untersuchungen durchgeführt werden, um auch sich erst spät demaskierende kardiale Erkrankungen detektieren zu können.

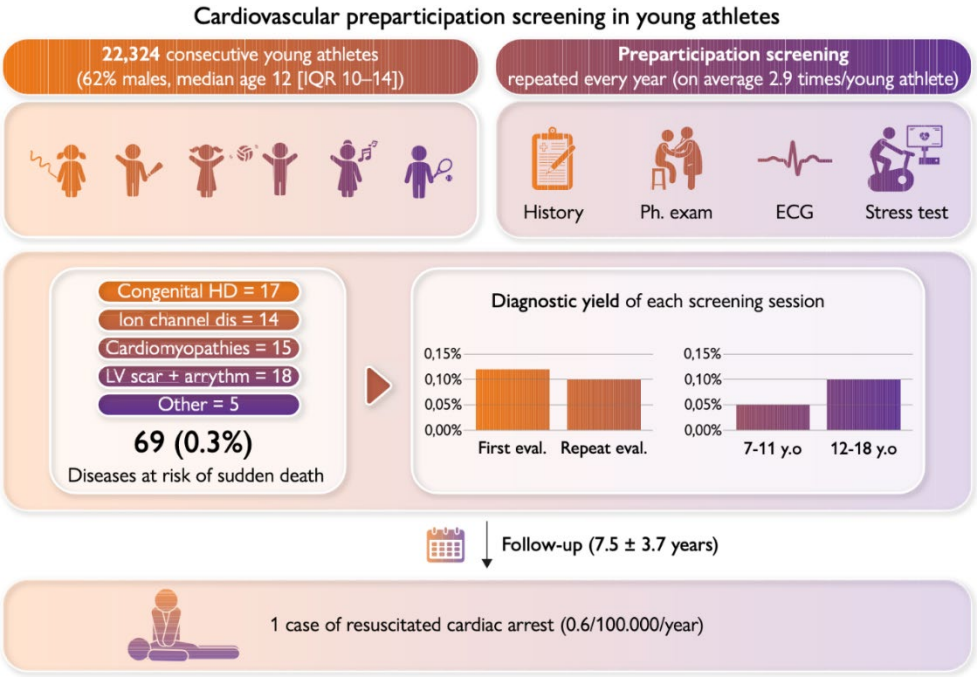


Abb. 10: 22.324 jugendliche Athleten wurden in einem Zeitraum von 11 Jahren in jährlichen Follow-ups untersucht (Anamnese, körperliche Untersuchung, Ruhe-EKG, Belastungstest). Bei 69 Athleten (0,3 %) wurden kardiologische Auffälligkeiten diagnostiziert, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einhergehen. Diese wurde sowohl bei der ersten aber auch in Folgeuntersuchungen diagnostiziert, insbesondere ab einem Alter von 12 Jahren. Sarto et al., Eur Heart J. 2023; 44: 1084-1092. **(19)**

Die genannten Publikationen zeigen aufs Neue, wie sinnvoll es ist ein pre participation screening (PPS) bereits bei jugendlichen Athleten zu initiieren und dann jährlich nachzuverfolgen. Dabei ist es wichtig nicht nur Kenntnisse über sportbedingte EKG-Veränderungen zu besitzen, sondern auch über pathologische, „neue“ Entitäten wie die isolierte periphere Niedervoltage (LQRSV) als mögliches Zeichen einer nicht ischämischen linksventrikulären Narbe (NILVS).

Doch auch ein negatives Screening ist kein Garant, dass nicht doch ein plötzlicher Herztod auftritt. Koronaranomalien oder das Vorhandensein einer frühen koronaren Herzerkrankung sind im Rahmen der Standard PPS nicht zu erfassen. Des Weiteren kann sich der Phänotyp einer Kardiomyopathie erst im Laufe des Lebens demaskieren. Zusätzlich gibt es Konditionen, die erst nach der Screening-Untersuchung auftreten können, wie eine Myokarditis, Elektrolyt-Imbalancen oder aber eine Commotio cordis.

Malhotra und Kollegen haben die Inzidenz des plötzlichen Herztodes an einem Kollektiv von 11.168 jugendlichen Fußballspielern in einem Zeitraum von 10 Jahren untersucht. Bei 42 Sportlern wurden kardiale Auffälligkeiten, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes assoziiert sind, detektiert. Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten noch 40 dieser Sportler. 2 Sportler mit hypertropher Kardiomyopathie haben nach Angaben der Autoren gegen medizinischen Rat weiter intensiv trainiert und sind im Rahmen intensiver Belastung verstorben (20).

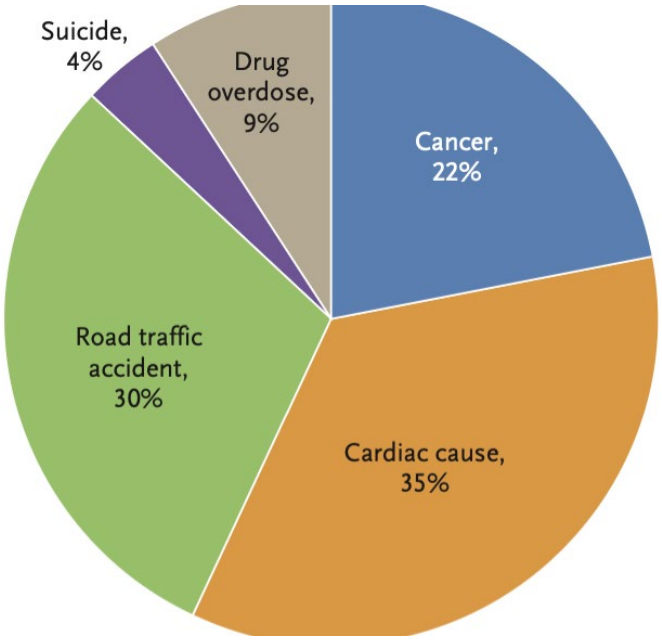


Abb. 11: Todesursachen der 23 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Fußballspieler. Malhotra et al., N Engl J Med. 2018; 379: 524-534. (20)

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 23 Todesfälle jeglicher Ursache berichtet (Abb. 11). 8 (35 %) dieser Todesfälle wurden einer kardialen Ursache zugeschrieben. 7 dieser 8 (88 %) Ereignisse lag eine Kardiomyopathie zugrunde. 6 der Sportler, die einen plötzlichen Herztod erlitten hatten, hatten unauffällige Screening-Untersuchungen (Abb. 12). Die mittlere Zeit zwischen Screening-Untersuchung und Eintritt des plötzlichen Herztods waren 6,8 Jahre. Auf Basis einer Gesamtzahl von 118.351 Personenjahre, lag die Inzidenz des plötzlichen Herztodes im untersuchten Kollektiv bei 1 auf 14.794 Personenjahre bzw. 6,8 auf 100.000 Sportler.

Die von Malhotra festgestellte Inzidenz des plötzlichen Herztodes war denen in anderen Studien berichteten ähnlich. Allerdings hat auch die Studie gezeigt, dass das Screening im Teenager-Alter eine Kardiomyopathie nicht sicher ausschließen kann. Entweder weil die Erkrankung noch nicht manifest oder weil EKG und Echo nicht sensitiv genug waren, um Frühformen einer Kardiomyopathie zu detektieren.

Athlete No.	Sex and Age	Race*	Years from Screening to Death	Diagnosis	Initial Screening Result	Blind Reading (Reviewer 1)	Blind Reading (Reviewer 2)
1	M, 16.8 yr	Black	0.1	Idiopathic left ventricular hypertrophy	Negative	Negative	Negative
2	M, 16.6 yr	Mixed	1.0	Hypertrophic cardiomyopathy	Abnormal ECG and echocardiogram	NA	NA
3	M, 16.6 yr	Black	3.3	Hypertrophic cardiomyopathy	Negative	Negative	Negative
4	M, 16.3 yr	Black	7.7	Dilated cardiomyopathy	Negative	Negative	Negative
5	M, 17.0 yr	White	7.9	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	Negative	Negative	Negative
6	M, 17.2 yr	White	9.7	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	Negative	Negative	Negative
7	M, 15.7 yr	White	11.5	Hypertrophic cardiomyopathy	Abnormal ECG and echocardiogram	NA	NA
8	M, 16.8 yr	White	13.2	Sudden arrhythmic death syndrome	Negative	Negative	Negative

Abb. 12: Übersicht der an plötzlichen Herztod verstorbenen Fußballspieler. 7 der 8 Todesfälle hatten eine unauffällige Screeninguntersuchung. Malhotra et al., N Engl J Med. 2018; 379: 524-534. (20)

5.4 Sport als Risiko

Dass Sport positive Auswirkungen auf die Gesundheit hat, wurde bereits in unzähligen Studien untersucht und bewiesen.

So führt ein aktives Leben mit den empfohlenen Trainingseinheiten zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Auf der anderen Seite gibt es Untersuchungen, die einen Zusammenhang von intensivem Ausdauersport und negativen kardiovaskulären Auswirkungen beschrieben haben. Dieses Phänomen wird in der Literatur als „paradox of excercise“ beschrieben (21,22). Ganz nach der Paracelsus-Regel „dosis sola facit venenum“ gibt es offensichtlich auch bei sportlicher Aktivität eine individuelle Dosis, ab der es dann zu negativen Auswirkungen kommen kann. So gilt es zwischenzeitlich gesichert, dass langjähriger Ausdauersport die Inzidenz von Vorhofflimmern erhöhen kann. (23−25)

Wir erinnern uns an die Geschichte des griechischen Boten Pheidippides, der die Siegeskunde von der Schlacht bei Marathon ins etwa 42 km entfernte Athen bringen sollte, und nach Übermittlung der Nachricht auf dem Marktplatz in Athen tot zusammenbrach. Dies lässt schon erahnen, dass ein Marathonlauf nicht nur positive Effekte auf den Körper haben könnte.

Etwa 2.400 Jahre später zeigte die auch als „Marathonstudie“ bekannte Heinz-Nixdorff-Recall-Studie bei älteren Marathonläufern eine unerwartet hohe Prävalenz und Ausprägung einer Koronarsklerose (26). Ein Befund, der gerade auch in der Laienpresse diskutiert wurde und quasi Wasser auf den Mühlen der Sportmuffel war und noch immer ist. Um den Sport wieder ins richtige Licht zu rücken, hat man in einem Erklärungsversuch das sog. „Jimmy-Fixx-Paradoxon“ diskutiert.

James Fixx war ein großer Verfechter des Laufsports und wird auch oft als Vater des Joggings bezeichnet. Er hatte in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts das „Complete book of Running“ veröffentlicht. Er hat versucht Menschen von den positiven Effekten des Lauftrainings zu überzeugen und damit eine Art

„Boom“ ausgelöst. Im Alter von 52 Jahren starb Jimmy Fixx während eines Lauftrainings an einem plötzlichen Herztod. In der Autopsie zeigte sich eine schwere diffuse koronare Herzerkrankung. Das war für viele Kritiker Beweis genug, dass Sport schädlich sein könnte. Was den wenigsten allerdings bis dato bekannt war, ist die Tatsache, dass Jim Fixx im Alter von 35 Jahren übergewichtig war und alles andere als einen gesunden Lebensstil pflegte und so auch mit sämtlichen kardiovaskulären Risikofaktoren belastet war. Schließlich hatte er sein Leben umgestellt, die Ernährung geändert und fortan sehr viel Sport getrieben. Seither war er ein großer Verfechter des Lauftraining.

Auch in der deutschen „Marathon-Studie“ waren Marathonläufer eingeschlossen, die aufgrund erhöhter Risikofaktoren erst spät mit dem Sport begonnen haben. Aber auch dieser Erklärungsversuch ist nur ein Teilaspekt. In Folgeuntersuchungen konnten insbesondere mehr verkalkte Plaques bei Ausdauersportlern nachgewiesen werden, die weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren aufzeigten (27).

Mit der Veröffentlichung der *Master@Heart*-Studie Anfang 2023 wurde die Diskussion der schädlichen Wirkung von Ausdauersport wieder von Neuem entfacht **(28)**.

Ausdauersportler mit lebenslangem Training wiesen in der Studie mehr koronare Plaques auf als das nicht sport-treibende Kontrollkollektiv.

Die Arbeitsgruppe um Ruben De Bosscher untersuchte 191 Athleten, die Sport bereits seit jugendlichem Alter (lifelong endurance athletes), 191 Athleten, die erst nach dem 30. Lebensjahr mit sportlicher Aktivität begonnen haben (late-onset endurance athletes) sowie 176 Kontrollpersonen. Der primäre Endpunkt war der Nachweis koronarer Plaques im Kardio-CT (Abb. 13).

De Bosscher konnte zeigen, dass insbesondere die „life-long“-Athleten die höchste Plaque-Last aufgewiesen haben. Insbesondere der Anteil nicht verkalkter Plaques in den proximalen Gefäßabschnitten war bei den Athleten mit lebenslangem Ausdauertraining am größten. Dieser Befund war überraschend, da man immer aufgrund der Voruntersuchungen (Kalkscreeining) von einer erhöhten Last verkalkter Plaques gesprochen hat. Sklerosierte Plaques sind meistens stabil. Nicht-kalzifizierte Plaques hingegen können instabil werden und somit mit einem höheren Risiko einer Plaqueruptur einhergehen.

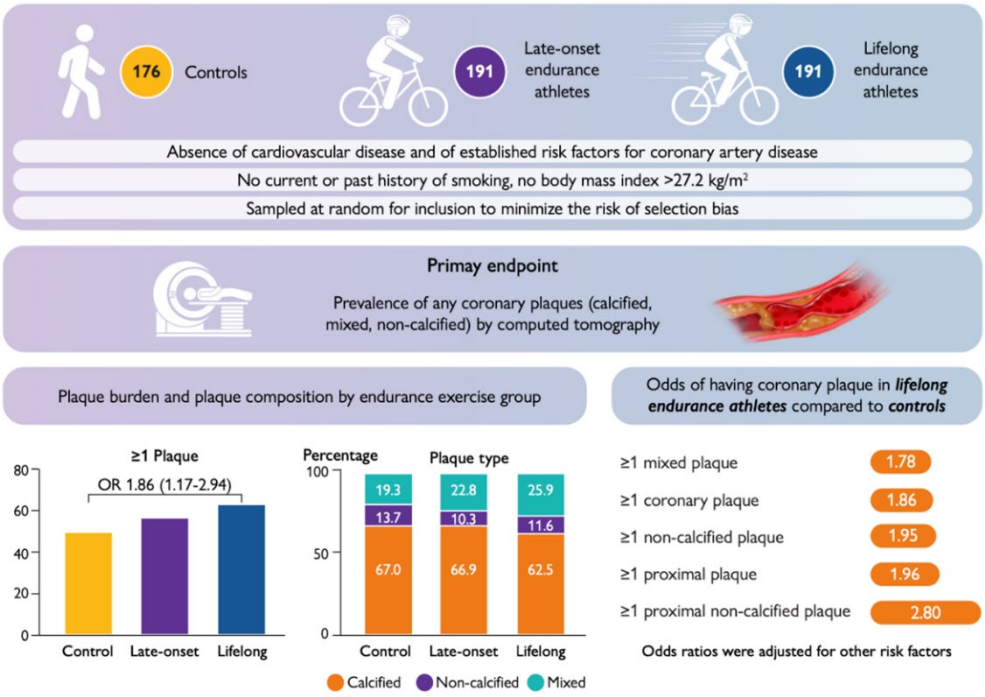


Abb. 13: Die Master@Heart-Studie untersuchte die Prävalenz kalzifizierter, gemischter und nicht-verkalkter Plaques bei Ausdauerathleten sowie Kontrollpersonen im Kardio-CT. „Lifelong"-Athleten zeigten die höchste Plaquelast. De Bosscher et al., Eur Heart J 2023; 44: 2388-2399. **(28)**

Die Studie wurde auf der Annual Scientific Session des ACC 2023 in New Orleans vorgestellt. Die Autoren betonten dabei, dass aus der Studie nicht die falschen Schlüsse gezogen werden sollten. Wie bereits diskutiert, scheint es eine umgekehrte J-Kurve der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen sportlicher Aktivität und koronarer Herzerkrankung zu geben. Keinen Sport zu treiben ist nicht die Quintessenz der Studie. Wichtig sei es den Sportlern bewusst zu machen, dass Sport alleine nicht immun macht gegen Herzerkrankungen.

Warum es gerade bei Sportlern, die „lebenslang" Ausdauersport treiben zu einer Häufung nicht sklerosierter Plaques in den proximalen Gefäßabschnitten der Koronarien kommt, ist nicht ganz klar. Ein Erklärungsversuch könnte ein unter Belastung erhöhter Katecholaminspiegel sowie auch erhöhte Blutdruckwerte sein.

Darunter kann es physikalisch zu einer Veränderung des Blutflusses kommen, was gerade die proximal entstehenden Plaques erklären könnte. Allerdings sind das noch Spekulationen, genaue Daten hierzu gibt es noch nicht.

5.5 COVID-19 und Sport

Die COVID-19 Pandemie hat uns vor allem eines gelehrt, dass eine Infektion mit dem Coronavirus ein sehr buntes Bild an möglichen inflammatorischen Sezenarien auslösen kann. Im Rahmen der Infektion kann auch das Herz in Mitleidenschaft gezogen werden. Es gibt unterschiedliche Mechanismen einer kardialen Beteiligung einer COVID-19-Infektion (siehe Abb. 14).

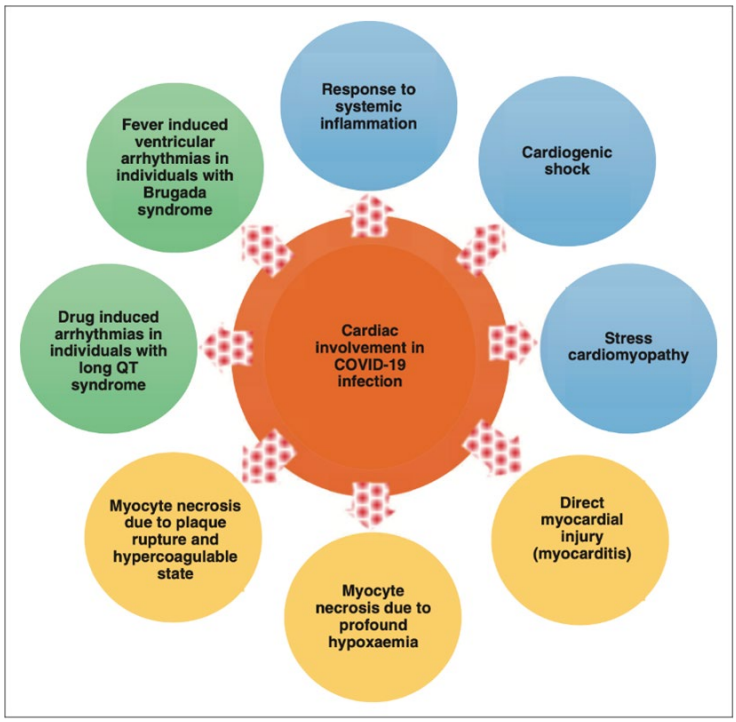


Abb. 14: Mögliche Mechanismen kardialer Beteiligung im Rahmen einer COVID-19-Infektion. Bhatia et al., Eur J Prev Cardiol. 2020; 27: 1242-1251. **(16)**

Wenn man Sportler mit sportlich inaktiven Menschen vergleicht, fördert körperliche Inaktivität im Falle einer Covid-19-Infektion einen eher schweren Verlauf (29). Athleten sind eher normgewichtig, weisen weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren und weniger kardiopulmonale Komorbiditäten auf als die Allgemeinbevölkerung. Im Rahmen einer COVID-Infektion ist die Angst des Sportlers groß eine Myokarditis zu entwickeln mit potenziell erhöhtem Risiko eines plötzlichen Herztodes. Wir wissen aus alten Untersuchungen, dass einer intensiven körperlichen Belastung während einer viralen Infektion eine intensive und protrahierte Immunantwort folgen kann. Aus den inflammatorischen Arealen können im Verlauf myokardiale Fibrosen entstehen, die wiederum das Risiko erhöhen ventrikuläre Arrhythmien zu generieren (30).

5−15 % aller Fälle von plötzlichem Herztod bei jungen Athleten werden einer Myokarditis zugeschrieben (31).

Aufgrund dieser Problematik wird in der Literatur rege diskutiert, wann nach einer COVID-19-Infektion das Training wieder aufgenommen werden könnte („return to play“, RTP).

Hierfür gab es einen Vorschlag der Sports Cardiology Section der EAPC (Abb. 15).

In Abhängigkeit der Symptomatik sowie des Verlaufs der Infektion wird eine erweiterte kardiologische Funktionsdiagnostik empfohlen, bevor eine Rückkehr zum Training erfolgen sollte **(16)**.

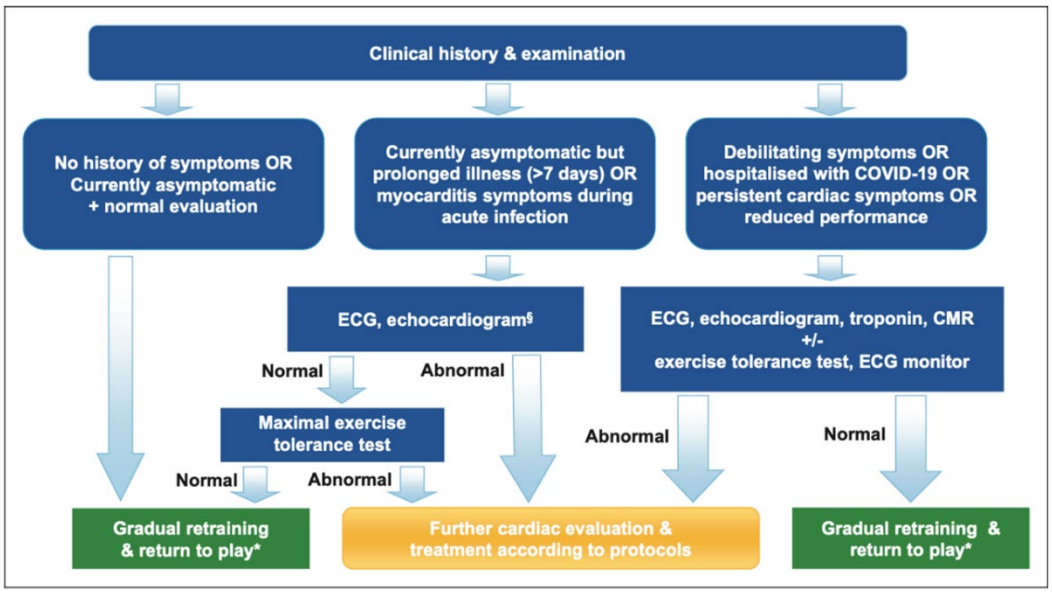


Abb. 15: Vorgeschlagenen kardiale Evaluation bei Athleten nach durchgemachter COVID-19-Infektion. Bhatia et al., Eur J Prev Cardiol. 2020; 27: 1242-1251. **(16)**

In einer Übersichtsarbeit hat Martinez 789 Athleten mit gesicherter COVID-19-Infektion untersucht. 460 (58,3 %) der Sportler hatten Symptome, 329 (41,7 %) waren symptomfrei oder hatten nur milde Symptome. In den Screening-Untersuchungen hatten 30 (3,8 %) der Athleten auffällige Befunde. Bei 5 dieser Sportler wurde eine Myokarditis gesichert (18 %, 0,6 % des Gesamtkollektivs). Im weiteren Verlauf gab es keine Ereignisse **(32)**.

In einer ähnlichen Untersuchung hat die Arbeitsgruppe um Nathaniel Moulson 19.378 junge Wettkampf-Sportler auf eine mögliche COVID-19-Infektion getestet (33).

3.018 Athleten wurde positiv getestet. Alle positiv getesteten Sportler wurden einem erweiterten kardiologischen Check-up unterzogen. Bei 119 Athleten wurde aufgrund der Symptomatik sowie auffälliger Untersuchungsbefunde eine Kardio-MRT durchgeführt.

Bei 198 Athleten wurde aufgrund eines strikten Screenings ein Kardio-MRT unabhängig von einer Symptomatik durchgeführt.

Bei insgesamt 21 der 3.018 positiv getesteten Athleten wurde im MRT eine kardiale Beteiligung nachgewiesen. Wobei bei 15 dieser Athleten aufgrund der Symptomatik ein MRT durchgeführt wurde und bei 6 Sportlern im Rahmen des obligatorischen Screenings. Die Prävalenz einer kardialen Beteiligung im Kardio-MRT lag bei 0,7 % (bzw. 18 % bei denen, die aufgrund der Symptomatik und der auffälligen Befunde ein MRT erhalten hatten).

Zusammengefasst hat eine kardiale Beteiligung COVID-positiver junger Athleten mit 0,6–3 % eine sehr niedrige Prävalenz sowie ein niedriges Risiko für klinische Ereignisse im Follow-up. Das Vorhandensein kardialer Symptome kristallisiert sich als bester Prädiktor für eine mögliche kardiale Beteiligung der COVID-19-Infektion heraus.

Die Autoren schlussfolgern, dass Athleten ohne bzw. mit nur milden Symptomen nach einer COVID-19-Infektion wieder trainieren können ohne eine erweiterte kardiale Funktionsdiagnostik (Abb. 16).

In einem zwischenzeitlich publiziertem Expert Consensus Paper des American College of Cardiology wird genau dieser geschilderte Pfad empfohlen **(34)** (Abb. 16).

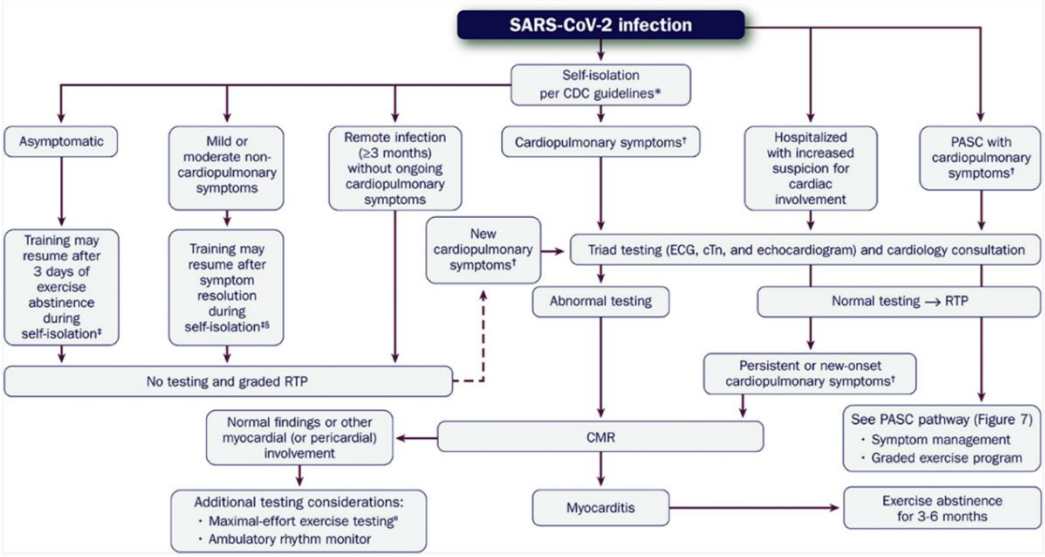


Abb. 16: Evaluation von Athleten nach ausgeheilter COVID-19-Infektion und Empfehlung zur RTP (return to play). Writing et al., J Am Coll Cardiol. 2022; 79:1717-1756. **(34)**

5.6 Literatur

1. Darling E. The effects of training. A study of the Harvard University crews. Boston Med Surg J. 1899. CXLI.

2. Pelliccia A, Sharma S, Gati S et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2021; 42: 17-96.

3. Corrado D, Basso C, Pavei A et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA 2006; 296: 1593-1601.

4. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ et al. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. Am J Cardiol 2009; 104: 276-280.

5. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 516-524.

6. Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review/meta-analysis. J Electrocardiol 2015; 48: 329-338.

7. Valentini F, Anselmi F, Metra M et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiomyopathies: old but gold. Eur J Prev Cardiol 2022; 29: 1177-1187.

8. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. Br J Sports Med 2013; 47: 122-124.

9. Sharma S, Drezner JA, Baggish A et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 1057-1075.

10. Sharma S, Drezner JA, Baggish A et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. Eur Heart J 2018; 39: 1466-1480.

11. Zorzi A, Bettella N, Tatangelo M et al. Prevalence and clinical significance of isolated low QRS voltages in young athletes. Europace 2022; 24: 1484-1495.

12. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I et al. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. Circ Arrhythm Electrophysiol 2016; 9: e004229.

13. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ et al. Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A Decade in Review. Circulation 2015; 132: 10-19.

14. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. Circulation 2009; 119: 1085-1092.

15. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 2108-2115.

16. Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A et al. Exercise in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: A Question and Answer session with the experts Endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2020; 27: 1242-1251.

17. Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G et al. The Diagnostic Yield of Brugada Syndrome After Sudden Death With Normal Autopsy. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 1204-1214.

18. Sarto P, Zorzi A, Merlo L et al. Serial Versus Single Cardiovascular Screening of Adolescent Athletes. Circulation 2021; 143: 1729-1731.

19. Sarto P, Zorzi A, Merlo L et al. Value of screening for the risk of sudden cardiac death in young competitive athletes. Eur Heart J 2023; 44: 1084-1092.

20. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G et al. Outcomes of Cardiac Screening in Adolescent Soccer Players. N Engl J Med 2018; 379: 524-534.

21. Mohlenkamp S, Bose D, Mahabadi AA et al. On the paradox of exercise: coronary atherosclerosis in an apparently healthy marathon runner. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4: 396-401.

22. Pontzer H. The Exercise Paradox. Sci Am 2017; 316: 26-31.

23. Fragakis N, Vicedomini G, Pappone C. Endurance Sport Activity and Risk of Atrial Fibrillation - Epidemiology, Proposed Mechanisms and Management. Arrhythm Electrophysiol Rev 2014; 3: 15-19.

24. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. Europace 2009; 11: 11-17.

25. Olshansky B, Sullivan R. Increased prevalence of atrial fibrillation in the endurance athlete: potential mechanisms and sport specificity. Phys Sportsmed 2014; 42: 45-51.

26. Mohlenkamp S, Schmermund A, Kroger K et al. Coronary atherosclerosis and cardiovascular risk in masters male marathon runners. Rationale and design of the "marathon study". Herz 2006; 31: 575-585.

27. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes With a Low Atherosclerotic Risk Profile. Circulation 2017; 136: 126-137.

28. De Bosscher R, Dausin C, Claus P et al. Lifelong endurance exercise and its relation with coronary atherosclerosis. Eur Heart J 2023; 44: 2388-2399.

29. Sallis R, Young DR, Tartof SY et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. Br J Sports Med 2021; 55: 1099-1105.

30. Ilback NG, Fohlman J, Friman G. Exercise in coxsackie B3 myocarditis: effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. Am Heart J 1989; 117: 1298-1302.

31. Morentin B, Suarez-Mier MP, Monzo A et al. Sports-related sudden cardiac death due to myocardial diseases on a population from 1-35 years: a multicentre forensic study in Spain. Forensic Sci Res 2019; 4: 257-266.

32. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. JAMA Cardiol 2021; 6: 745-752.

33. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. Circulation 2021; 144: 256-266.

34. Writing C, Gluckman TJ, Bhave NM et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2022; 79: 1717-1756.

6 VENTRIKULÄRE RHYTHMUSSTÖRUNGEN

6.1 Neues in der Risikostratifikation des plötzlichen Herztods
6.1.1 Überblick und Struktur der ESC-Leitlinie 2022
6.1.2 MADIT-ICD Benefit Score
6.1.3 STEMI: Revaskularisation und Langzeit Risiko für Arrhythmien
6.1.4 Diagnostische und prognostische Bedeutung der kardialen MRT
6.1.5 Kardiales MRT in der Primärprophylaxe bei ischämischer Kardiomyopathie (DERIVATE-ICM Register)

6.2 Neues in der Therapie: Elektrischer Sturm etc.
6.2.1 Arrhythmien bei ICD-Trägern: Carvedilol vs. Metoprolol
6.2.2 Neues zum S-ICD: "Post Approval"-Studie
6.2.3 Elektrischer Sturm: Prädiktoren für Mortalität
6.2.4 Kardiale sympathische Denervierung

6.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und kardiale Sarkoidose
6.3.1 ARVC: State of the Art
6.3.2 Inzidenz and Prädiktoren für VT/VF bei ARVC
6.3.3 Kardiale Sarkoidose: State of the Art
6.3.3.1 VT/VF bei kardialer Sarkoidose
6.3.3.2 Risikostratifikation und VT/VF-Therapie bei kardialer Sarkoidose

6.4 Mitralklappenprolapssyndrom (MPS)
6.4.1 Pathophysiologie, Risikostratifikation und Management
6.4.2 Prävalenz bei ungeklärtem Herzstillstand bzw. im ILR/ICD Monitoring
6.4.3 Mapping/Ablation bei Mitralklappen Prolaps Syndrom

6.5 Ionenkanalerkrankungen etc.
6.5.1 Stellenwert genetischer Arrhythmie/Kardiomyopathie Diagnostik
6.5.2 Brugada-Syndrom: Risiko bei asymptomatischem Syndrom
6.5.3 Langes QT-Syndrom: Mapping und Ablation
6.5.4 CPVT: Betablocker und/oder Flecainid

6.6 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Forschungsunterstützung seitens der DFG und der deutschen Herzstiftung. Beratertätigkeit bzw. Vortragshonorare innerhalb der vergangenen 5 Jahre für die Firmen Abbott, AstraZeneca, Bayer Medical Care, Biotronik, Bristol-Myers Squibb, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Daiichy Sankyo, Medtronic, Novartis, Osypka, Sanofi Aventis, Johnson & Johnson.

6.1 Neues in der Risikostratifikation des plötzlichen Herztods

6.1.1 Überblick und Struktur der ESC-Leitlinie 2022

Der plötzliche Herztod zählt unverändert zu den häufigsten Todesursachen und ist weltweit für bis zu 50 % aller auf kardiovaskulären Erkrankungen beruhenden Todesfälle verantwortlich. Zwei Drittel aller Fälle von plötzlichem Herztod beruhen auf Kammerflimmern (VF), gefolgt von Bradyarrhythmien und seltenen Ursachen wie Aortenruptur, Perikardtamponade oder Lungenarterienembolie. Vor diesem Hintergrund hat die 2022 veröffentliche ESC-Leitlinie zum Management ventrikulärer Arrhythmien und zur Prävention des plötzlichen Herztodes (1−3) besondere Bedeutung (Abb. 1). Während bei jungen Menschen vor allem Kammerarrhythmien bedingt durch Ionenkanalerkrankungen, Kardiomyopathien (4,5) oder Myokarditiden auftreten, aber sehr häufig trotz aller Bemühungen auch keine Ursache gefunden wird, treten in der älteren Bevölkerung vornehmlich chronische kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine koronare Herzerkrankung bzw. Herzrhythmusstörungen bei Kardiomyopathien (4,5) und/oder Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese in den Vordergrund.

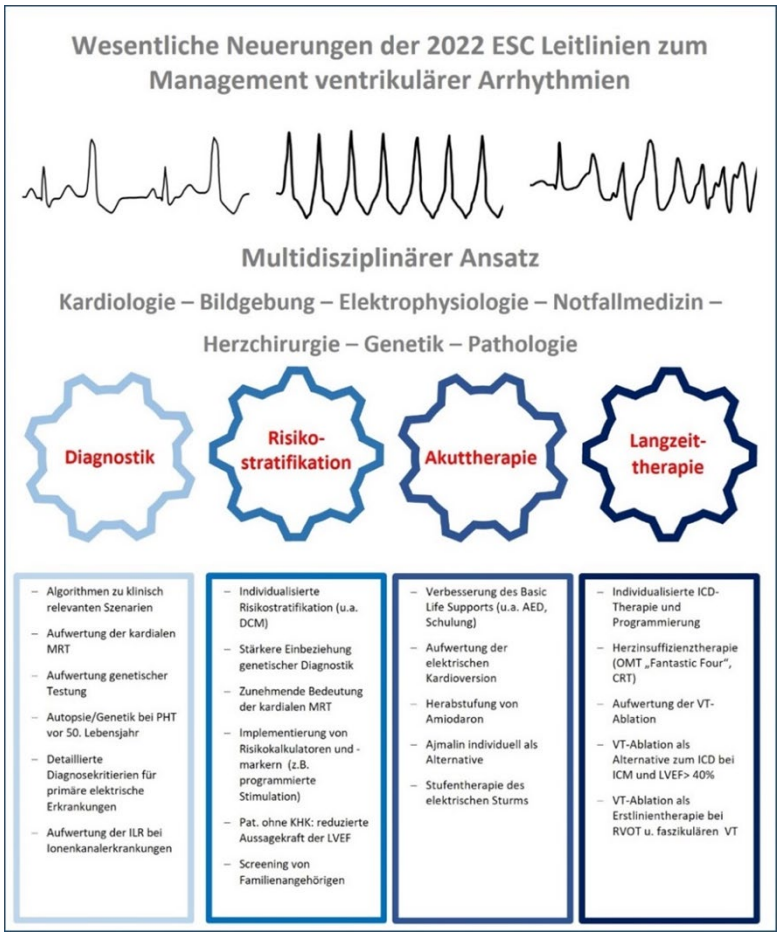


Abb. 1: Graphische Darstellung zu Neuerungen der ESC-Leitlinie 2022 zu ventrikulären Arrhythmien und der Prävention des plötzlichen Herztods. Eckardt L et al., Die Kardiologie. 2023; 17:27-38. (2)

Die Empfehlungen der ESC aktualisieren die 2015 veröffentlichte Leitlinie. Auf 130 Seiten mit 1.155 Literaturverweisen bietet die Leitlinie einen Überblick über Prävention, Diagnostik und Therapie ventrikulärer Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes (Abb. 1). Sie gliedert sich im Wesentlichen in zwei Abschnitte. Der erste, allgemeine Teil enthält Daten zur Epidemiologie, Patientenevaluation und Therapiemöglichkeiten. Als Neuerung werden diagnostische Pfade für verschiedene klinische Szenarien praxisnah dargestellt. Im zweiten Teil der Leitlinie werden Diagnostik und Therapie ventrikulärer Arrhythmien nach den zugrundeliegenden Herzerkrankungen gegliedert diskutiert.

Kommentar: Mit der 2022 ESC-Leitlinie zu Kammerarrhythmien und dem plötzlichen Herztod ist nach sieben Jahren auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz eine dem wörtlichen Ziel der Leitlinie „*everyday clinical decision making*“ (1) entsprechende, praxisnahe Aktualisierung entstanden, die als Nachschlagewerk alle wichtigen Informationen zusammenfasst und in Einklang mit der 2023 ESC-Leitlinie zu Kardiomyopathien (4,5) ist.

6.1.2 MADIT-ICD Benefit Score

Ziel der neuen ESC-Leitlinie ist unter anderem eine individualisierte und krankheitsspezifische Risikostratifikation. Behandlungsstrategien schließen die Therapie einer zugrundeliegenden Erkrankung, eine medikamentöse Therapie sowie Lebensstilmodifikationen, aber vor allem auch die Entscheidung für oder gegen eine primärpräventive ICD-Versorgung ein (1).

Insbesondere angesichts einer sich kontinuierlich verbessernden medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ist die Identifizierung von Patienten, die von einer ICD-Therapie in der Primärprophylaxe profitieren, eine besondere Herausforderung (6). Der „MADIT-ICD-Benefit-Score“ leistet hierbei einen vielversprechenden Beitrag (7) (Abb. 2). Er stellt das Risiko lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachykardien der nicht rhythmogen bedingten Mortalität gegenüber. Der Score wurde aus 4.531 Patienten der MADIT-Studien ermittelt. Unter Verwendung von Regressionsanalysen wurden prognostische Modelle für Kammertachykardien (VT ≥ 200 Schläge/min) und/oder Kammerflimmern (VF)) und die nicht-arrhythmogene Mortalität (definiert als Tod ohne vorhergehende VT/VF) entwickelt. Aus acht Prädiktoren für VT/VF (Abb. 2) sowie sieben Prädiktoren für nicht-arrhythmogene Mortalität wurden Risiko Scores identifiziert. Die Prädiktoren wurden kombiniert, um eine „MADIT-ICD-Benefit“ Gruppe zu identifizieren. In der Gruppe mit dem größten Nutzen durch einen ICD war das abgeschätzte 3-Jahres-Risiko für VT/VF 3-mal höher als das Risiko für eine nicht-rhythmogene Mortalität (20 % vs. 7 %, $P < 0,01$). In der mittleren Gruppe fand sich ein niedrigeres Risiko (1 % vs. 9 %, $P < 0,01$). In der niedrigsten Gruppe war das 3-Jahres-Risiko für VT/VF ähnlich dem Risiko für eine nicht rhythmogene Mortalität (11 % vs. 12 %, $P = 0,41$). Unter Verwendung dieses Modells ist eine personalisierte ICD-Nutzen-Berechnung möglich (Abb. 2). In einer kürzlich erfolgten Analyse von 173 primär prophylaktisch mit einem S-ICD-versorgten Patienten erwies sich der MADIT-ICD-Benefit-Score vor allem bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie als hilfreich (8).

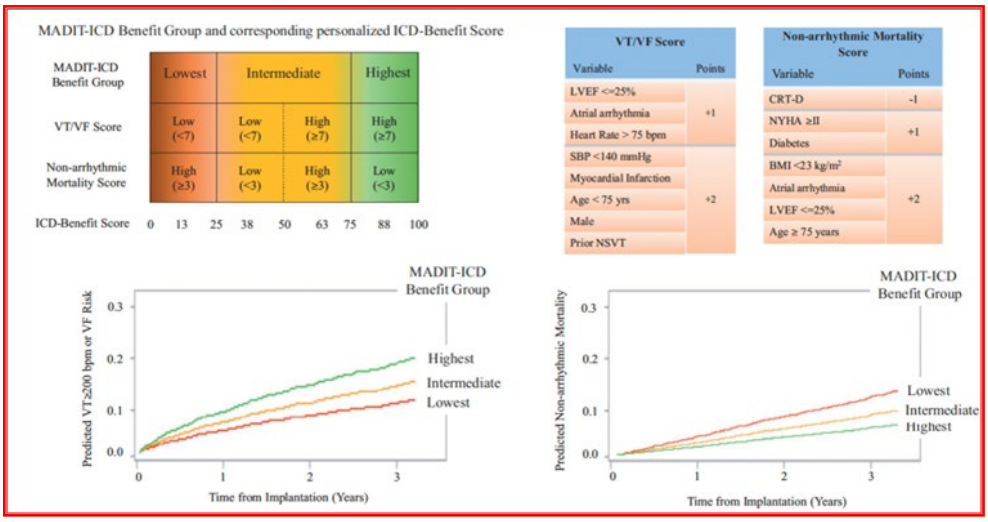


Abb. 2: Bestimmung und Nutzen des „MADIT-ICD-Benefit“ Scores. Younis et al., Eur Heart J. 2021; 42:1676–1684. (7)

In einer aktuellen Arbeit wurde der MADIT-ICD-Benefit-Score bei konsekutiven HFrEF-Patienten, die mit einem CRT versorgt wurden, mit einem multidisziplinären Expertenkonsensus verglichen **(9)**. Endpunkte waren anhaltende ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF) sowie eine "nicht-rhythmogene" Mortalität. Von den 475 eingeschlossenen Patienten waren 165 (35 %) in der niedrigsten, 220 (46 %) in der mittleren und 90 (19 %) in der höchsten Benefit-Gruppe. Nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten traten VT/VF bei 3 Patienten (2 %) in der niedrigsten, 9 Patienten (5 %) in der mittleren und 13 (14 %) in der höchsten Benefit-Gruppe auf (P < 0,001). Umgekehrt trat ein "nicht-rhythmogener" Tod bei 32 Patienten (19 %) in der niedrigsten, 32 (15 %) in der mittleren und 3 (3,3 %) in der höchsten Benefit-Gruppe auf (P = 0.002). Der prädiktive Wert im Hinblick auf ein ICD-Nutzen war vergleichbar zwischen multidisziplinären Experteneinschätzung und dem MADIT-ICD-Score.

Kommentar: Wieder einmal zeigt eine Analyse der MADIT-Daten eine wichtige Beobachtung: Unter Einschluss aller Patienten der „Landmark“ MADIT-Studien wurde ein rel. einfacher klinischer Score entwickelt, der möglicherweise Patienten identifizieren kann, die von einer primär-prophylaktischen ICD-Therapie profitieren. Der Score kann zu einer verbesserten Risikostratifikation beitragen und hilft wahrscheinlich besonders, im Graubereich konkurrierender Todesursachen, Kandidaten zu identifizieren, bei denen der wahrscheinliche Nutzen einer ICD-Therapie gering ist. Hierbei ist hervorzuheben, dass weit mehr Parameter als nur die linksventrikuläre Ejektionsfraktion evaluiert wurden. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist auch, dass 40 % der evaluierten Patienten CRT-D-Patienten waren. Unter Verwendung einer frei verfügbaren Internetseite (https://is.gd) lässt sich der beschriebene „MADIT-ICD-Benefit-Score“ leicht berechnen. Bei Patienten in den beiden oberen Risikogruppen sollte eine primärprophylaktische ICD-Therapie erwogen werden, da hier der Nutzen sehr wahrscheinlich ist. Bei Pat. in der niedrigsten Gruppe sollte eine besonders kritische individuelle Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen. Hierbei spielt vor allem das Alter eine wesentliche Rolle. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VT/VF fand sich ein vorhergehender Myokardinfarkt als einer der stärksten Prädiktoren. Bedeutsam ist auch, dass vier Parameter (Alter,

Geschlecht, Vorhofarrhythmien und LV-EF) als Risikoparameter für beide Gruppen identifiziert wurden, wobei sie nach der Analyse einen teilweise unterschiedlichen Punktwert erhielten. Wesentliche Limitation der Studie ist sicherlich die über die Jahre geänderte Herzinsuffizienztherapie.

6.1.3 STEMI: Revaskularisation und Langzeit Risiko für Arrhythmien

In einer kürzlich publizierten klinischen Studie wurden Patienten mit STEMI und vollständiger bzw. inkompletter Revaskularisation im Hinblick auf zukünftige Arrhythmie-Ereignisse ausgewertet **(10)**. Der primäre Endpunkt waren neu aufgetretene Arrhythmien (Vorhofflimmern/-flattern, sinuatrialer Block, höhergradige AV-Blockierung, VT/VF oder ein plötzlicher Herztod mehr als eine Woche nach erfolgter PCI. Es wurden 5.103 Patienten (medianes Alter 72 Jahre, 76 % Männer) eingeschlossen, von denen 4.009 (79 %) und 1.094 (21 %) eine vollständige bzw. inkomplette Revaskularisation erhielten.

Eine inkomplette Revaskularisation war mit einem höheren Risiko für neu aufgetretene Arrhythmien (Hazard Ratio: 1,3, P = 0,01), dem kombinierten Endpunkt aus VT und plötzlichem Herztod (Hazard Ratio: 1,8, P = 0,02) und einer höhere Gesamtmortalität (Hazard Ratio: 1,3, P = 0,01) assoziiert (Abb. 3).

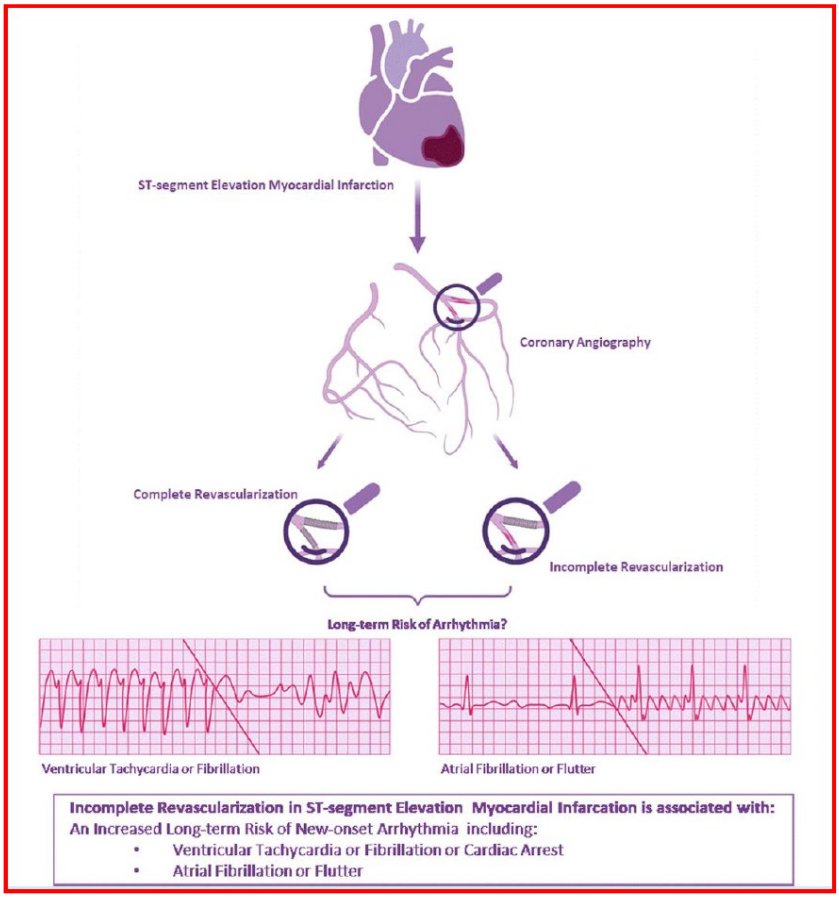


Abb. 3: Arrhythmie Risiko nach STEMI in Abhängigkeit von der Revaskularisation. Thomsen et al., Europace. 2023; 25:931-939. **(10)**

6.1.4 Diagnostische und prognostische Bedeutung der kardialen MRT

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) kann insbesondere mittels Kontrastmittelanreicherung (Late Gadolinium Enhancement) das myokardiale Substrat im Hinblick auf das Risiko für einen plötzlichen Herztod charakterisieren. In einer kürzlich veröffentlichten Beobachtungsstudie wurde der diagnostische und prognostische Nutzen der kardialen MRT-Diagnostik in einer großen Gruppe von konsekutiven Patienten im Hinblick auf ventrikuläre Arrhythmien untersucht **(11)**. Patienten mit nicht anhaltenden Kammertachykardien (NSVT, n = 345) oder anhaltenden Kammertachykardien (VT/überlebter plötzlicher Herztod, n = 297) wurden über einen Median von 4,4 Jahren nachbeobachtet. "Major adverse cardiac events" (MACE) wurden als Tod, rezidivierende VT/VF und/oder Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz definiert.

Die 642 Patienten (40 % Frauen) hatten ein medianes Alter von 54 ± 15 Jahren und eine mediane linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 58 %. In der MRT-Diagnostik fand sich bei 40 % der Patienten mit NSVT und 66 % der Patient mit VT/Sudden cardiac death (P < 0,001) ein strukturell auffälliges Herz. Die MRT-Diagnostik war bei 27 % der Patientin mit NSVT und 41 % der Patient VT/überlebten plötzlichen Herztod von diagnostischem Wert. Während des Follow-up zeigte sich bei 15 % der Patienten mit NSVT und 35 % der Patienten mit anhaltenden VT/plötzlichem Herztod ein MACE. Eine abnormale kardiale MRT-Untersuchung war mit einer höheren jährlichen Rate an MACE für nicht-anhaltende VT (0,7 % vs. 7,7 %, P < 0,001) und VT/SCD (3,8 % vs. 13,3 %, P < 0,001) assoziiert. Unter Berücksichtigung zahlreicher Faktoren, insbesondere der linkventrikulären Ejektionsfraktion war eine abnormale kardiale MRT-Untersuchung in einem multivarianten Modell sowohl bei Patienten mit NSVT (HR: 5,23, P < 0,001) und VT/SCD (HR: 1,9, P = 0,03) assoziiert (Abb. 4).

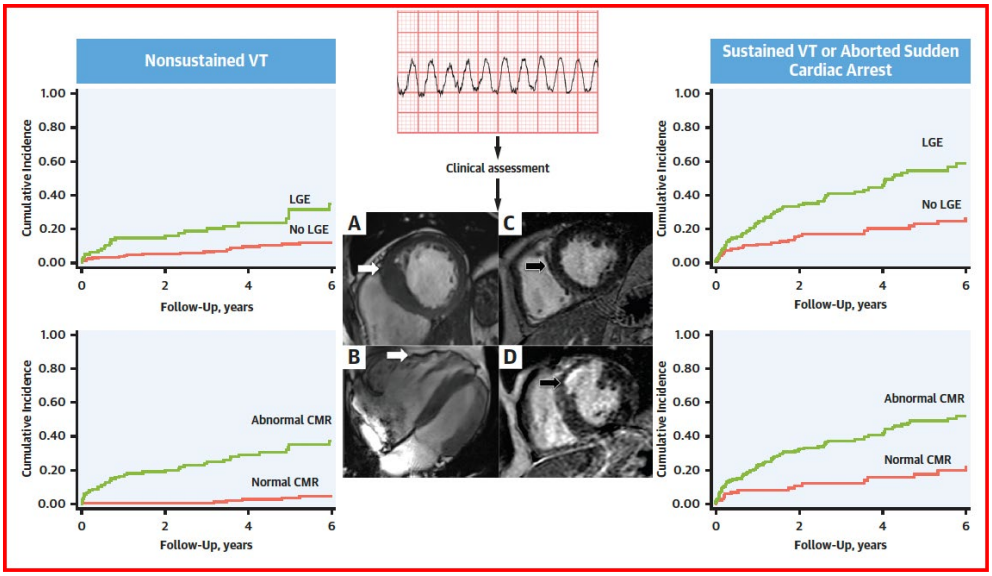


Abb. 4: Arrhythmie Risiko nach STEMI in Abhängigkeit von der Revaskularisation. Ge et al., J Am Coll Cardiol Img. 2023;16:1536-1549. **(11)**

Der Stellenwert der cMRT wurde unlängst auch in Abhängigkeit vom Grad der Herzinsuffizienz bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie untersucht **(12)**. Von 698 Patienten hatten 33 % eine funktionelle NYHA-Klasse I. Während eines medianen Follow-up von 31 Monaten trat der primäre Endpunkt (adäquate ICD-Therapie, anhaltende VT/VF, plötzlicher Herztod) bei

NYHA-I-Patienten genauso häufig auf wie bei NYHA-II/III-Patienten (7 % gegenüber 9 %). Late Gadolinium Enhancement war der einzige unabhängige Prädiktor für den primären Endpunkt. LGE-positive NYHA-I-Patienten hatten eine vergleichbare kumulative Inzidenz des primären Endpunktes wie LGE-positive NYHA-II/III-Patienten und auch ein signifikant höheres Risiko im Vergleich zu LGE-negativen NYHA-II/III-Patienten (P < 0,001). Der sekundäre Endpunkt (Herzinsuffizienz, Hospitalisation, Herztransplantation oder die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems bzw. ein herzinsuffizienzbedingter Tod) trat bei NYHA-II/III-Patienten signifikant häufiger auf als bei NYHA-Klasse-I-Patienten auf (P = 0,001) (Abb. 5).

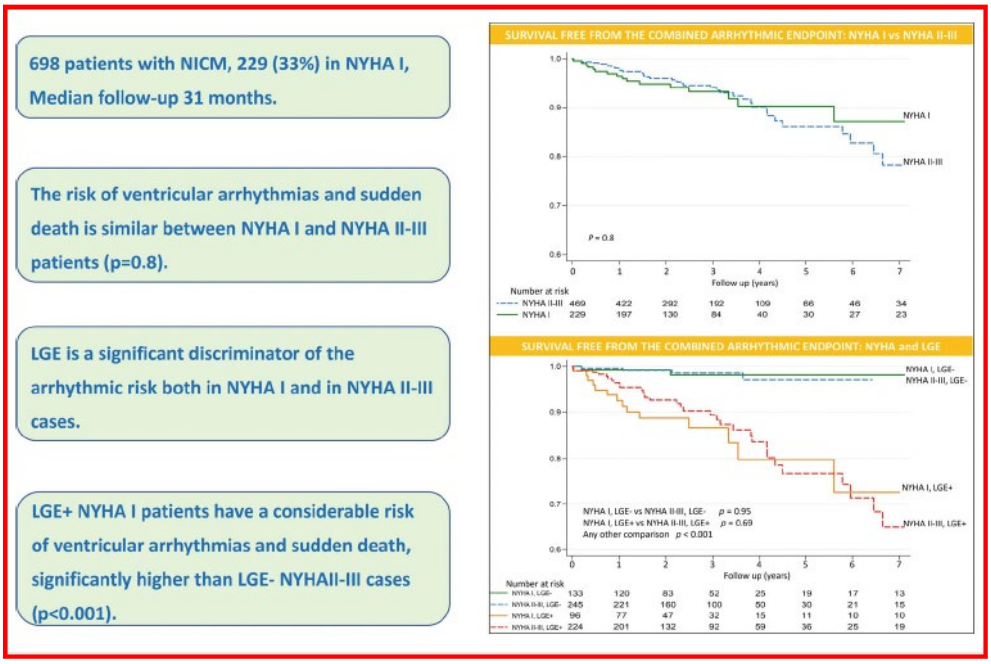


Abb. 5: Vergleich des Risikos für VT/VF bzw. SCD in NYHA-I- vs. NYHA II/III-Patienten. Di Marco et al., Eur Heart Journal of Heart Failure. 2023; 25:740-750. **(12)**

Kommentar: Die dargestellten aktuellen cMRT-Befunde belegen, dass die klinische Einteilung (NYHA-Klassifikation) keine Bedeutung im Hinblick auf ventrikuläre Arrhythmien und/oder einem plötzlichen Herztod hat. Auch hier bestätigt sich wieder einmal die Bedeutung des Late Gadolinium Enhancement als wesentlicher prädiktiver Parameter. Die Bedeutung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 35 %) als Prädiktor für VT/VF ist in jüngster Zeit zunehmend hinterfragt worden.

6.1.5 Kardiales MRT in der Primärprophylaxe bei ischämischer Kardiomyopathie (DERIVATE-ICM Register)

Für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie hat zusätzlich eine internationale Multicenter-Studie den Nutzen der cMRT-Diagnostik im Vergleich zur echokardiographischen Einschätzung der LV-Funktion evaluiert (DERIVATE-ICM Registry) **(13)**. Insgesamt wurden 861 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (medianes Alter 65 ± 11 Jahre, 86 % Männer), chronischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter LV-Funktion in der Echokardiographie (LVEV < 50 %) eingeschlossen. Major adverse arrhythmic cardiac events (MAACE) traten bei 10 % der Patienten während eines medianen Follow-up von 1.054 Tagen auf. Unter Verwendung der cMRT-Diagnostik fand sich eine um etwa 30 % verbesserte Risikostratifikation im Hinblick auf zukünftige schwerwiegende Rhythmusereignisse (Abb. 6).

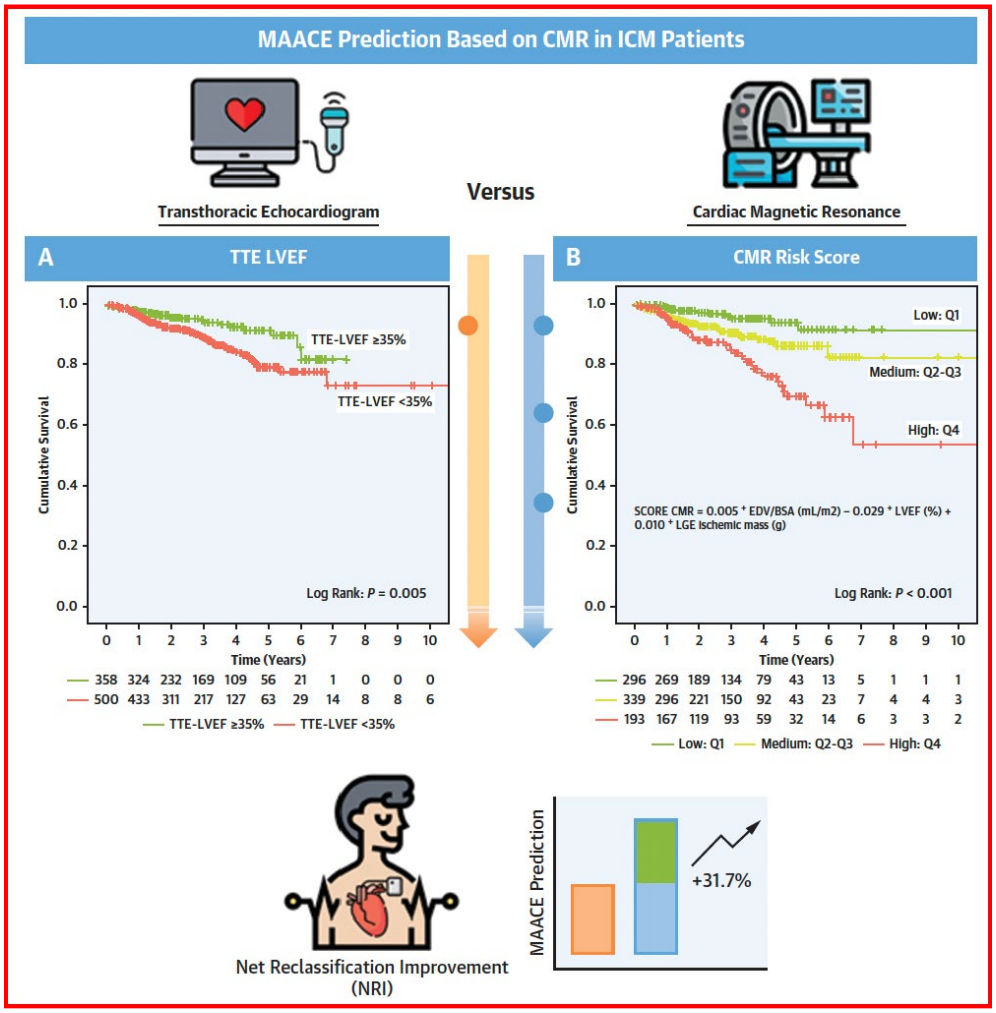


Abb. 6: Vergleich des Risikos für VT/VF bzw. SCD in NYHA-I- vs. NYHA-II/III-Patienten. Pontone et al., J Am Coll Cardiol Img. 2023; 16:1387-1400. (**13**)

In der 2022 ESC-Leitlinie (1−3) fällt neben dem Bedeutungszuwachs genetischer Diagnostik der zunehmende Stellenwert der kardialen MRT-Bildgebung auf. Bei neu aufgetretenen nicht KHK-assoziierten, nicht-anhaltenden ventrikulären Arrhythmien sollte neben einer LZ-EKG-Diagnostik auch eine MRT erwogen werden (IIa), dies gilt aber nicht für klassische idiopathische Kammertachykardien (VT) aus dem rechtsventrikulären

Ausflusstrakt oder dem linken Faszikel. Zusätzlich gewinnt die kardiale MRT erstmals auch Bedeutung im Rahmen der Risikostratifikation bei dilatativer Kardiomyopathie und trägt dabei zahlreichen Publikationen zur Bedeutung signifikanter Kontrastmittelanreicherung im Myokard (Late-Gadolinium-Enhancement, LGE) Rechnung. Vor diesem Hintergrund hat das kardiale MRT bei der Entscheidung für eine primärprophylaktische ICD-Versorgung bei mittelgradig reduzierter oder erhaltener linksventrikulärer Funktion an Bedeutung gewonnen. Neben der dilatativen Kardiomyopathie findet sich das kardiale MRT in der Risikostratifikation der ARVC, der HCM, neuromuskulären, aber auch infiltrativen Erkrankungen wie der kardialen Sarkoidose (s. 6.3).

Kommentar: Die Aufwertung der MRT-Diagnostik stellt eine Herausforderung für die Versorgungssituation in Deutschland dar, wo auf Basis der bisherigen Empfehlungen eine flächendeckende und zeitnahe MRT-Diagnostik überwiegend nicht möglich ist. Oftmals lange Wartezeiten auf MRT-Termine erschweren die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen. Hinzu kommt die häufig (noch) zurückhaltende Durchführung von MRT bei Patienten mit implantierten elektrischen Devices.

6.2 Neues in der Therapie: Elektrischer Sturm etc.

Das Management des elektrischen Sturms erhält in der 2022 ESC-Leitlinie einen besonderen Stellenwert (1−3). Vor dem Hintergrund einer wachsenden Anzahl an ICD-Trägern ist dies zurecht geschehen, zumal ICD-Interventionen, insbesondere Schocks, mit einer erhöhten Mortalität und oftmals enormer psychischer Belastung verbunden sind (14). Die Empfehlungen beinhalten etwa die Sedierung zur Reduktion des Sympathikotonus und zur Linderung der psychischen Belastung sowie die medikamentöse antiarrhythmische Therapie mit Betablockern, wobei bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung nichtselektive Betablocker, z. B. Propranolol, in Kombination mit Amiodaron eingesetzt werden sollen. Gleichzeitig betont die Leitlinie für den Fall therapierefraktärer ventrikulärer Arrhythmien die Indikation zur Katheterablation in einem erfahrenen Zentrum.

6.2.1 Arrhythmien bei ICD-Trägern: Carvedilol vs. Metoprolol

Eine aktuelle Analyse von 5 „Landmark-ICD-Trials“ (MADIT-II, MADIT-CRT, MADIT-RIT, MADIT-RISK, MADIT-RAID) untersuchte das Risiko für atriale Tachyarrhythmien, inadäquate ICD-Schocks und schnelle VT (≥ 200 Schläge/Minute) oder Kammerflimmern in Abhängigkeit von der Betablocker-Therapie **(15)**. Von 4.194 Patienten erhielten 2.920 (70 %) Carvedilol und 1.274 (30 %) Metoprolol. Es zeigten sich signifikant weniger atriale Tachyarrhythmien nach 3,5 Jahren unter Carvedilol (11 % gegenüber 15 % unter Metoprolol, $P = 0{,}003$). In einer multivarianten Analyse war Carvedilol mit einem 35 % niedrigeren Risiko für atriale Tachyarrhythmien (Hazard Ratio: 0,65, $P < 0{,}001$) im Vergleich zu Metoprolol assoziiert. Dies korrelierte mit einer 35 % niedrigeren Rate an inadäquaten ICD-Schocks (Hazard Ratio: 0,65, $P = 0{,}008$). Carvedilol war gegenüber Metoprolol ebenfalls mit einer 16%-igen Reduktion an schnellen ventrikulären Arrhythmien assoziiert (Hazard Ratio: 0,84, $P = 0{,}85$) (Abb. 7).

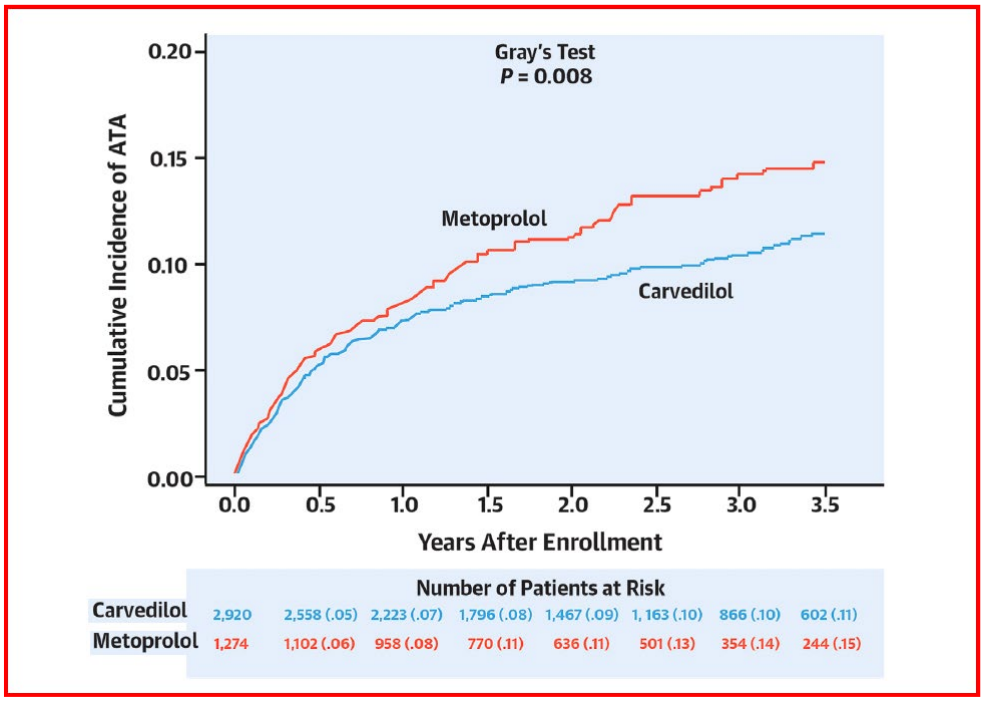


Abb. 7: Kumulative Inzidenz von atrialen Tachyarrhythmien in Abhängigkeit von der Beta-Blocker-Therapie (Carvedilol vs. Metoprolol). Diamond et al., J Am Coll Cardiol EP. 2023;9:2122-2131. **(15)**

Kommentar: Wieder einmal sehr wichtige Daten aus den MADIT-Studien, die den Einsatz von Carvedilol gegenüber Metoprolol zur Reduktion atrialer Tachyarrhythmien und inadäquater ICD-Schocks Patienten mit Herzinsuffizienz favorisieren.

6.2.2 Neues zum S-ICD: "Post Approval"-Studie

In Deutschland wird der S-ICD seit 2010 mit zunehmender Häufigkeit implantiert, wobei der Anteil an allen ICD-Implantationen mit etwa 6 % zwischen 2018 und 2022 konstant ist (6). Die S-ICD-PAS-(Post Appoval)Studie ist eine multizentrische US-amerikanische Register-Studie zu Langzeiterfahrungen der S-ICD Sicherheit und Effektivität (16). Hierzu wurden Patienten in 86 US-amerikanischen Zentren eingeschlossen und für bis zu 5 Jahre nachbeobachtet. Insgesamt wurden 1.643 Patienten prospektiv eingeschlossen, das mediane Follow-up betrug 4,2 Jahre. Die Schock-Effektivität für VT/VF betrug 98,4 %. S-ICD-assoziierte und Elektronen assoziierte Komplikationsreihe-Raten betrugen 93,4 % und 99,3 %. Bei 1,6 % der Patienten erfolgte ein Wechsel auf ein transvenöses ICD-System aufgrund von Stimulationsbedarf (Abb. 8).

Kommentar: Die bislang größte prospektive S-ICD-Register-Analyse bestätigt in hohe Effektivität und Sicherheit des ICD-Systems.

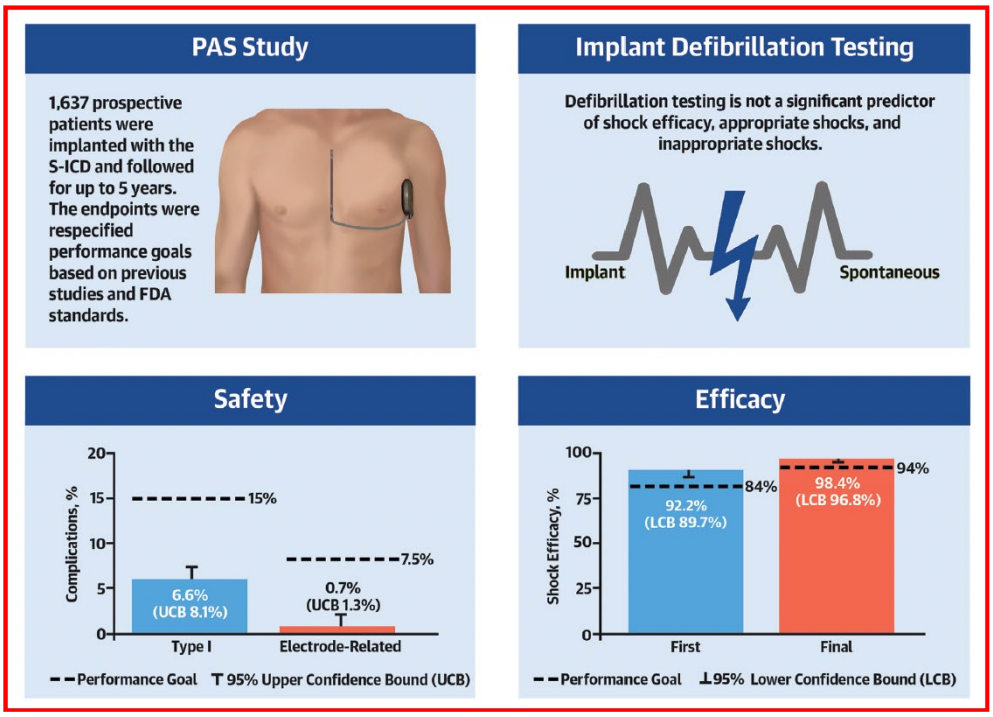


Abb. 8: S-ICD "Post approval"-Studie: primärer Endpunkt und Einfluss der Defi Testung Gold MR et al., J Am Coll Cardiol. 2023;82:383-397. (16)

Zukünftig wird es sicherlich vermehrt um die Frage der Patientenselektion gehen. So konnte vor Kurzem eine vergleichende Studie für Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (s. 6.3) eine erhöhte Rate an inadäquaten Schocks bei S-ICD gegenüber transvenösem ICD nachweisen (23 % vs. 10 %, Nachbeobachtung von 5,1 ± 2,5 Jahre) bei allerdings weniger System assoziierten Komplikationen (4 % gegenüber 14 % bei transvenösem System). Im zusammengesetzten Endpunkt aus inadäquaten Schock und aufgetretener Komplikation fand sich deshalb kein signifikanter Unterschied zwischen den ICD-Systemen (17).

6.2.3 Elektrischer Sturm: Prädiktoren für Mortalität

Bei der Therapie des elektrischen Sturms muss berücksichtigt werden, dass eine Reihe von Therapieoptionen nicht in allen Krankenhäusern verfügbar ist, wie eine aktuelle europäische Analyse eindrucksvoll belegt (18). Die Möglichkeit einer Modulation des autonomen Nervensystems war beispielsweise nur bei etwa 1/3 der teilnehmenden Zentren verfügbar. Bei 17 % der Krankenhäuser war eine VT-Ablation durchgängig (24/7) möglich.

Eine aktuelle Studie an 253 konsekutiven Patienten im elektrischen Sturm verdeutlich die damit verbundene schlechte Prognose (19). In dieser Single-Center-Studie aus Frankreich, in der Patienten zwischen 2015 und 2020 analysiert wurden, betrug das mediane Alter 66 Jahre, 64 % hatten eine ischämische Kardiomyopathie. Nahezu 40 % der Patienten stellten sich mit hämodynamischer Instabilität und Notwendigkeit zur Katecholamin-Therapie vor. Bei nahezu 20 % der Patienten fanden sich reversible Ursachen für den elektrischen Sturm. Die 1-Jahresmortalität betrug 34 %, im Wesentlichen auf dem Boden einer Herzinsuffizienz. Das Alter, die linksventrikuläre

Ejektionsfraktion, eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und erniedrigte Hämoglobin-Werte wurden als unabhängige Prädiktoren für eine 1-Jahres-mortalität identifiziert. Ebenso war die Notwendigkeit einer Katecholamin-Therapie bei Aufnahme in einer gesteigerten 30-Tages Mortalität assoziiert.

Kommentar: Bei Patienten, die sich mit einem elektrischen Sturm vorstellen, ist die 1-Jahresmortalität − im Wesentlichen Herzinsuffizienz assoziiert − hoch. Der Einsatz von Katecholaminen bei Aufnahme ist mit einem 7-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko innerhalb von 30 Tagen assoziiert. Für diese Patienten kann eventuell auch der Nutzen einer VT-Ablation kritisch hinterfragt werden und korreliert mit einer kürzlich nachgewiesenen erhöhten Krankenhaus-Mortalität nach VT-Ablationen (20).

Auch andere aktuelle Daten (21) bestätigen, dass Patienten im elektrischen Sturm häufig einen kardiogenen Schock erleiden (Abb. 9). In einer retrospektiven US-amerikanischen Studie zwischen 2015 und 2020 entwickelten 1/3 aller Patienten im elektrischen Sturm einen kardiogenen Schock. Dies war mit einem etwa 10-fach erhöhten Risiko für einen Tod während des Krankenhausaufenthaltes verbunden. Bemerkenswert war, dass Patienten, die einen elektrischen Sturm assoziierten, kardiogenen Schock überlebten und entlassen werden konnten, nach einem Jahr ein vergleichbares Outcome zu Patienten im elektrischen Sturm ohne kardiogenen Schock hatten (21) (Abb. 9).

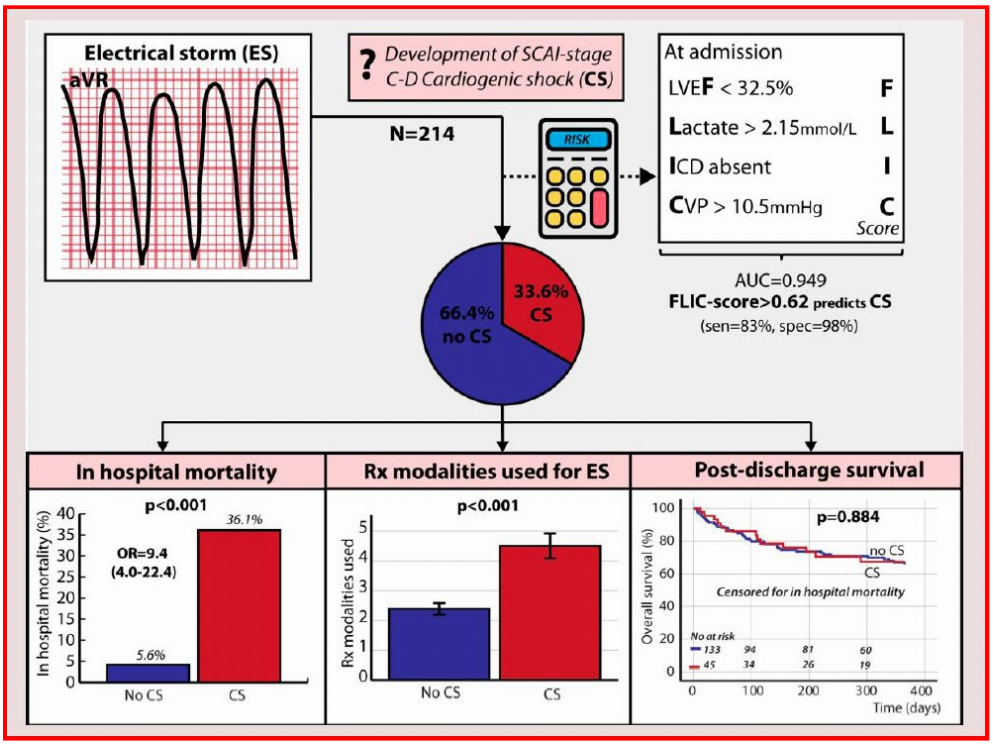


Abb. 9: Prädiktoren und Outcome von elektrischem Sturm assoziiertem kardiogenen Schock. Incognito C et al., Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care. 2022;11:906-915. (21)

6.2.4 Kardiale sympathische Denervierung

Zur kardialen sympathischen Denervierung liegen ebenfalls vielversprechende Daten vor. Sie wird meist unter Intubationsnarkose mittels videoassistierter bilateraler oder linksseitiger Resektion durch Entfernung von T2 bis T4 und des Ganglions stellatum durchgeführt. Einige Daten (22−24) deuten darauf hin, dass eine bilaterale Denervierung effektiver ist als eine alleinige linksseitige kardiale Denervierung. Im Vorfeld einer sympathischen Denervierung sollten immer auch weitere elektrophysiologische Optionen, insbesondere eine mögliche Katheterablation diskutiert werden. Entsprechend den aktuellen Internationalen Empfehlungen besteht bei wiederkehrenden VT oder einem elektrischen Sturm eine Klasse-I-Empfehlung (Evidenzlevel B) für eine Katheterablation.

Der Stellenwert einer kardialen Sympathikusdenervierung hat gerade in den letzten Jahren, vor allem im Hinblick auf kardiale Ionenkanalerkrankungen an Bedeutung gewonnen (22). Für Patienten mit struktureller Herzerkrankung wurden kürzlich Daten von 21 Patienten (Alter 64 ± 14 Jahre, 71 % nicht-ischämische Kardiomyopathie, LVEF 32 ± 13 %) mit videoassistierter thorakoskopischer kardialer sympathischer Denervierung (91 % bilateral, 9 % lediglich linksseitig) publiziert (23). Die Indikation für die kardiale sympathische Denervierung waren monomorphe VT bei 76 % und Kammerflimmern bei 24 % der Patienten mit 70 % der Patienten im elektrischen Sturm im Vorfeld. Prozedurassoziierte Komplikationen traten bei 10 % der Patienten auf. Während der Nachbeobachtung (mittleres Follow-up von 9 ± 7 Monaten) verstarben 7 Patienten. An den verbliebenen Patienten waren 39 % und 77 % frei von jeglicher VT oder ICD-Schocks.

Kommentar: Die kardiale sympathische Denervierung besitzt einen vermutlich bislang unterschätzten Nutzen in der Prophylaxe von VT- bzw. ICD-Interventionen. Sie hat jedoch bereits jetzt ihren besonderen Stellenwert bei kardialen Ionenerkrankungen und wird als sogenannte Bail-out-Therapie auch bei rezidivierenden VTs im elektrischen Sturm eingesetzt. Sie ist vor allem als ergänzende Therapie zur VT-Ablation bzw. bei nicht erfolgreicher VT in erfahrenen Zentren in Erwägung zu ziehen.

Bemerkenswerterweise besitzt die bilaterale kardiale sympathische Denervierung auch ihren Stellenwert für Patienten mit VES-assoziierter nicht-ischämischer Kardiomyopathie, bei der zuvor eine medikamentöse und Ablationstherapie nicht erfolgversprechend war. Kürzlich wurden 43 Patienten mit bilateraler kardialer Sympathikusdenervierung (BCSD) beschrieben (24). Das mittlere Alter betrug 52 ± 15 Jahre, 70 % Männer). Die mittlere LVEF lag bei 39 ± 8 % und die VES-Last betrug 24 ± 10 %. Es zeigte sich eine signifikante post-prozedurale Reduktion der VES-Last (1,3 ± 1,1 % post-BCSD, verglichen mit 24 ± 10 % vor-BCSD, $P < 0{,}001$) und eine Verbesserung der LVEF (auf 46,3 ± 10 % post-BCSD, $P < 0{,}001$). Ebenfalls zeigte sich eine signifikante Abnahme der ICD-Therapien von 81 % auf 12 %, was wieder zu einer signifikanten Abnahme der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie führte. Schwerwiegende intraoperative Komplikationen traten bei 5 % der Patienten auf.

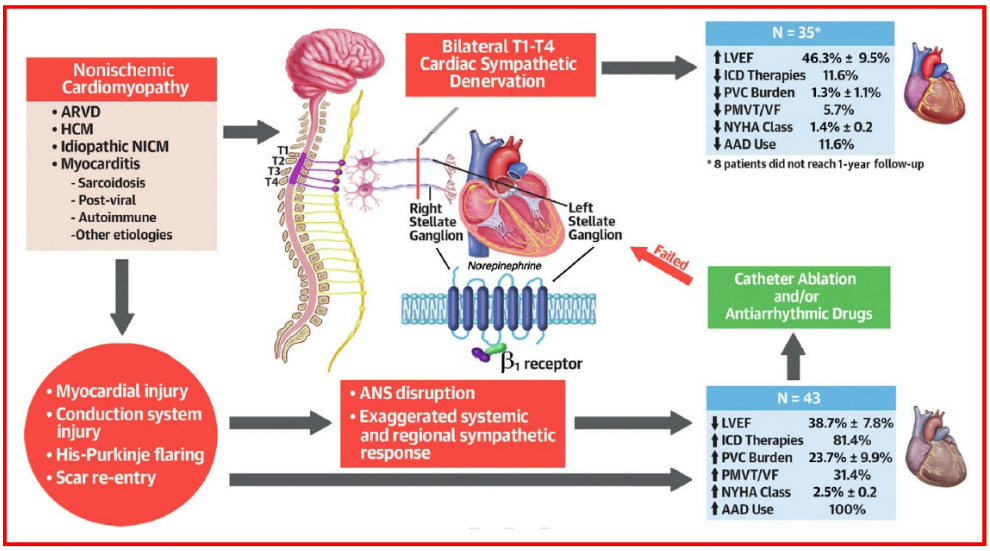


Abb. 10: Bilaterale sympathische Denervierung zur Therapie therapierefraktärer multifokaler VES. Ahmed et al., J Am Coll Cardiol. 2023, im Druck. (24)

6.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und kardiale Sarkoidose

6.3.1 ARVC: State of the Art

Die ARVC ist eine angeborene Kardiomyopathie, die zu plötzlichem Herztod und Herzinsuffizienz führen kann. Das Verständnis der Pathophysiologie und der klinischen Erscheinungsformen ist in den vergangenen Jahren enorm gestiegen. Dennoch sind sowohl die Diagnostik bei fehlenden spezifischen, einzelnen Diagnosekriterien, den variablen Erscheinungsformen und der inkompletten Penetranz, aber auch die Risikostratifikation eine besondere klinische Herausforderung. Dabei ist gerade die Früherkennung von besonderer Relevanz, da frühzeitige Therapie und Änderung von Lebensgewohnheiten ein Fortschreiten verlangsamt.

Nach heutigem Verständnis umfasst die ARVC eine Gruppe von Erkrankungen mit rechtsventrikulären Umbauvorgängen und Ersatz der Muskulatur durch Fibrose und Fettgewebe. Die Erkrankungen manifestieren sich im Wesentlichen in Form von Rhythmusstörungen. Initial in den 70er- und 80er-Jahren beschrieben, wird sie heute oftmals als biventrikuläre Erkrankung diagnostiziert. Die Häufigkeit liegt bei 1:2.000 bis 1:5.000 je nach geografischer Lokalisation mit einem Überwiegen beim männlichen Geschlecht. Die Diagnose einer ARVC fußt auf den internationalen Task-Force-Kriterien, die elektrophysiologische Parameter, kardiovaskuläre Bildgebung, Genetik und histopathologische Charakteristika umfassen. Die ARVC ist durch pathogene Mutationen überwiegend desmosomaler Gene charakterisiert. Die Identifikation von Mutationen gelingt bei bis zu 73 % der Probanden und ist ein bedeutsames Diagnose Kriterium.

Die Therapie von ARVC-Patienten umfasst eine Reduktion körperlicher, vor allem sportlicher Aktivität, Medikation mit Betablockern und im Einzelfall eine ICD-Implantation und/oder VT-Ablation (1−5). Ob eine Restriktion sportlicher Aktivität bei allen Mutationsträgern, auch denen, die keinen typischen Phänotyp aufweisen, erforderlich ist, ist bislang nicht in prospektiven Kohorten untersucht. Die nachfolgende Abbildung (Abb. 11) fasst die wesentlichen Empfehlungen der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik, Risikostratifikation und zum Management von ventrikulären Arrhythmien von ARVC zusammen (25).

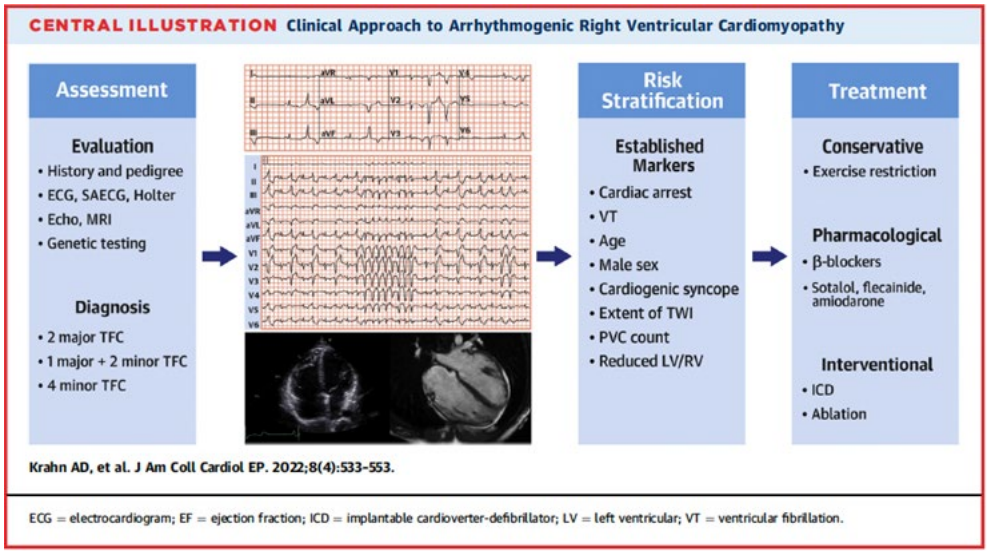


Abb. 11: Überblick über das Management von Patienten mit ARVC. Krahn AD et al., J Am Coll Cardiol EP. 2022; 8:533-553. (25)

Bei ARVC-Patienten, die nicht durch einen ICD geschützt sind, tritt ein Herzstillstand bei etwa 5 % der Patienten auf, wohingegen etwa ¼ aller Patienten anhaltenden monomorphe VT während einer Nachbeobachtung von 8–11 Jahren aufweisen. Bei Patienten, die als Hochrisikopatienten eingestuft werden, treten bei etwa 23–50 % adäquate ICD-Interventionen während eines mittleren Follow-up von etwa 5 Jahren auf. Bei etwa 20 % der Fälle treten die ICD-Interventionen durch schnelle VT (≥ 250 Schläge/Minute) oder Kammerflimmern auf. Randomisierte Studien zur ICD-Therapie in der Sekundärprophylaxe fehlen, aber der hohe Anteil an schnellen VT und/oder VF in Beobachtungsstudien spricht für einen Nutzen der ICD-Therapie. Weitaus schwieriger ist die Risikostratifikation bei Patienten mit hämodynamisch tolerierten VT.

Zur Risikostratifikation wurde ein Risikokalkulator entwickelt **(26)** (Abb. 12). Grundlage war die Analyse von 528 ARVC-Patienten mit bislang anamnestisch fehlendem Hinweis auf VT/VF. Patienten waren im Mittel 38 ± 15 Jahre alt, 45 % waren männlich. Sie wurden aus fünf unterschiedlichen nordamerikanischen und europäischen Registern rekrutiert. Über ein mittleres Follow-up von 4,8 Jahren entwickelten 146 Patienten (28 %) anhaltende Kammertachykardien, einen plötzlichen Herztod oder hatten adäquate ICD-Therapien. Aus im Vorfeld festgelegten Risikomarkern: *Alter, Geschlecht, kardiale Synkope in den vergangenen 6 Monaten, nicht-anhaltende Kammertachykardien, der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen im 24-Stunden-Langzeit-EKG sowie der Anzahl von EKG-Ableitungen mit T-Negativierung und der rechtsventrikulären EF* wurde ein Vorhersagemodel zum Abschätzen des jährlichen Risikos für VT/VF ermittelt.

Das Modell konnte Patienten mit und ohne Rhythmusereignisse im Follow-up differenzieren. Es erwies sich gegenüber den bisherigen Konsensus-Empfehlungen zur ICD-Therapie bei ARVC/D überlegen mit einer 20%-igen Reduktion von ICD-Implantationen bei identischem Schutz.

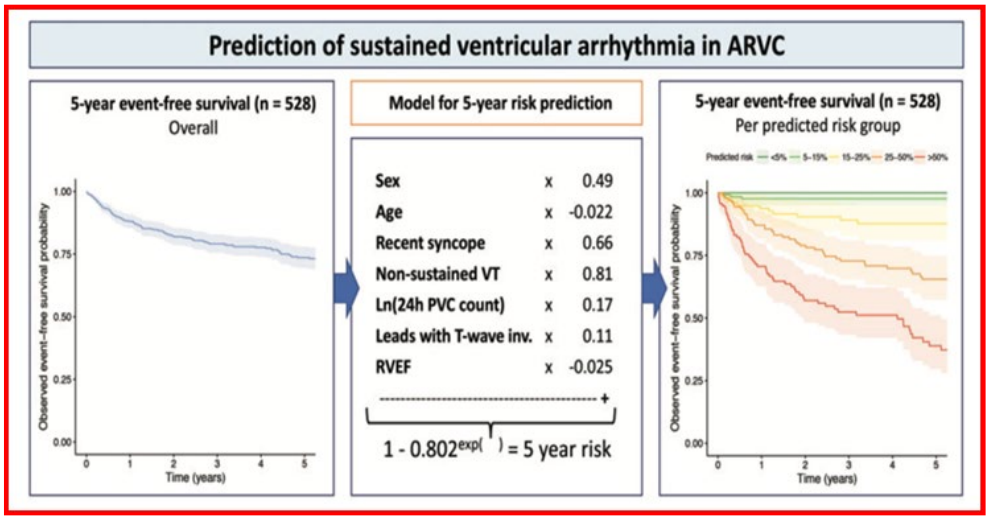


Abb. 12: Vorhersage von anhaltenden VT bei ARVD. Für Details s. Text. Cardin-Tourigny J et al., Eur Heart Journal. 2022; 43:1e1–e9. **(26)**

Kommentar: Eine sehr wichtige Arbeit für die Risikostratifikation bei ARVC. Das Modell erinnert an den ESC-Risiko-Kalkulator zur HCM, der, wenngleich nicht unumstritten, häufig zumindest für die orientierende klinische Evaluation sehr nützlich ist. Unabhängig von diesem Risikokalkulator bleibt die Empfehlung zur ICD-Implantation bei HCM wie ARVC eine individuelle Entscheidung. Auch Risiko-Scores aus großen Registern sollten prospektiv und randomisiert untersucht werden, bevor sie vollständig Einzug in den klinischen Alltag finden.

In einer aktuellen Untersuchung wurde getestet, inwiefern die Induktion ventrikulärer Tachyarrhythmien zusätzlich zum Risikokalkulator von prognostischer Bedeutung ist (27). Hierzu wurden ARVC-Patienten mit gesicherter Diagnose und fehlender Vorgeschichte von anhaltenden VT bei Diagnosestellung, sowie erfolgter programmierter Kammerstimulation aus 6 internationalen ARVC-Registern zusammengetragen. Bei allen Patienten wurde der oben beschriebene Risikokalkulator angewandt und der zusätzliche Nutzen einer programmierten Kammerstimulation (PVS) während einer Nachbeobachtungs-Zeit von 5 Jahren ausgewertet. Insgesamt wurden 280 Patienten (41 ± 15 Jahre, 56 % Männer) eingeschlossen. Mittels PVS zeigten 137 (48 %) induzierbare VT. Während eines medianen Follow-up von 5,3 Jahren zeigten dann 83 Patienten (61 %) mit einer induzierbaren VT und 37 Patienten (25 %) mit einer unauffälligen Kammerstimulation anhaltende, ventrikuläre Tachyarrhythmien ($P < 0{,}001$). Die Induzierbarkeit ventrikulärer Arrhythmien erwies sich neben dem verwendeten Kalkulator als unabhängiger Prädiktor für ventrikuläre Tachyarrhythmien im Follow-up (Abb. 13). Die zusätzliche Verwendung der programmierten Kammerstimulation verbesserte die Aussagekraft des Kalkulators. Bei Patienten mit einem errechneten Risiko für klinische, ventrikuläre Tachyarrhythmien unter 25 % in 5 Jahren (d. h. niedriges bis intermediäres Risiko) hatte die programmierte Kammerstimulation einen 93%-igen negativ-prädiktiven Wert.

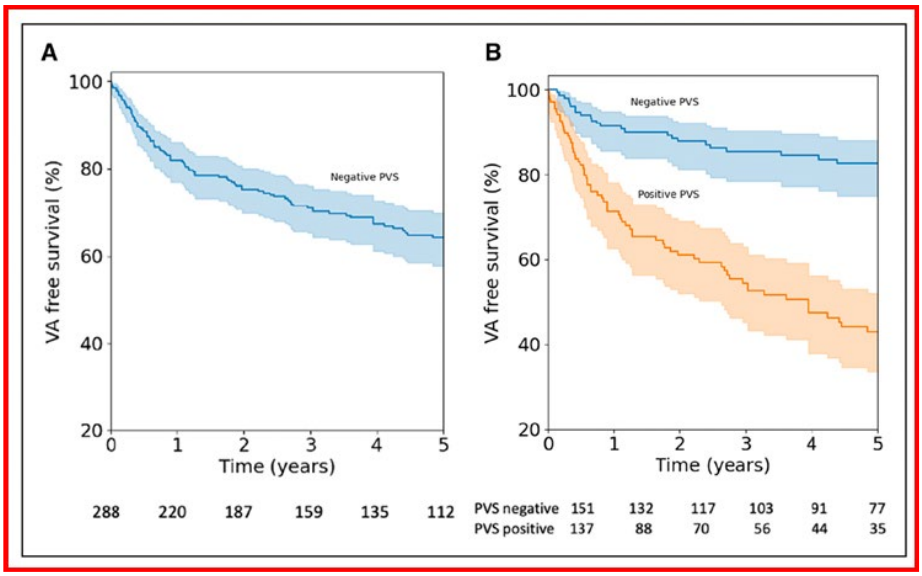


Abb. 13: Kaplan-Meier-Abschätzungen für das Überleben frei von ventrikulären Arrhythmien in Abhängigkeit von der Induzierbarkeit mittels programmierter Kammerstimulation. Gasperetti A et al., Circulation. 2022; 146:1434-1443. (27)

In einer weiteren Analyse an 554 Patienten mit definitiver ARVC wurde der prädiktive Wert des Risikokalkulators in Abhängigkeit von Ergebnissen der genetischen Diagnostik untersucht (28). Es zeigte sich, dass die Aussagekraft des Kalkulators für Mutationsträger und insbesondere Patienten mit PKP-2-Mutation deutlich besser war als für Patienten mit anderen Mutationen bzw. für Patienten ohne Nachweis einer Mutation. Insgesamt zeigte sich in dieser Analyse eine Überschätzung des Risikos unter Anwendung des Risiko-kalkulators. Hierbei muss allerdings angemerkt werden, dass die Autoren bei dem initial 2019 publizierten Risikokalkulator im Verlauf einen Fehler in der Formel detektierten, der zu einer Überschätzung des Risikos führte.

Kommentar: Bemerkenswert bleibt, dass auch für die ARVC keine Klasse-I-Indikation für einen primärprophylaktische ICD-Versorgung existiert. Ähnlich zu anderen Risikokalkulatoren in der Kardiologie (siehe HCM, LQTS, Laminopathie, etc.) sollte der ARVC-Risikokalkulator mit Vorsicht genutzt werden. Der Kalkulator sollte zudem nur bei Patienten mit einer klassischen, rechtsventrikulären ARVC angewandt werden. Bei der klinischen Anwendung sollten die Limitationen mit einer möglichen Überschätzung des Risikos sowie die niedrigere Aussagekraft bei Nicht-PKP-2-Mutationsträgern und genetisch negativen Patienten berücksichtigt werden. Der Kalkulator kann nur eine Abschätzung des 5-Jahres-Risikos für ventrikuläre Arrhythmie leisten, dies entspricht naturgemäß nicht dem plötzlichen Herztodrisiko.

6.3.2 Inzidenz and Prädiktoren für VT/VF bei ARVC

Eine aktuelle Metaanalyse untersuchte die Ereignisraten und Prädiktoren eines plötzlichen Herztodes bei ARVC **(29)**. Insgesamt wurden 52 Studien mit 5.485 Patienten analysiert. Multivariable Prädiktoren für lebensbedrohliche Rhythmusereignisse waren das Lebensalter bei Vorstellung, das männliche Geschlecht, eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion, QRS-Fragmentierung, T-Wellen-Inversion, Synkope bei Vorstellung und vorhergehende nicht-anhaltende Kammertachykardien. Prädiktoren für adäquate ICD-Therapien waren eine RV-Dysfunktion, Synkope und induzierbare VT ($P < 0,01$) **(29)**.

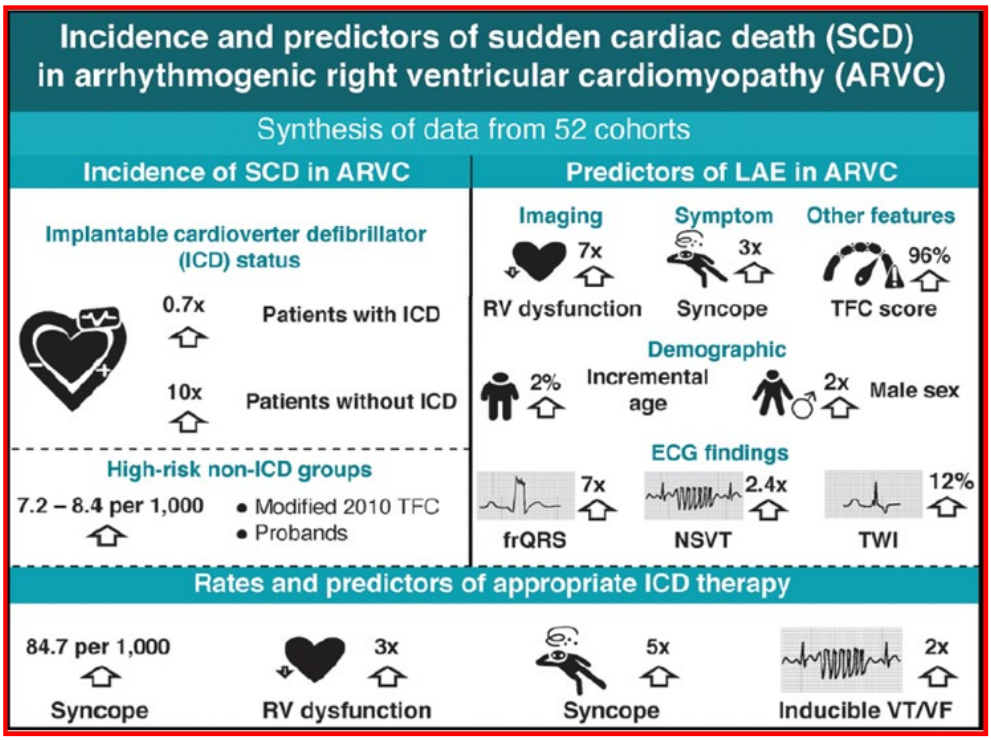


Abb. 14: Überblick über Prädiktoren lebensbedrohlicher Kammerarrhythmien bei ARVC. Agbaedeng TA et al., Europace. 2022; 24:1665-1674. **(29)**

6.3.3 Kardiale Sarkoidose: State of the Art

Die Diagnose einer kardialen Sarkoidose, oftmals als Teil einer Multisystem-erkrankung, ist in den vergangenen Jahren signifikant angestiegen. Dies hat zum einen mit einer gesteigerten Aufmerksamkeit, zum anderen aber auch mit verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, insbesondere der kardialen MRT sowie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu tun (30). Kennzeichen der Erkrankung ist oftmals die Kombination aus AV-Blockierungen und ventrikulären Tachyarrhythmien. Eine möglichst frühe Diagnostik und Therapie beeinflussen die Prognose entscheidend. Klinisch wird eine kardiale Beteiligung bei etwa 5 % der Sarkoidose-Patienten beschrieben, wobei häufig auch eine isolierte kardiale Sarkoidose vorhanden ist und Autopsiebefunde auf eine höhere Rate kardialer Beteiligung hindeuten. Eine definitive Diagnose gelingt mittels kardialer Biopsie, wobei die Sensitivität von kardialen Biopsien aufgrund der fleckförmigen kardialen Beteiligung eingeschränkt ist (30).

Aus Finnland stammt eine Fallserie von 351 Fällen kardialer Sarkoidose zwischen 1998 und 2015 (153 Frauen, 98 Männer mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren bei klinischer Manifestation) (31). Ein höhergradiger AV-Block war das häufigste klinische Zeichen (n = 147, 42 %) gefolgt von Herzinsuffizienz (n = 58, 17 %), nicht überlebtem (n = 38) oder überlebtem (n = 12) plötzlichen Herztod (14 %) und anhaltenden ventrikulären Tachykardien (n = 48, 14 %) (Abb. 15). Die Kaplan-Meier Abschätzung für das Überleben nach Symptombeginn lag bei 85 % bei 5 Jahren und 76 % bei 10 Jahren. Bei VT unklarer Ätiologie findet sich in unterschiedlichen Studien in einem 2-stelligen Prozentanteil eine kardiale Sarkoidose (42). Bei klinisch manifester kardialer Sarkoidose ist der Anteil besonders hoch. In Fallserien von ICD-Trägern finden sich jährliche adäquate ICD-Therapien von bis zu 15 %.

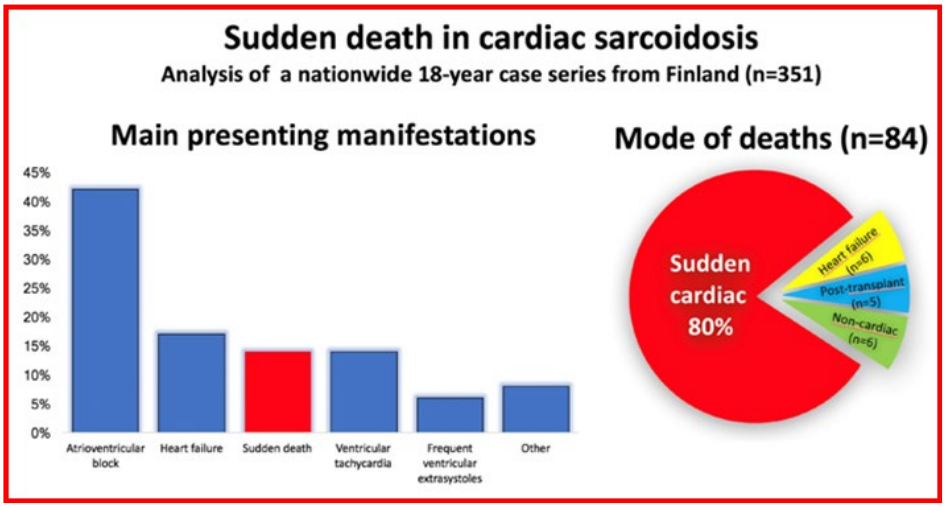


Abb. 15: Verteilung klinischer Manifestationen (links) und Todesursachen bei kardialer Sarkoidose in Finnland (1998−2015). Ekström K et al., Eur Heart J. 2019; 40:3121-3128. (31)

Bei der kardialen Sarkoidose infiltrieren Epitheloidzellgranulome das Myokard und führen, bedingt durch die Prädilektionsstellen, zu Leitungsstörungen, insbesondere AV-Blockierungen, ventrikulären Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz. Eine hinreichende Wahrscheinlichkeit für eine kardiale Sarkoidose kann durch Kombination einer vorliegenden extrakardialen Histologie mit klinischen Manifestationen und unterschiedlicher Bildgebung erzielt werden. Aktuelle Outcome-Daten zeigen ein 90−96%iges 5-Jahres-Überleben bei manifester kardialer Sarkoidose, mit 10-Jahresdaten zwischen 80−90 % (30) (Abb. 16).

Kürzlich wurden Daten von 398 Patienten mit kardialer Sarkoidose, die zwischen 1988 und 2017 in Finnland diagnostiziert wurden, ausgewertet **(32)**. Bei 193 Patienten lag eine histologisch gesicherte kardiale Sarkoidose vor, bei weiteren 205 Patienten bestand eine wahrscheinliche kardiale Beteiligung aufgrund klinischer Manifestationen. Während eines medianen Follow-up von 4,8 Jahren hatten 41 (10 %) einen plötzlichen Herztod (n = 8) oder einen überlebten plötzlichen Herztod (n = 33), 98 der Patienten (25 %) erlebten einen plötzlichen Herztod oder anhaltende VT als erstes klinisches Ereignis. Die kumulative 5-Jahres-Inzidienz eines plötzlichen Herztodes betrug 11 % bei Patienten mit einer ICD-Indikation (nach AHA Guideline) gegenüber 4,8 % bei denen die keine ICD-Indikation hatten. Bei histologisch nachgewiesener kardialer Sarkoidose waren die plötzlichen Herztod-Raten höher als bei denen mit wahrscheinlicher kardialer Sarkoidose. Bei Patienten ohne primäre ICD-Indikationen bei Vorstellung lag die

5-Jahres-Indizienz für einen plötzlichen Herztod oder anhaltende ventrikuläre Tachykardien bei 50 %.

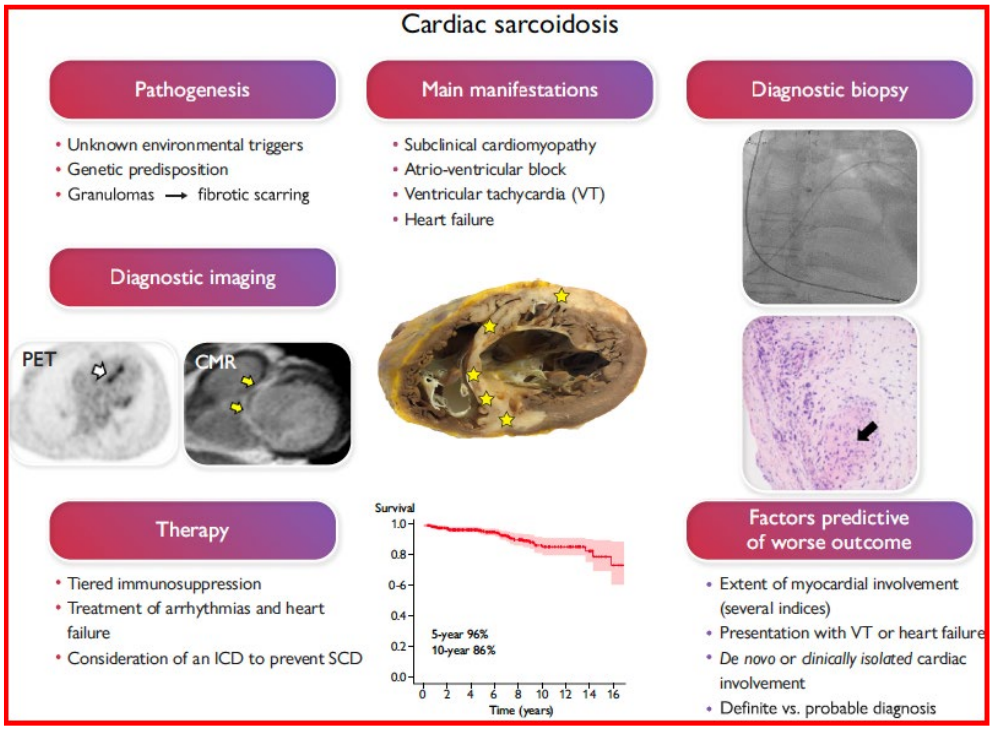


Abb. 16: Kardiale Sarkoidose. Lehtonen J et al., Eur Heart J. 2023; 44:1495-1510. (30)

Kommentar: Die finnische Auswertung zeigt eindrucksvoll, dass aktuelle Leitlinien potentiell Niedrigrisikogruppen mit klinischer Manifestation einer kardialen Sarkoidose nicht sicher detektieren. Gerade auf diesem Gebiet ist eine weitere Evidenz erforderlich, um eine individuelle Risikostratifikation durchführen zu können.

6.3.3.1 VT/VF bei kardialer Sarkoidose

In einer kürzlich veröffentlichten japanischen Register-Arbeit fand sich eine 10-Jahres-Ereignisrate für einen zusammengesetzten Endpunkt aus Mortalität, Herzinsuffizienz, Hospitalisierung und ein lebensbedrohliches ventrikuläre Rhythmusereignis von 48,1 % (bzw. 18 %, 21 % und 32 % für die einzelnen Ereignisse). In der multivariablen Analyse war die Vorgeschichte einer VT/VF, erhöhte BNP-Werte, einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion und eine erfolgte VT-Ablation unabhängige Prädiktoren für den primären Endpunkt **(33)**.

6.3.3.2 Risikostratifikation und VT/VF-Therapie bei kardialer Sarkoidose

In der Pathophysiologie ventrikulärer Tachyarrhythmien spielt zum einen die akute Entzündungsreaktion, zum anderen das Folgestadium der Fibrose eine Rolle. In der chronischen Phase sind deshalb Narben assoziierte Reentry Mechanismen die häufigste Ursache für VT (Abb. 17). Das fleckige Verteilungsmuster der Erkrankung führt häufig zu multiplen VT-Morphologien, die aus dem rechten oder linken Ventrikel stammen können. Ein insgesamt verbessertes Überleben der Grunderkrankung durch frühzeitige Diagnose und immunsuppressive Therapie hat zu einem erhöhten Anteil von VT bei

Sarkoidose geführt. Bei isolierter kardialer Sarkoidose und überwiegender bis ausschließlicher Beteiligung des rechten Ventrikels kann die Differentialdiagnose zur ARVC schwierig sein. Das elektrokardiographische Bild beider Erkrankungen kann sich ähneln. Überwiegend subepikardiale Narben der ARVC führen zu verzögerter elektrischer Aktivierung und gelegentlich zu beobachtenden rechtspräkordialen Epsilon Potenzialen. Im Vergleich dazu kann die fleckige transmurale Narbenbildung im rechten Ventrikel bei kardialer Sarkoidose zu ausgeprägteren Leitungsverzögerungen rechtspräkordial führen.

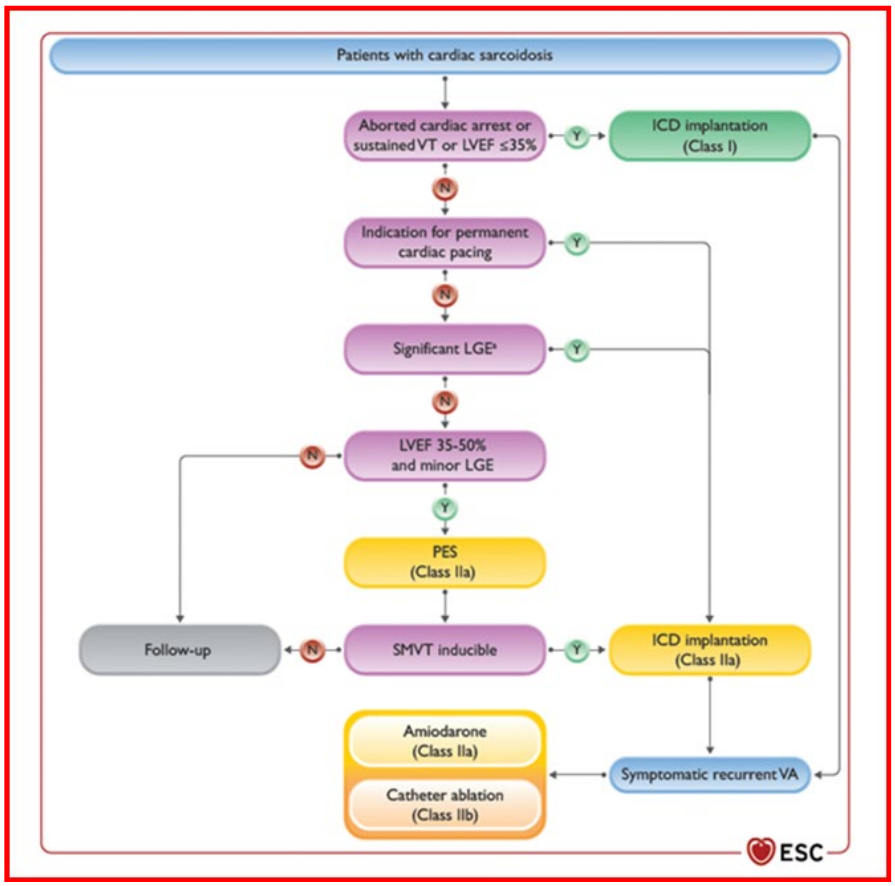


Abb. 17: Aktuelle ESC-Empfehlungen bei kardialer Sarkoidose. Zeppenfeld K et al., Eur Heart J. 2022, 43:3997-4126. (1)

Kommentar: Bei ausgewählten Patienten mit VT und kardialer Sarkoidose ist eine Ablation mit einer Verminderung von ICD-Schocks und VT-Rezidiven assoziiert. Eine vor der Ablation bestehende relevante LV-Dysfunktion und myokardiale Entzündung ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die Katheterablation ist als Ergänzung zur medikamentösen Therapie für das Management von VT bei kardialer Sarkoidose im Einzelfall sinnvoll (34).

6.4 Mitralklappenprolapssyndrom (MPS)

6.4.1 Pathophysiologie, Risikostratifikation und Management

Bemerkenswerterweise spart die aktuelle ESC-Leitlinie aus Jahre 2022 aufgrund der geringen Datenlage diese weitgehend aus (1−3). Diese Lücke schließt zumindest teilweise ein aktuelles EHRA-Positionspapier **(35)**. Es wird ergänzt durch ein aktuelles Review zu diesem Thema **(36)** (Abb. 18).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen einem Mitralklappenprolaps (MVP) und einem plötzlichen Herztod hat in den vergangenen Jahren vermehrt Aufmerksamkeit erlangt. In diesem Zusammenhang wurden zahlreiche klinische Risikofaktoren, die im Rahmen eines MVP mit einem plötzlichen Herztod assoziiert sind, veröffentlicht. Hierzu zählen elektrokardiographische Veränderungen (T-Wellen-Invasionen in den inferioren Ableitungen, komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen), bestimmte echokardiographische Befunde (sogenanntes „Pickelhaubenzeichen“) sowie der Nachweis myokardialer Fibrose mittels MRT-Diagnostik. Im Einzelfall wird wahrscheinlich im klinischen Alltag lediglich die Kombination verschiedener Risikofaktoren eine primär-prophylaktischen ICD-Versorgung rechtfertigen (s. 6.4.1).

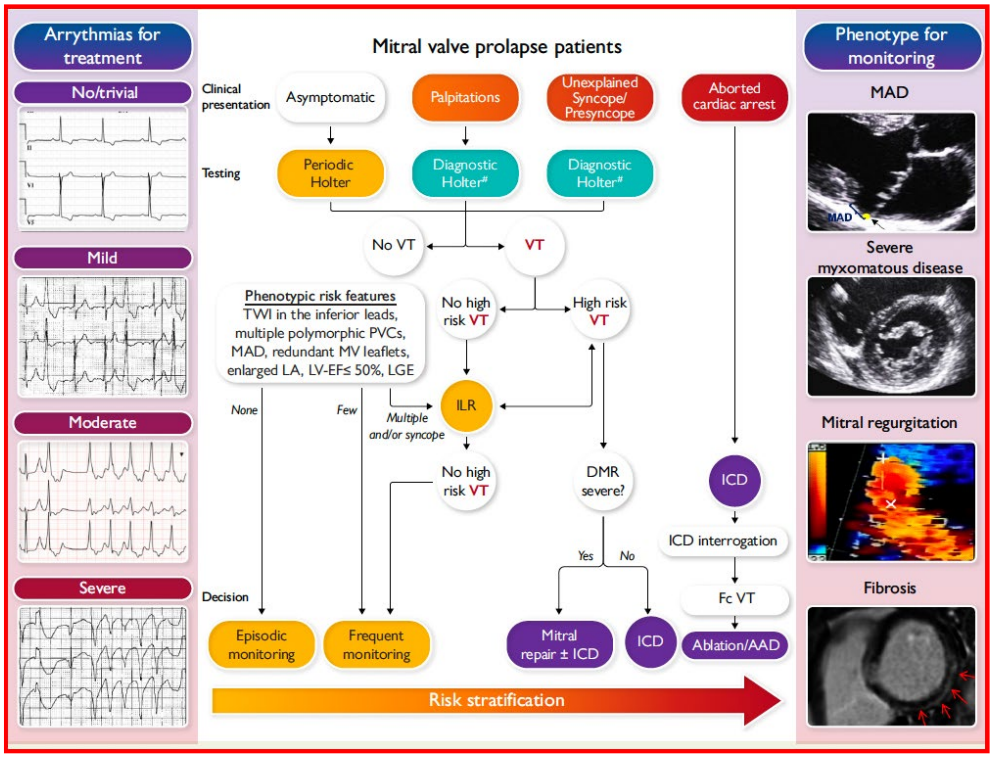


Abb. 18: Aktuelle Übersicht zum Mitralklappenprolapssyndrom. Essayagh et al., Eur Heart J. 2023, 44:3121-3135. **(36)**

Eine aktuelle kleine Beobachtungsstudie an 12 Patienten mit MVP und geringer bis moderat ausgeprägter Mitralklappeninsuffizienz, von denen die Mehrzahl (80 %) komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen aufwies, zeigte einen fokalen 18F-FDG (PET-positiven) Befund bei 83 % der Patienten. Bei 3/4 dieser Patienten korrelierte das FDG-Uptake mit Arealen eines Late Gadolinium-Anrercherung (PET/MRT-positiv). Die Befunde weisen darauf hin, dass sehr viele Patienten mit degenerativem Mitralklappenprolapssyndrom und

ventrikulärer Ektopie myokardiale Inflammationen neben einer Fibrose aufweisen. Dies mag ein Hinweis dafür sein, dass eine Reihe von Mitralklappenprolaps assoziierten Todesfällen bei Patienten mit geringer bis moderater Mitralklappeninsuffizienz beobachtet werden **(37)**.

Bei einer Häufigkeit von 2 bis 3 % eines MVP nach echokardiographischen Kriterien stellen Assoziationen eines MVP mit Rhythmusstörungen in Diagnostik und Risikostratifikation eine besondere Herausforderung dar. Das klinische Spektrum eines MVP(-Syndroms), das überwiegend Frauen betrifft, und meist beide Segel betrifft, ist klinisch auskultatorisch durch einen klassischen midsystolischen Klick, elektrokardiographisch durch Repolarisationsauffälligkeiten in den inferioren Ableitungen und komplexe oftmals polymorphe ventrikuläre Extrasystolen und nicht anhaltende VT charakterisiert. Als mögliche Ursachen der elektrischen Instabilität fibrotische Umbauprozesse der inferobasalen Wand, eine Mitralanulus „disjunction“ (MAD) sowie insbesondere MRT-Auffälligkeiten beschrieben. Möglicherweise spielt bei der Entstehung von VT das Vorhandensein eines arrhythmogenen Substrats (regionale Hypertrophie, Fibrose, mechano-elektrischer Feedback, mechanischer Stress) eine Rolle. Inwieweit eine chirurgische Therapie eines ausgedehnten MVP-Syndroms antiarrhythmisch wirkt, ist unklar. Ebenso die primärprophylaktische Bedeutung einer ICD-Versorgung.

6.4.2 Prävalenz bei ungeklärtem Herzstillstand bzw. im ILR/ICD Monitoring

Die Prävalenz eines MVP bei unerklärtem Herzstillstand (unexplained cardiac arrest, UCA) ist bislang nicht gut geklärt. In einer aktuellen Analyse wurde ein UCA definiert als ein Herzstillstand in Abwesenheit einer koronaren Herzerkrankung bei erhaltener linksventrikulärer Funktion und unauffälligem EKG. Es erfolgte eine umfassende Diagnostik und Patienten wurden als idiopathisches Kammerflimmern klassifiziert, wenn keine Ursache gefunden wurde. Echokardiographische Untersuchungen wurden im Hinblick auf einen MVP analysiert. MVP-Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern wurden mit denen verglichen, bei denen sich eine andere Ursache für den plötzlichen Herztod fand. Von 571 Patienten mit initial UCA hatten 34 Patienten einen MVP (6 %). Die Häufigkeit eines MVP war signifikant höher bei Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern als bei denen mit einer alternativen Diagnose für den plötzlichen Herztod (6,6 % gegenüber 2,4 %, P = 0,03). Ein Bileaflet-Prolaps war signifikant assoziiert mit einem arrhythmogenen MVP (78 % gegenüber 12 %, P = 0,001, HR Ratio: 25,2). Der Anteil der Patienten mit arrhythmogenen MVP, die eine adäquate ICD-Therapie in einer Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten hatte, lag bei 21 %.

Kommentar: Ein MVP liegt bei primär unerklärtem Herzstillstand bei etwa 7 % der Betroffenen vor. Ein Bileaflet-Prolaps scheint ein bedeutsames Kriterium eines arrhythmogenen MVP zu sein. Ein signifikanter Anteil von Patienten mit einem arrhythmogenen MVP erleiden adäquate ICD-Therapie im Verlauf.

Aus Schweden liegt eine aktuelle Beobachtungsstudie an 80 Patienten mit einem Mitralklappenprolapssyndrom vor (39) (Abb. 19). 60 Patienten erhielten einen implantierten Ereignisrekorder, 20 Patienten (überwiegend nach überlebtem Herzstillstand) erhielten sekundärprophylaktisch einen ICD. Während einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren traten schwerwiegende

ventrikuläre Arrhythmien bei 12 % der Ereignisrekorder-Patienten (4 % pro Jahr) und 20 % der ICD-Patienten (Ereignisrate 8 % pro Jahr) auf (25). Bei den Patienten mit Ereignisrekordern waren die VT mit häufigen VES, nicht anhaltenden VT und einer größeren mitralanulären Dysjunktion assoziiert.

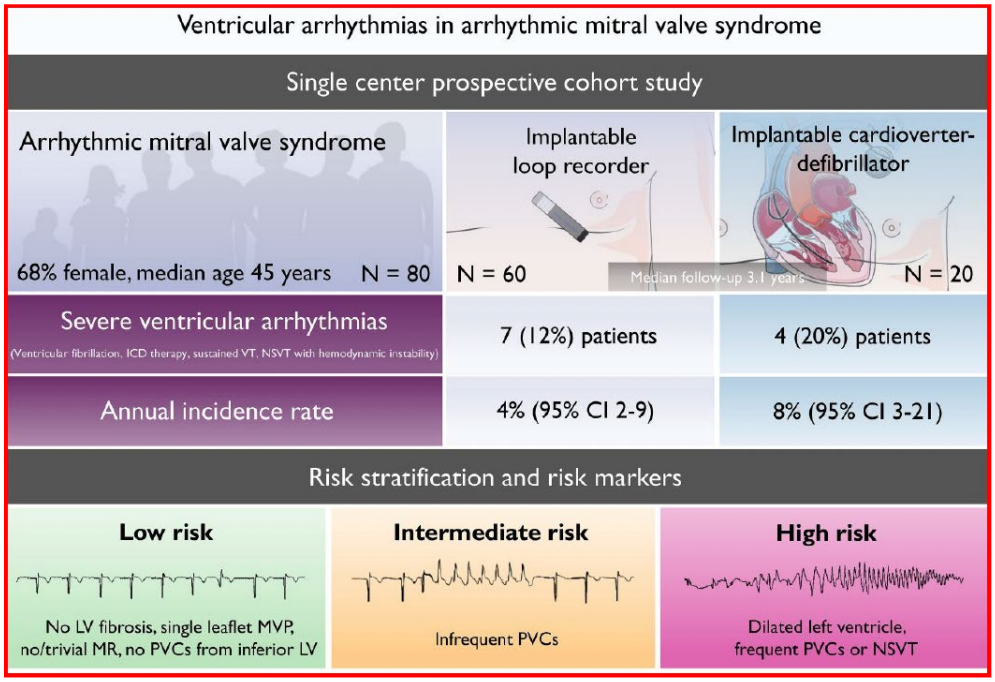


Abb. 19: Ventrikuläre Arrhythmien bei Mitralklappenprolapssyndrom. Aabel et al., Europace. 2023;25:506-516. (39)

6.4.3 Mapping/Ablation bei Mitralklappenprolapssyndrom

Die Therapie ventrikulärer Arrhythmien bei MVP-Syndrom ist komplex. Einheitliche Empfehlungen liegen nicht vor. Kürzlich wurde eine Gruppe von 18 Patienten (11 Frauen, mittleres Alter 54 ± 15 Jahren mit Bileaflet-Mitral-Prolaps und "mitral annular disjunktion" (MAD), bei denen eine Katheterablation zur VT/VES-Therapie erfolgte publiziert (40). 8 dieser Patienten hatten einen überlebten Herzstillstand. Bei 7 der 18 Patienten war eine anhaltende monomorphe VT auslösbar. In elektronanatomischen MAPs zeigten sich „low-voltage“ Areale im Bereich des Mitralanulus. 4 von 7 Patienten hatten „low-voltage“ Areale im Bereich der zuvor nachweisbaren MAD. 6 von 7 Patienten mit anhaltenden monomorphen VT waren nach der Katheterablation nicht mehr auslösbar. Die VES-Last wurde von 11 ± 10 % auf 4 ± 5,5 % (P = 0,004) gesenkt. In der Nachbeobachtungszeit von 34 ± 43 Monaten traten keine VT-Rezidive aus. 5 von 18 Patienten benötigten eine erneute VES-Ablation.

Zusammenfassend findet sich bei Patienten mit Bileaflet-Mitralklappenprolaps und Mitral-annular-Disjunktion häufig eine Niedervoltage im Bereich des Mitralklappenanulus als Substrat für monomorphe VTs und VES. Eine Ablation in diesem Bereich scheint sicher und mit einem verbesserten arrhythmiefreien Überlegen assoziiert zu sein **(26)**.

Kommentar: Eine kleine, aber interessante Studie zum Stellenwert einer Katheterablation bei MVP. Dies muss sicherlich prospektiv evaluiert werden, aktuell steht der individuelle Schutz vor lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen

und damit die Diskussion einer prophylaktischen ICD-Versorgung im Vordergrund.

6.5 Ionenkanalerkrankungen etc.

Die 2022 ESC-Leitlinie (1−3) betont den Nutzen einer Genotyp-angepassten Therapie wie die Gabe von Mexiletin bei LQT3-Patienten mit verlängertem QT-Intervall. Im Übrigen ist unverändert eine Betablockertherapie bei LQTS-Patienten und dokumentierter QT-Verlängerung empfohlen, allerdings wird in der Leitlinie die Bevorzugung nicht-selektiver Betablocker wie Nadolol, das in Deutschland leider über die internationale Apotheke importiert werden muss, oder Propranolol erstmals hervorgehoben. Für asymptomatische LQTS-Patienten mit hohem Risikoprofil (entsprechend des LQTS1-2-3-Risiko-kalkulators wird neben einer Genotyp-spezifischen Therapie mit Mexiletin bei LQT3-Patienten eine vorsichtige Empfehlung für einen ICD ausgesprochen (IIb). Für das lange QT-Syndrom gelten unverändert eine QT_c > 480 ms oder ein LQTS-Risiko-Score > 3 als Diagnosekriterien. Bei einer rhythmogenen Synkope oder einem Herzstillstand gilt eine QT_c > 460 ms als ausreichend für die Diagnose. Betablocker sollten auch bei Patienten mit nachgewiesener pathogener Mutation aber normaler QT_c erwogen werden. Bei multiplen ICD-Schocks trotz optimaler medikamentöser Therapie sollte eine linksseitige kardiale Sympathikusdenervierung erfolgen (Klasse I). Die Effektivität einer kardialen Sympathikusblockade (z. B. mittels throrakaler Epiduralanästhesie, perkutaner oder chirurgischer Ganglion Stellatum-Blockade bzw. -Resektion) gilt mittlerweile für zahlreiche kritische VT-Situationen als hilfreiche Option zur Reduktion der VT/VF Last, setzt aber wie so oft in der Leitlinie besondere Expertise voraus.

6.5.1 Stellenwert genetischer Arrhythmie/Kardiomyopathie Diagnostik

Die ESC-Leitlinie zu VT/VF (1−3) betont die Bedeutung einer genetischen Diagnostik ebenso wie die ESC-Leitlinie zu Kardiomyopathien (4,5). Gleichzeitig ist in der Praxis häufig unklar, inwieweit eine umfassende genetische Diagnostik in der Diagnostik von Arrhythmien und Kardiomyopathien nützlich ist. Deshalb wurde kürzlich die diagnostische Wertigkeit umfassender genetischer Diagnostik analysiert **(41)**. Die Studie umfasste 4.782 Patienten mit vermuteter genetischer Kardiomyopathie oder Arrhythmie, die von 1.200 Kliniken zugewiesen wurden (Juli 2019 bis Juli 2020). Bei 660 Patienten (66 %) hatte der genetische Befund Einfluss auf das klinische Management und/oder gezielte Therapieansätze. Wenn nur Patienten mit sehr hohem Verdacht auf eine genetische Kardiomyopathie oder Arrhythmie getestet worden wären, wären zumindest 15 % der positiven Befunde nicht erhoben worden. Bei positivem genetischen Befund erfolgte eine Familienuntersuchung, hierbei zeigten sich bei 42 % nachfolgend weitere positive genetische Befunde bei Familienangehörigen. Bei 51 % der Patienten fanden sich lediglich Varianten unklarer Signifikanz. Dies war besonders hoch bei Patienten mit Verdacht auf eine katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (CPVT, Mutationen mit unklarer Signifikanz bei 63 % der Betroffenen).

Kommentar: Die Studie zeigt eindrucksvoll die Bedeutung einer umfassenden genetischen Diagnostik bei Verdacht auf eine genetische Kardiomyopathie oder

Arrhythmie mit wichtigen prognostischen Informationen und Bedeutung für das klinische Management von Betroffenen und Familienmitgliedern. Der Nutzen scheint dabei insbesondere die diagnostische Unsicherheit bei unklarem genetischem Befund zu übertreffen.

6.5.2 Brugada-Syndrom: Risiko bei asymptomatischem Syndrom

In den letzten drei Jahrzehnten hat sich das Brugada-Syndrom (BrS) von einer klinischen Beobachtung anfänglich weniger Fällen von plötzlichem Herztod ohne strukturelle Herzerkrankung mit EKG-Signalen eines „atypischen Rechtsbündelblocks“ zu einer vorwiegend elektrokardiographischen und in geringerem Maße genetischen Diagnose entwickelt. Heutzutage wird das BrS bei Patienten ohne offensichtliche strukturelle Herzerkrankung und einem spontanen Brugada-Typ-1 EKG-Muster unabhängig von Symptomen diagnostiziert. Die Diagnose eines BrS ist bei Patienten mit nur vorübergehendem oder Medikamenten induziertem Brugada-Typ-1-EKG weniger eindeutig, sollte jedoch erwogen werden, wenn eine mutmaßlich rhythmogene Synkope und/oder ein BrS oder ein plötzlicher Tod in der Familie vorliegen. Neben einem überlebten Herzstillstand gilt eine rhythmogene Synkope als der entscheidende Risikomarker für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Bei asymptomatischem BrS bleibt die Risikostratifizierung auch nach Jahren intensiver klinischer Forschung eine Herausforderung. Allgemeine Empfehlungen zur Senkung des Risikos beim BrS umfassen das Vermeiden von Medikamenten/Wirkstoffen, die Brugada typische EKG-Veränderungen induzieren und/oder verstärken, einschließlich der Behandlung von Fieber mit fiebersenkenden Medikamenten (42).

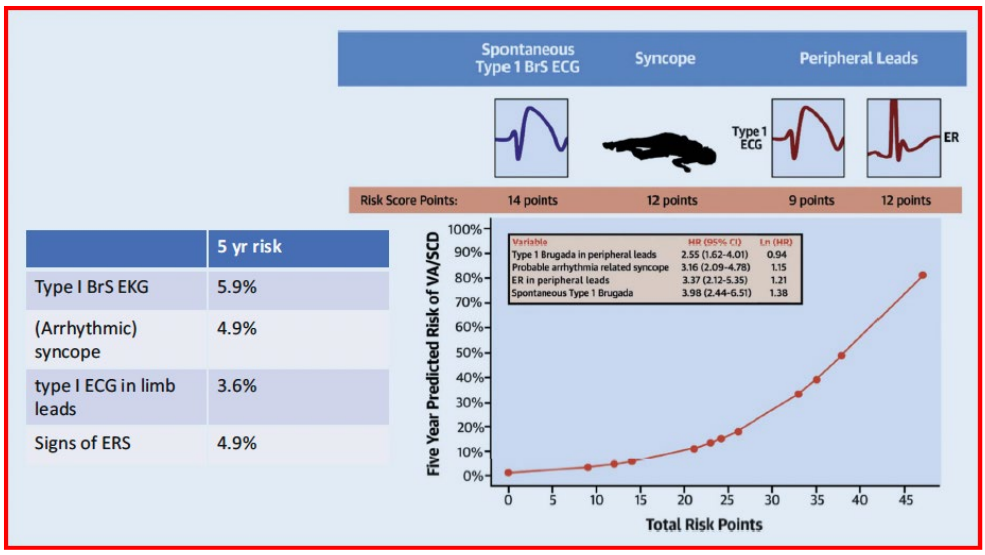


Abb. 20: Geschätzte 5 Jahres VT/SCD-Raten in Abhängigkeit von 4 Parametern. Eckardt L et al., Herzschrittmacher Elektrophysiol. 2023; Dec 12. doi: 10.1007/s00399-023-00983-y. (42)

Bemerkenswert, dass bei der Analyse von Risikomarkern immer wieder EKG-Zeichen einer frühen Repolarisation bedeutsam sind (43) (Abb. 20).

Die Risikostratifikation bei asymptomatischem BrS-EKG stellt eine besondere Herausforderung dar. Aktuell wurden Langzeitdaten von 1.149 Brugada-Patienten aus zwei italienischen Zentren publiziert (43). Bei 539 Patienten (433

Männer (80 %), mittleres Alter 46 ± 13 Jahre) mit spontanem Typ-I-EKG in Ruhe (87 %) oder einem 12-Kanal-Holter (13 %) wurde eine elektrophysiologische Untersuchung vorgeschlagen. Patienten mit lediglich Medikamenten induziertem Typ-I-BrS-EKG (n = 420, 70 % Männer, mittleres Alter 44 ± 14 Jahre) erhielten multiple EKG- und Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, um ein spontanes Typ-I-EKG zu detektieren. Rhythmogene Ereignisse wurden definiert als plötzlicher Herztod oder dokumentierte VT/VF. Das mediane Follow-up betrug 6 Jahre. 17 (1,5 %) Ereignisse traten in der gesamten Population auf, das entsprach einer jährlichen Ereignisrate von (lediglich) 0,2 %. Bei Patienten mit spontanem Typ-I-EKG war die Ereignisrate mit 16 von 539 (0,4 % pro *Jahr*) deutlich höher als bei Patienten mit lediglich medikamenteninduzierten Brugada-EKG (0,03 % pro Jahr, P < 0,001). Eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgte bei 339 (63 %) der Patienten mit spontanem Typ-I-EKG. Patienten mit spontanem Typ-I-EKG und positiver elektrophysiologischer Untersuchung hatten signifikant höhere Ereignisraten als Patienten mit negativem elektrophysiologischem Befund (7 von 103 (0,7 % pro Jahr) gegenüber 4 von 236 (0,2 % pro Jahr), P = 0,025), wenngleich die Ereignisraten in beiden Gruppen sehr niedrig waren.

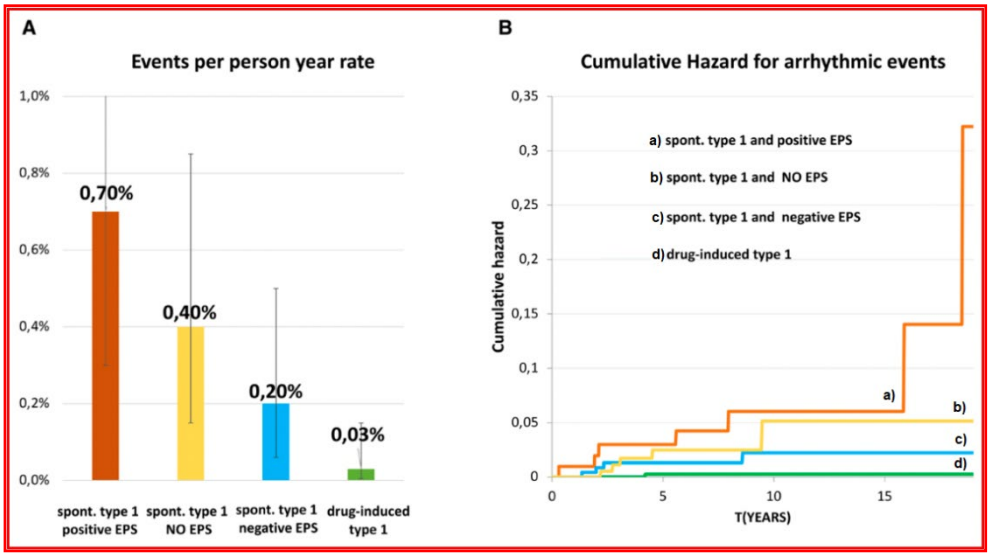


Abb. 21: Ereignisraten und kumulative Hazard Rates für Rhythmusereignisse bei asymptomatischem Brugada-Syndrom. Gaita et al., Circulation. 2023;148:1543-1555. **(44)**

Kommentar: Zusammenfassend bestätigten die aktuellen italienischen Daten die geringen Ereignisraten bei asymptomatischen Patienten mit einem Brugada-EKG. Das Vorhandensein eines spontanen Typ-I-EKG, möglicherweise in Kombination mit einer elektrophysiologischen Untersuchung, scheint eine Subgruppe mit etwas erhöhtem Risiko zu identifizieren. Bei symptomatischen Patienten mit lediglich medikamenteninduzierten Brugada-EKG haben ein sehr geringes Arrhythmie Risiko. Ob wiederholte EKG-Aufzeichnungen für die Patientin hilfreich sind, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen.

6.5.3 Langes QT-Syndrom: Mapping und Ablation

Vor einigen Jahren wurden erstmals Ablationsdaten zu Patienten mit Ionenkanalerkrankungen veröffentlicht. Mittlerweile stellt die Katheterablation bei einer Auswahl von Patienten mit einem Brugada-Syndrom eine im Einzelfall zumindest ergänzende Therapieoption dar. Nun wurden erstmals auch Patienten mit einem angeborenen langen QT-Syndrom detailliert gemappt und mittels Katheterablation behandelt **(45)**. Eine Beobachtungsstudie schloss 11 konsekutive LQTS-Patienten mit häufigen ICD-Ereignissen ein. Es erfolgte ein endo- und epikardiales Mapping und abnorme elektrische Aktivität wurde mittels RF-Ablation behandelt.

Vor der Katheterablation führte Kammerflimmern zu einem Median von 4 ICD-Schocks bei 11 Patienten. Die durchschnittliche QTc betrug vor Ablation 500 ± 30 ms. Endo- und epikardiale biventrikuläre Maps zeigten abnormale fragmentierte low-voltage Areale und prolongierte Elektrogramme im rechtsventrikulären Epikard. Dies erstreckte sich über eine Fläche von 15,7 ± 3 cm^2. Eine Katheterablation dieser abnormalen epikardialen Areale führte zu einer vollständigen Unterdrückung lebensbedrohlicher Arrhythmien während eines medianen Follow-up von 12 Monaten. Zusätzlich erfolgt eine Kürzung der QT_c nach Ablation auf 460 ± 24 ms (P = 0,004).

Kommentar: Neben dem Brugada-Syndrom scheint es jetzt auch für das Lange-QT-Syndrom zumindest für einzelne Patienten einen interventionellen Therapieansatz mittels Katheterablation zu geben. Bemerkenswerterweise konnten für beide Ionenkanalerkrankungen abnorme elektrophysiologische Areale im rechtsventrikulären Epikard lokalisiert und dort abladiert werden. Eine Normalisierung eines Brugada-EKGs wurde hierbei bereits vor einigen Jahren beschrieben, jetzt zeigt sich erstmals, dass auch eine Verkürzung der QT-Zeit möglich erscheint **(45)**.

6.5.4 CPVT: Betablocker und/oder Flecainid

Neben dem Brugada-Syndrom und dem Langen QT-Syndrom stellen katecholaminerge polymorphe Kammertachykardien (CPVT) eine bedeutsame Ionenkanalerkrankung dar. Der Stellenwert der Defibrillatortherapie in der Sekundärprophylaxe bei Kanalerkrankungen ist im Wesentlichen unumstritten; in den internationalen Empfehlungen findet sich eine Klasse-I-Empfehlung. Wiederholt ist der Nutzen der ICD-Therapie aber gerade bei katecholaminerger polymorpher Kammertachykardie (CPVT) infrage gestellt worden, da ICD-Schocks teilweise inadäquat auftreten und wiederum rezidivierende VT triggern können. Dies ist auf adrenerge Trigger der VT bei einer CPVT zurückzuführen. Aus diesem Grund liegen bislang relativ wenige Daten zur Risiko-Nutzen-Abwägung einer ICD-Therapie bei CPVT vor.

CPVT sind klassischerweise durch belastungsabhängige polymorphe Kammertachykardien charakterisiert. Dabei zeigen aktuell Befunde, dass die Reproduzierbarkeit dieser VT bei wiederholten Belastungs-EKGs allenfalls moderat ist, sodass gerade in der Diagnostik eine CPVT wiederholte Belastungs-EKG sinnvoll sind (46). Vergleicht man unterschiedliche Betablocker bei CPVT, so zeigt eine kürzlich veröffentlichte internationale Registerarbeit die Überlegenheit von nicht-selektiven Betablocker, wie Nadolol oder Propranolol, gegenüber Beta-1-selektiven Betablockern, wie Atenolol, Metoprolol oder Bisoprolol (47). Insgesamt wurden in dieser Registerarbeit 329 Patienten mit

CPVT eingeschlossen. Das mediane Follow-up betrug nahezu 7 Jahre. Der primäre Endpunkt (plötzlicher Herztod oder Herzstillstand bzw. adäquater ICD-Schock oder Synkope) trat im Verlauf bei fast einem 1/3 der Patienten auf. Reduzierte man den primären Endpunkt um die Synkopen Ereignisse so erlitten 23 % der Patienten einen Endpunkt.

Kommentar: Zusammenfassend sollten bei symptomatischen CPVT-Patienten nicht-selektive Betablocker bevorzugt werden. Dies unterstreicht die Leitlinien-Empfehlung zur primären Verwendung von Nadolol oder Propranolol, falls Nadolol nicht verfügbar ist, als bevorzugte Betablocker-Therapie bei CPVT.

Dies deckt sich mit aktuellen italienischen Daten (48). Lebensbedrohliche Rhythmusereignisse und eine Synkope vor der Diagnose sowie spezifische genetische Befunde („C-terminal domain"-Varianten) scheinen mit einem erhöhten Risiko für ein Versagen einer Betablocker-Therapie assoziiert zu sein.

Kommt es trotz Betablocker-Therapie zu weiteren Rhythmusereignissen, wird vielfach Flecainid ergänzend empfohlen. Kürzlich wurde eine Gruppe von 247 CPVT-Patienten (medianes Alter bei Flecainid-Beginn 18 Jahre, mediane Flecainid-Dosis 2,2 mg/kg/Tag) zusammenfassend berichtet (49). Bei Einschluss hatten alle Patienten einen Betablocker, 17 (28 %) hatten eine ICD und 21 (9 %) hatten bereits eine linkskardiale sympathische Denervierung erfahren. Während eines medianen Follow-up von 2 Jahren vor Flecainid hatten 41 Patienten (17 %) 58 Rhythmus Ereignisse (jährliche Ereignisrate von 5,6 %). Während eines medianen Follow-up unter Flecainid von 2,9 Jahren hatten 23 Patienten (9 %) 38 Arrhythmieereignisse (jährliche Ereignisrate von 4 %). Es fanden sich signifikant wenige Ereignisse nach Beginn von Flecainid, insbesondere bei Patienten mit mehr als einem Rhythmusereignis unter Betablocker-Therapie führte Flecainid zu signifikant weniger Arrhythmie.

Kommentar: Zusammenfassend führt die Flecainid-Gabe additiv zum Betablocker bei Patienten mit CPVT zu einer geringeren Inzidenz von Arrhythmien bei symptomatischen Patienten und insbesondere bei Patienten mit Arrhythmien unter einer bereits zuvor bestehenden Betablocker-Therapie.

6.6 Literatur

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Riva M de, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2022; 43:3997-4126

2. Eckardt L, Könemann H, Bosch R, et al. Kommentar zu den ESC-Leitlinien 2022 „Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes“. Die Kardiologie 2023; 17: 27-38

3. Könnemann H, Ellermann C, Zeppenfeld K, et al. Management of Ventricular arrhythmias worldwide: Comparison of the latest ESC, AHA/ACC/HRS guidelines. J Am Coll Cardiol EP 2023; 9:715-728

4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023; 44:3503-3626

5. Korthals D, Eckardt L. The new ESC guideline for the management of cardiomyopathies: key messages for cardiac electrophysiologists. Herzschrittmacher Electrophysiol 2023; 34:311-323

6. Markewitz A, Nowak B, Fröhlig G, et al. Jahresbericht 2020 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 1: Herzschrittmacher. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2022; 33:414-431.

7. Younis A, Goldberger JJ, Kutyifa V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. European Heart Journal 2021;42:1676-1684.

8. Willy K, Köbe J, Reinke F, et al. Usefulness of the MADIT-ICD Benefit Score in a Large Mixed Patient Cohort of Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. J Pers Med 2022; 12: 1240

9. Dauw J, MArtens P, Nijst P, et al. The MADIT-ICD benefit score helps to select ICD candidates in CRT. Europace 2022;24:1276-1283.

10. Thomsen AF, Jons C, Jabbari R, et al. Long-term risk of new-onset arrhythmia in ST-segment elevation myocardial infarction according to revascularization. Europace 2023:25:931-939.

11. Ge Y, Antiochos P, Seno a, et al. Diagnostic impact and prognostic value of cardiac MRI in patients with ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol Img 2023;16:1536-1549.

12. Di Marco A, Brown P, Mateus G, et al. Late gadolinium enhancement and the risk of ventricular arrhythmias and sudden death in NYHA class I patients with non-ischemic cardiomyopathy. Eur J of Heart Failure 2023;25:740-750.

13. Pontone G, Guaricci AI, Fusini L, et al. Cardiac MAgnetic Resonance for Prophylactic ICD Therapy in Ischemic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Img 2023; 16:1387-1400

14. Dinov B, Darma A, Nedios S, et al. Management of patients with electrical storm: an educational review. Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care 2023;12:69-73

15. Diamond A, Goldenberg I, Younis A, et al. Effect of Carvedilol vs Metoprolol on Atrial and Ventricular Arrhythmias Among ICD Recipients. J Am Coll Cardiol EP 2023;9:2122-2131

16. Gold MR, El-Chami MF, Burke MC, et al. Postapproval Study of a Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator System. J Am Coll Cardiol 2023;82:383-397.

17. Wang W, Gasperetti A, Sears SF, et al. Subcutaneous and transvenous defibrillators in ARVC. J Am Coll Cardiol EP 2023;9:394-404.

18. Baldi E, Conte G, Zeppenfeld K, et al. Contemporary management of ventricular electrical storm in Europe: results of a European Heart Rhythm Association survey. Europace 2023;25:1277-1283

19. Ninni A, Layec J, Brigadeau F, et al. Incidence and predictors of mortality after an electrical storm in the ICU. Eur Heart Journal: Acute Cardiovasc Care 2022;11:431-439.

20. Eckardt L, Doldi F, Anwar O, et al. Major on-hospital complications after catheter ablation of cardiac arrhythmias: individual case analysis of 43031 procedures. Europace 2023; 26, im Druck

21. Incognito C, Martens P, Hedley J, et al. Predictors and outcome of electrical storm -induced cardiogenic shock. Eur Heart Journal: Acute Cardiovasc Care 2022;11:906-915

22. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Cardiac sympathetic denervation in the prevention of genetically mediated life-threatening ventricular arrhythmias. Eur Heart J 2022; 43:2096-2102

23. König S, Schröter T, Borger MA, et al. Outcomes following cardiac sympathetic denervation in patients with structural heart disease and refractory ventricular arrhythmia. Europace 2022; 24:1800-1808

24. Ahmed A, Charate R, Bawa D, et al. Bilateral cardiac sympathetic denervation for refractory multifocal premature ventricular contractions in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol EP 2023; im Druck.

25. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, et al. Arrhythmigenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2022; 8:533-553

26. Cadrin-Tourigny J, Bosman L, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in ARVC. Eur Heart J 2022; 43:e1-e9.

27. Gasperetti A, Carrick RT, Costa S, et al. Programmed Venrticular Stimulation as an Additional Primary Prevention Risk Stratification Tool in ARVC: A Multinational Study. Circulation 2022; 146:1434-1443.

28. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, et al. Importance of genotype for risk stratification in ARVC using the 2019 ARVC risk calculator. Eur Heart J 2022; 43:3053-3067.

29. Agbaedeng T, Roberst KA, Colley L, et al. Incidence and predictors of sudden cardiac death an ARVC: a pooled analysis. Europace 2022; 24:1665-1674

30. Lehtonen J, Uusitalol V, Pöyhönen P, et al. Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis. Eur Heart J 2023; 44:1495-1510

31. Ekström K, Lehtonen J, Nordenswan HK, et al., Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. European Heart Journal 2019; 40:3121-3128.

32. Nordenswan HK, Pöyhönen P, Lehtonen J, et al. Incidence of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias in clinically manifest cardiac sarcoidosis with an without current indications for an implantable cardioverter defibrillator. Circulation 2022; 146:964-975

33. Nabeta T, Kitai T, Naruse Y, et al. Risk stratification of patients with cardiac sarcoidosis: the ILLUMINATE-CS registry. Eur Heart J 2022;43:3450-3460.

34. Siontis KC, Santangeli P, Muser D, et al., Outcomes Associated with Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Cardiac Sarcoidosis. JAMA Cardiol 2022: 7:175-183.

35. Sabbag A, Essayagh, Barrera JDR, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmogenic mitral annular disjunction complex. Europace 2022; 24:1981-2003.

36. Essayagh B, Sabbag A, El-Am E, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction: pathophysiology, risk stratification, and management. Eur Heart J 2023; 44:3121-3135

37. Miller MA, Devesa A, Robson PM, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse with only mild or moderate mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol EP 2023;9:1709-1716

38. Alqarawi W, Tadros R, Roberts JD, et al. The prevalence and characteristics of arrhythmic mitral valve prolapse in patients with unexplained cardiac arrest. J Am Coll Cardiol EP 2023

39. Aabel EW, Chivulescu M, Lie ÖH, et al. Ventricular arrhythmias in arrhythmic mitral valve syndrome - a prospective continuous long-term cardiac monitoring study. Europace 2023;25:506-516.

40. Chakrabatti AK, Deshmukh A, Liang JJ, et al. Mitral annular substrate and ventricular arrhthmias in arrhythmogenic mitral valve prolapse with mitral annular disjunction. J Am Coll Cardiol EP 2023;9:1265-1275.

41. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. JAMA Cardiology 2022;7:966-974

42. Eckardt L, Veltmann C. More than 30 years of Brugada syndrome: a critical appraisal of achievements and open issues. Herzschrittmacher Elektrophysiol 2023; 2023 Dec 12. doi: 10.1007/s00399-023-00983-y.

43. Rath B, Willy K, Ellerman C, et al. Outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation and correlation with ECG markers of early repolarization. Clin Res Cardiol 2023;112:1748-1753.

44. Gaita F, Cerrato N, Giustetto C, et al., et al. Asymptomatic patirentds with Brugada Syndrome ECG pattern: Long-term prognosis from a large prospective study. Circulation 2023;148:1543-1555

45. Pappone C, Ciconte G, Anastasia L, et al., Right ventricular epicardial arrhythmogenic substrate in long-QT syndrome patients at risk of sudden death. Europace 2023;25:948-955

46. Peltenburg PJ, Pultoo SNJ, Tobert KE, et al. Repeatability of ventricular arrhythmia characteristics on the exercise test in RYR2-mediated CPVT. Europace 2023;25:619-626.

47. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, et al. An international multicenter cohort study on ß-blockers for the treatment of symptomatic children with CPVT. Circulation 2022;145:333-344

48. Mazzanti A, Kukavica D, Trancuccio A, et al. Outcomes of patients with CPVT treated with ß-blockers JAMA Cardiology 2022;7:504-512

49. Bergeman A, Lieve KVV, Kallas D, et al. Flecainide is associated with a lower incidence of arrhythmic events in a large cohort of patients with CPVT. Circulation 2023;148: 2029-2037

7 KHK: AKUTES KORONARSYNDROM UND REVASKULARISATION

7.1 Akutes Koronarsyndrom
7.1.1 Diagnostik
7.1.2 Invasives Management
7.1.3 Revaskularisation
7.1.4 Kardiogener Schock/Out-of-hospital cardiac arrest
7.1.5 Herzinsuffizienz und ACS

7.2 Chronisches Koronarsyndrom
7.2.1 Intravaskuläre Bildgebung
7.2.2 Koronarphysiologie
7.2.3 Medikamentöse Therapie versus Revaskularisation
7.2.4 Operative versus interventionelle Revaskularisation
7.2.5 Aspekte der interventionellen Versorgung

7.3 Antithrombotische Therapie

7.4 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

- Medizinischer Berater für JenaValve und Medtronic.
- Wissenschaftliche Grants von Boston Scientific und Edwards Lifesciences.
- Honorare für wissenschaftliche Vorträge von Amgen, Edwards Lifesciences, Boston Scientific, Abbott, JenaValve, Medtronic.

7.1 Akutes Koronarsyndrom

Erstmals wurden 2023 ESC-Leitlinien zum Thema Akutes Koronarsyndrom publiziert, die das ganze Spektrum von Instabiler Angina pectoris bis zum ST-Streckenhebungsinfarkt abdecken (1). In diesem Kapitel werden die Neuerungen sowie die darüberhinausgehende aktuelle Evidenz dargelegt.

7.1.1 Diagnostik

Die ESC-Leitlinie empfiehlt eine initiale Evaluation des Patienten nach dem Algorithmus A-C-S

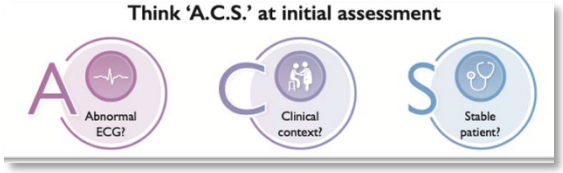


Abb. 1: ACS-Algorithmus. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Hierbei wird das EKG als wichtigstes diagnostisches Kriterium herausgestellt, das innerhalb von 10 Minuten durchgeführt werden sollte. Weiterhin sollte beim Erstkontakt der klinische Kontext sowie der hämodynamische Zustand des Patienten beurteilt werden. Erstmals präsentiert die Leitlinie mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der klinischen Präsentation. Wichtig ist hier, dass unabhängig vom Geschlecht 80 % der Patienten als Hauptsymptom Angina pectoris aufweisen.

Ziel ist es zunächst eine Arbeitsdiagnose zu generieren und diese konsekutive durch die Durchführung verschiedener Test in eine finale Diagnose zu überführen.

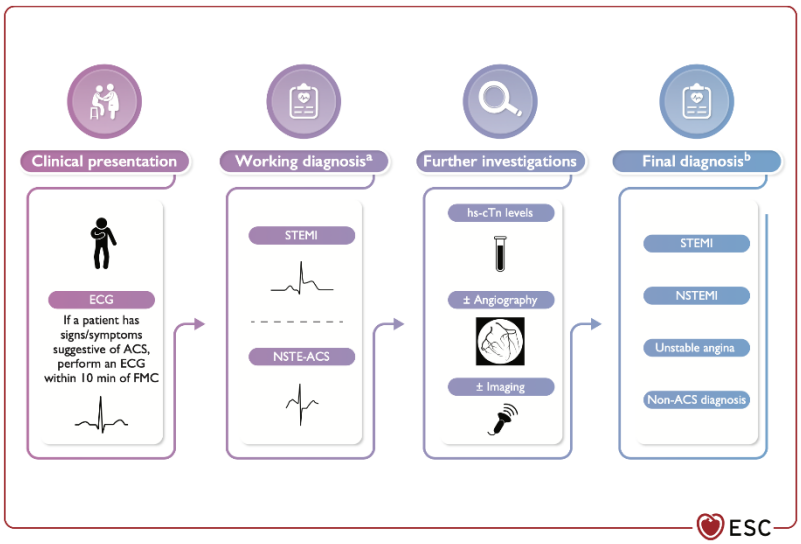


Abb. 2: ACS-Work-Flow. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Führt das EKG nicht zur definitiven Diagnose (STEMI) werden folgende Untersuchungen empfohlen: Troponin-Bestimmung, Bildgebung (v. a. TTE) und ggf. Angiographie.

Die Troponin-Bestimmung wird zum Zeitpunkt 0 und 1 h empfohlen. Je nach Wert kann ein ACS frühzeitig ausgeschlossen oder bestätigt werden. Für die praktische Anwendung ist es wichtig den im jeweiligen Setting verwendeten Test und dessen Grenzwerte zu kennen.

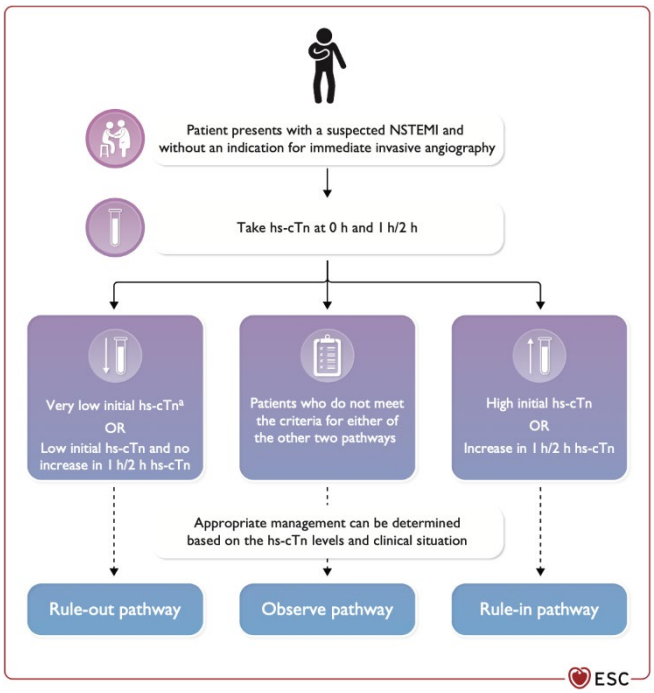


Abb. 3: ACS-Diagnose-Schema. Byrne RA et al. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Eine weitere aktuelle Arbeit konnte bei 48.191 Patienten zeigen, dass eine einmalige Messung von hoch-sensitivem Troponin bei Patienten, die sich innerhalb von 3 Stunden nach Beginn der Symptomatik vorstellen, ausreichend ist, um einen Myokardinfarkt auszuschließen (2). Wichtig hierbei ist es allerdings zu beachten, dass als Cut-off Wert die Nachweisgrenze verwendet werden muss und nicht der Wert der 99igsten-Perzentile.

Eine randomisierte Studie bei 863 Patienten mit Verdacht auf NSTEMI konnte sogar zeigen, dass eine einzige POC-Messung von hoch-sensitivem Troponin im Rettungswagen genauso sicher ist, einen akuten Myokardinfarkt auszuschließen wie die Bestimmung in der Notaufnahme. Der Endpunkt MACE nach 30 Tagen war nicht unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (3,9 % vs. 3,7 %; P = 0,89), die Kosten aber erheblich geringer. (3)

Bei Patienten mit der Diagnose instabiler Angina pectoris ist zur weiteren Abklärung die Durchführung eines nicht-invasiven Ischämie-Diagnostik oder Angio-CT zu empfehlen (Klasse IIa A). Eine frühzeitige Angio-CT Untersuchung sollte entsprechend der BEACON und der RAPID CTC-Studie nicht durchgeführt werden. (Klasse III, B) (4−6).

Kommentar: Für die Diagnose des ACS sollte zunächst eine Arbeitshypothese formuliert werden. Durch verschiedene diagnostisch Tests (EKG, TTE, Troponin-Bestimmung) sollte dann eine finale Diagnose gestellt werden. Das hochsensitive Troponin ist ***der*** Biomarker im Akuten Koronarsyndrom zur Diagnose des NSTEMI. Ein einmaliger Wert unterhalb der Nachweisgrenze kann einen NSTEMI sicher ausschließen.

7.1.2 Invasives Management

Bei der Diagnose STEMI hat sich hinsichtlich der Empfehlungen zum invasiven Management keine Neuerung ergeben. Innerhalb von 60 Minuten sollte ab Aufnahme im interventionellen Zentrum die Drahtpassage erfolgt sein. Erfolgt die primäre Aufnahme in einem nicht-interventionellen Zentrum sollte diese Zeit maximal 90 Minuten ab Erstkontakt betragen. Ist eine interventionelle Versorgung innerhalb von 120 Minuten nicht möglich, sollte der Patient innerhalb von 10 Minuten eine intravenöse Lysetherapie erhalten.

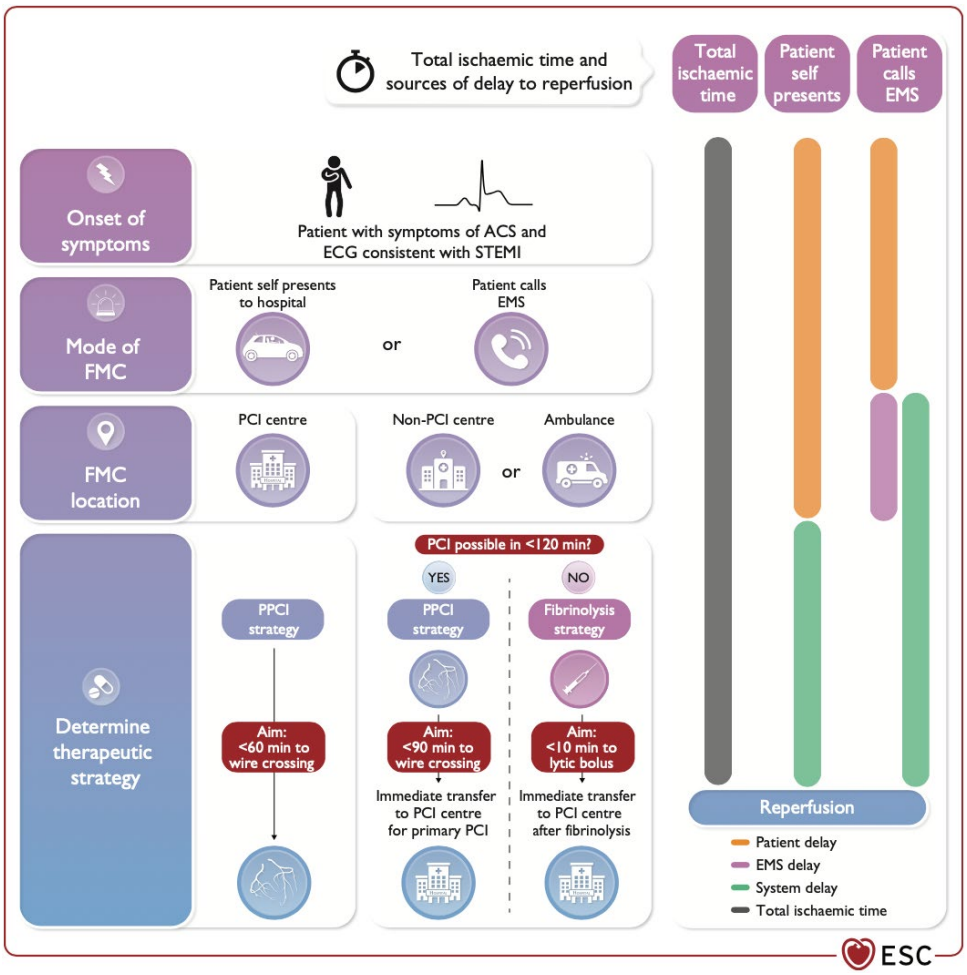


Abb. 4: ACS-Invasives Management. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Kommentar: Bei einem STEMI gilt weiterhin eine schnellstmögliche Revaskularisation zu erreichen. Die Door-to-wire Zeit sollte hierbei bei unter 60 Minuten liegen.

Bei NSTEMI sollte zunächst eine Risikoklassifizierung des Patienten vorgenommen werden − hier werden 3 Kategorien vorgeschlagen: „sehr hohes“ − „hohes“ und „nicht-hohes“ Risiko. Bei Patienten mit sehr hohem Risiko wird eine unverzügliche Koronarangiographie empfohlen, bei Patienten mit hohem Risiko war ein invasives Management innerhalb von 24 Stunden bisher eine Klasse-I-Empfehlung. Aufgrund einer aktuellen Metaanalyse (7), die keinen Unterschied hinsichtlich Mortalität, erneutem Myokardinfarkt, erneute

Revaskularisation und Herzinsuffizienz-bedingte Rehospitalisation bei frühem versus verzögertes invasives Management hatte zeigen können, wurde der Empfehlungsgrad auf Klasse IIa herabgestuft. Es bleibt allerdings anzumerken, dass bei frühzeitigem invasivem Management weniger häufig eine rekurrierende Ischämie auftrat und die Patienten signifikant kürzer in stationärer Behandlung waren. Weiterhin erfolgte auch bei der Gruppe „verzögertes invasives Management“ in den meisten Fällen die invasive Abklärung innerhalb von 24 Stunden.

Bei Patienten, die nicht in die Gruppe der Patienten mit sehr hohem oder hohem Risiko fallen, sollte bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer instabilen Angina pectoris noch in dem Indexaufenthalt eine Invasive Untersuchung erfolgen. Bei den übrigen Patienten wird ein selektives Management mit ggf. vorgeschalteter weiterführende Bildgebung (Angio-CT oder Bild-basiertes Ischämieverfahren) empfohlen.

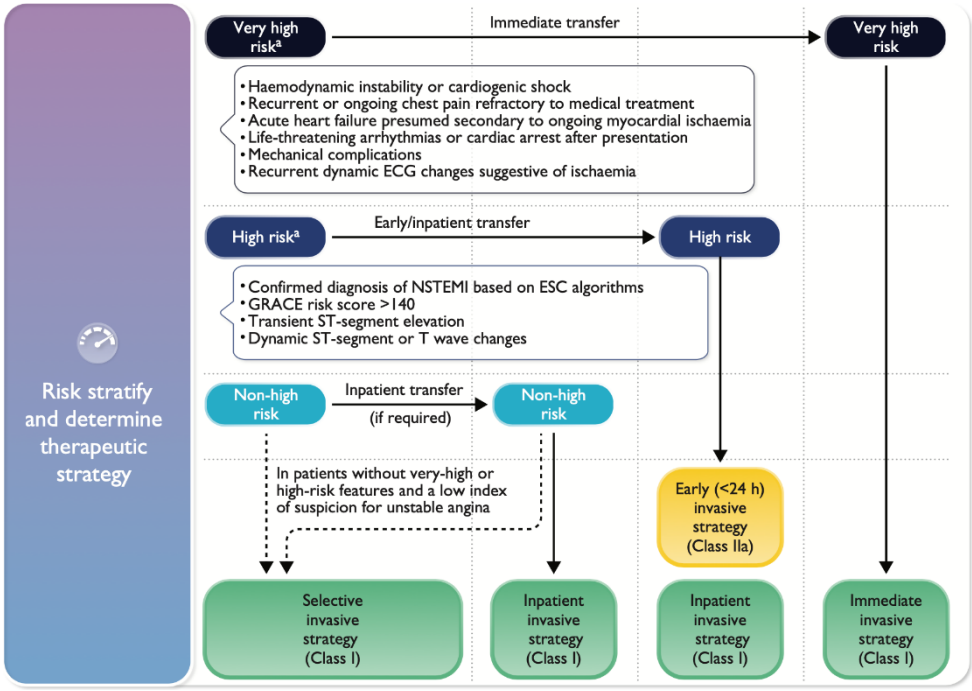


Abb. 5: ACS-Invasives Management-Zeiten. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Ob auch ältere, gebrechliche Patienten von einem invasiven Management profitieren, was bisher nicht durch prospektive Studien geklärt. Eine multizentrische, randomisierte Studie (8) bei Patienten mit NSTEMI und einem Alter > 70 Jahre und einem Frailty-Score von > 4 Punkten konnte keinen Vorteil eines routinemäßigen invasivem Vorgehen gegenüber einem konservativen bzgl des Endpunktes „days alive at home“ beobachten (284 Tage; 95%-CI, 255 to 311; P = 0,12 versus 312 days; 95%-CI, 289 to 335). Das mittlere Alter war 86 Jahre, und der mittlere Frailty Score lag bei 5 Punkten. Hinsichtlich der Gesamtmortalität nach 1 Jahr gab es keinen Unterschied, in 56 % der Fälle war eine nicht-kardiale Ursache der Grund für eine erneute Hospitalisierung. Einschränkend muss man aber sagen, dass aufgrund der COVID-Pandemie die Rekrutierung nach Einschluss von 167 Patienten vorzeitig beendet wurde.

Kommentar: Bei einem NSTEMI sollte der Zeitpunkt des invasiven Managements je nach individueller Risikoklassifizierung festgelegt werden. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und hohem Risikoprofil wird eine invasive Diagnostik innerhalb des Indexaufenthalts empfohlen.

7.1.3 Revaskularisation

Für die Revaskularisation sollte entsprechend der Leitlinien der radiale Zugang zur Vermeidung von Blutungskomplikationen präferiert werden. Die interventionelle Therapie der culprit lesion mit drug-eluting Stents wird mit einer Klasse I-A empfohlen. Nur, wenn eine interventionelle Therapie nicht möglich ist, sollte eine operative Revaskularisation erfolgen (Klasse-IIa-C-Empfehlung). Neu ist der Aspekt beim Vorliegen einer Koronardissektion. Hier sollte eine interventionelle Therapie nur erfolgen, wenn persistierende Beschwerden bei einer myokardialen Ischämie vorliegen, die ein großes Areal des Myokards betrifft. (Klasse-I-C-Empfehlung).

Bei der Revaskularisation wird neu die Anwendung von intravaskulärer Bildgebung empfohlen. Zum einen als Hilfsmittel für die Planung, Durchführung und Optimierung der PCI (Klasse-IIa-Empfehlung) zum anderen zur Identifizierung der culprit lesion bei komplexen Situationen, wie zum Beispiel Mehrgefäßerkrankung oder unklarer intrakoronarem Befund (Klasse-IIb-Empfehlung). Beim letzteren sollte OCT präferiert werden.

Das Ziel der Revaskularisation ist die culprit lesion zu behandeln. Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung sollte bei STEMI wie auch bei NSTEMI eine komplette Revaskularisation angestrebt werden. Bei STEMI Patienten entsprechende der Daten der Complete-Studie innerhalb von 45 Tagen nach dem Indexereignis (Klasse-I-Empfehlung). Bei NSTEMI sollte ebenfalls eine komplette Revaskularisation erfolgen (Klasse-IIa-Empfehlung). Eine Evaluation der non-culprit lesion kann mit einer IIb-Empfehlung bereits während der Indexprozedur erwogen werden. Beim kardiogenen Schock sollte entsprechend der Daten der Culprit-Schock-Studie nur die culprit lesion versorgt werden (Klasse-I-Empfehlung), eine komplette Revaskularisation sollte im Verlauf angestrebt werden (Klasse-IIa-Empfehlung).

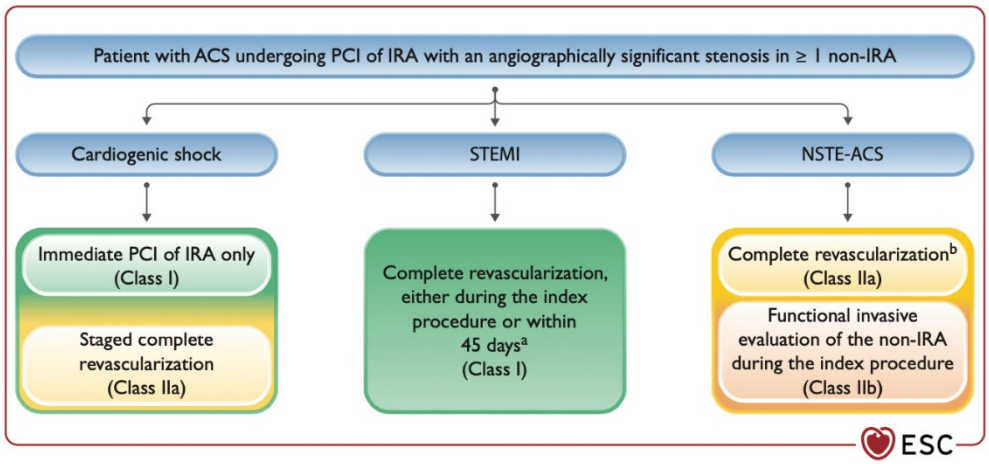


Abb. 6: ACS-Revaskularisation. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Die multizentrische-randomisierte FIRE-Studie (9) untersuchte, ob bei älteren Patienten (> 75 Jahre) mit STEMI oder NSTEMI eine komplette Revaskularisation einen Benefit zeigt. 1.445 Patienten wurden eingeschlossen und auf PCI der culprit-lesion alleine versus komplette Revaskularisation randomisiert. Das mittlere Alter der Patienten war 80 Jahre, 36,5 % waren Frauen. Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisation trat nach einem Jahr signifikant häufiger in der Gruppe auf, die nur eine Behandlung der culprit lesion erfuhr (21 versus 15 %; HR = 0,73; 95%-CI: 0,57−0,93; P = 0,01). Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die MULTISTARS-Studie (10) untersuchte multizentrisch, randomisiert, ob eine sofortige komplette Revaskularisation bei Patienten mit STEMI und Mehrgefäßerkrankung einem zweizeitigen Vorgehen (Intervention der non-culprit lesion nach 19−45 Tagen) hinsichtlich des kombinieren Endpunktes aus Tod, nicht-fatalem Myokardinfarkt, Schlaganfall, ungeplanter erneuter Revaskularisation oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz nach einem Jahr unterlegen ist. 418 Patienten wurden eingeschlossen, das mittlere Alter lag bei 65 Jahren, 80 % waren Männer. Die sofortige komplette Revaskularisierung war dem zweizeitigen Verfahren hinsichtlich des primären Endpunktes nicht unterlegen (8,5 % versus 16,3 %, RR = 0,52; 95 % CI:0,38−0,72; P < 0,001 for noninferiority).

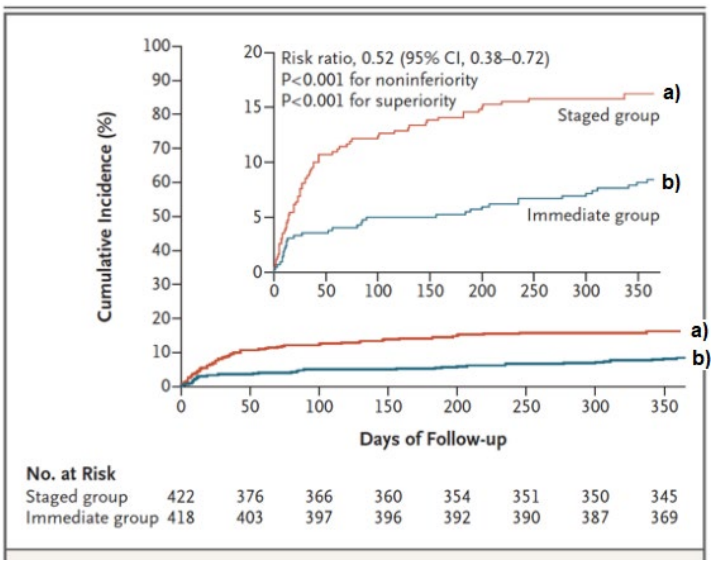


Abb. 7: Revaskularisation-MULTISTARS. Stähli BE et al., N Engl J Med. 2023 Oct 12;389(15):1368-1379. (10)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die BIOVASC-Studie (11). In dieser multizentrischen, randomisierten Studie konnte bei 764 Patienten (mittleres Alter von 66 Jahren, Anteil an männlichen Patienten von 78 %) zeigen, dass nach einem Jahr mehr Patienten, die einer zweizeitigen kompletten Revaskularisation zugeführt worden waren, signifikant häufiger den primären Endpunkt (Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und ungeplanter erneuter Revaskularisation) erreichten (9,4 versus 7,6 %, HR = 0,78, P = 0,0011 for non-inferiority). Dieser wurde insbesondere durch die beiden zuletzt genannten Punkte getrieben.

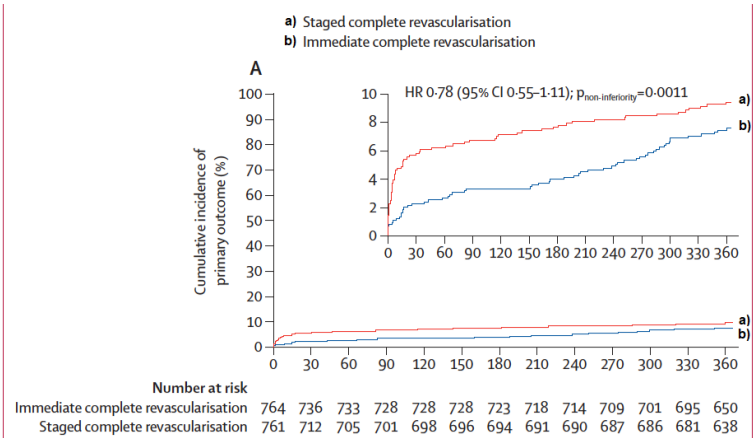


Abb. 8: Revaskularisation-BIOVASC-Studie. Diletti R et al., Lancet. 2023 Apr 8;401(10383):1172-1182. (11)

Kommentar: Im Akuten Koronarsyndrom sollte eine komplette Revaskularisation angestrebt werden.

Beim Vorliegen einer Hauptstammstenose im Akuten Koronarsyndrom gibt es bisher keine klaren Empfehlungen zur Revaskularisation. In einer gepoolten Analyse aus den Studien, NOBLE, SYNTAX, PRECOMBAT und EXCEL konnte nun gezeigt werden, dass sowohl eine interventionelle als auch eine operative Therapie im Heart Team mit dem Patienten diskutiert werden sollte. Bei 4.394 Patienten (mittleres Alter 65 Jahre, 75 % männliche Patienten) zeigte die Analyse (12), dass Patienten mit ACS eine höhere 5-Jahres-Mortalität haben als Patienten im chronischen Koronarsyndrom (HR: 3,40; 95%-CI:1,81−6,37; P < 0,001). Die Revaskularisationsstrategie beeinflusste die Mortalität nach 5 Jahren nicht. In der PCI-Gruppe war die Schlaganfallrate niedriger, in der operativen Gruppe zeigten sich im Verlauf weniger spontane Myokardinfarkte und eine geringere Rate an erneuter Revaskularisation.

7.1.4 Kardiogener Schock/Out-of hospital cardiac arrest

Im kardiogenen Schock und nach überlebtem Herztod sollte bei persistierenden ST-Hebungen primär eine PCI zur Behandlung der culprit lesion erfolgen (Klasse-I-B-Empfehlung) (1). Bei Patienten nach überlebtem Herztod ohne Hinweis auf myokardiale Ischämie und hämodynamischer Stabilität sollte keine routinemäßige Koronarangiographie erfolgen (Klasse-III-A-Empfehlung).

Diese Empfehlung wird auch von den 1-Jahresergebnissen der Tomahawk-Studie unterstützt (13). Bei den 530 eingeschlossenen Patienten zeigte sich nach einem Jahr kein Unterschied in der Gesamtmortalität (60,8 % versus 54,3 %) mit einem Trend zur erhöhten Mortalität bei sofortiger Koronarangiographie (HR: 1,25; 95%-CI: 0,99−1,57; P = 0,05). Hinsichtlich sekundärer Endpunkte gab es auch keine Unterschiede.

Die Versorgung sollte aber in einem Cardiac Arrest Zentrum erfolgen (Klasse-IIa-C-Empfehlung).

Die ECLS-Shock-Studie (14) untersuchte den Effekt des routinemäßigen Einsatzes einer ECMO bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock. In die multizentrische, randomisierte Studie wurden 420 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt (30-Tages-Mortalität) war vergleichbar in beiden Gruppen

(47.8 % in ECLS- vs.49.0 % in Kontroll-Gruppe; RR = 0,98; 95%-CI:0,80−1,19; P = 0,81). Die Rate an Blutungen und vaskulären Komplikationen war signifikant höher in der ECLS-Gruppe (23,4 % vs. 9,6 %; RR = 2,44; 95%-CI:1,50−3,95; 11,0 % vs. 3,8 %, RR = 2,86; 95%-CI:1,31−6,25). Somit ist ein routinemäßiger Einsatz der extrakorporalen Zirkulation bei kardiogenem Schock bedingt durch einen Myokardinfarkt nicht gerechtfertigt.

Kommentar: Bei überlebtem plötzlichem Herztod ohne Hinweis auf kardiale Ischämie sollte keine frühzeitige invasive Diagnostik erfolgen. Ein ***routinemäßiger*** Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock sollte vermieden werden.

7.1.5 Herzinsuffizienz und ACS

Bei chronischer Herzinsuffizienz ist der Benefit von SGLT-2-Inhibitoren klar belegt. Eine retrospektive Studie mit 388.185 Patienten untersuchte nun den Effekt in der frühen Phase nach Akutem Koronarsyndrom und Herzinsuffizienz (15). Der frühe Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren (innerhalb von 14 Tagen) reduzierte signifikant den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Akutem Koronarsyndrom (HR: 0,83, 95%-CI: 0,76–0,91, P < 0,001). Prospektive Studiendaten sind im Jahr 2024 zu erwarten.

7.2 Chronisches Koronarsyndrom

7.2.1 Intravaskuläre Bildgebung

In den ESC-Revaskularisationsleitlinien von 2018 (16) wird die intravaskuläre Bildgebung zur Evaluation einer intermediären Hauptstammstenose empfohlen (Klasse-IIa-B-Empfehlung). Im Rahmen interventionellen Revaskularisation sollte sie bei der Intervention der ungeschützten Hauptstammstenose (Klasse-IIa-B-Empfehlung) sowie in ausgewählten Fällen zur Stentoptimierung angewendet werden (Klasse-IIa-B-Empfehlung). In den ESC-Leitlinien zum ACS wird wie oben beschrieben diese Modalität zur Optimierung der PCI empfohlen.

Die randomisierte, multizentrische ILUMIEN-IV-Studie (17) untersuchte nun die Wertigkeit der optical coherence tomography (OCT) gesteuerten PCI im Vergleich zur Angiograhie-geführten PCI bei Patienten mit Diabetes mellitus oder komplexen Koronarstenosen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 65 Jahren, 78 % waren männlich. Die beiden primären Endpunkte nach 2 Jahren waren minimale Stent-Fläche und Rate an target lesion failure. Die minimale Stent-Fläche war in der OCT-Groupe signifikant größer. Hinsichtlich der Rate an target lesion failure gab es keinen signifikanten Unterschied (7,4 % vs. 8.2 %, HR = 0,90; 95%-CI:0,67−1,19; P = 0,45). Die Rate an Stentthrombosen war höher in der Angiographie-Gruppe (1,4 vs. 0,5 %).

Die multizentrische, randomisierte OCTOBER-Studie (18) konnte bei Patienten mit komplexer Bifurkationsstenose zeigen, dass eine OCT-geführte Intervention einer Angiographie-geführten-PCI hinsichtlich des primären Endpunktes MACE nach 2 Jahren signifikant überlegen ist (10,1 vs. 14,1 %, HR = 0,70; 95%-CI:0,50−0,98; P = 0,035). Das mittlere Alter der 1.200 eingeschlossenen

Patienten lag bei 66 Jahren, 79 % waren männlich, bei 20 % lag eine Mehrgefäßerkrankung vor, über die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen wurden mit einer Zwei-Stent-Strategie behandelt. Hinsichtlich der Einzelkomponenten des primären Endpunktes sowie hinsichtlich des Endpunktes Stentthrombose zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

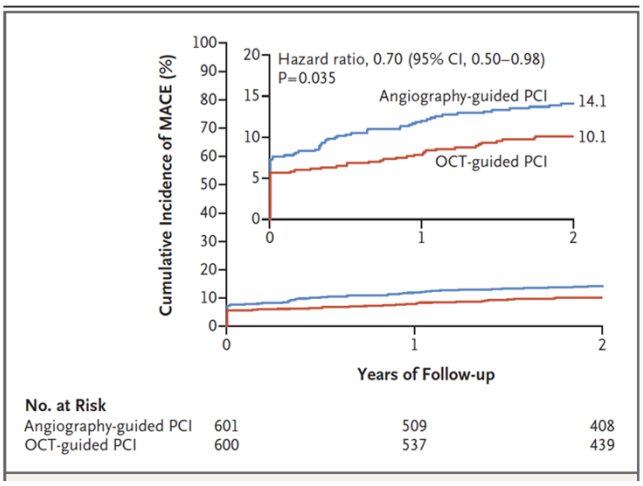


Abb. 9: OCTOBER-Studie. Holm NR et al., N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1477-1487. (18)

In der prospektiv, randomisierten, multizentrischen RENOVATE-COMPLEX-PCI-Studie **(19)** wurden 1.639 Patienten mit komplexer epikardialer Stenose eingeschlossen und 2:1 auf eine durch intravaskuläre Bildgebung gesteuerte PCI versus eine Angiographie-geführte PCI randomisiert. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt ausgelöst durch behandeltes Gefäß und klinisch bedingte Revaskularisation nach 2 Jahren. Als intravaskuläre Bildgebung konnte IVUS oder OCT angewendet werden. In der Gruppe mit intravaskulärer Bildgebung wurde der primäre Endpunkt signifikant seltener beobachtet (7,7 vs. 12,3 % (HR = 0,64; 95%-CI:0,45−0,89; P = 0,008). Die beiden singulären Endpunkte Tod und Myokardinfarkt im Zielgefäß traten ebenfalls signifikant seltener in der Gruppe mit intravaskulärer Bildgebung auf. Die Sicherheitsendpunkte waren nicht unterschiedlich.

Die wachsende Evidenz für den Benefit der intravaskulären Bildgebung mündete in einem Statement-Paper der ACC (20) mit der Empfehlung zur Implementierung der Modalität zur Beurteilung von Plaquelast/Läsionscharakteristik, Planung der Prozedur, und PCI-Optimierung und Ausschluss von Komplikationen.

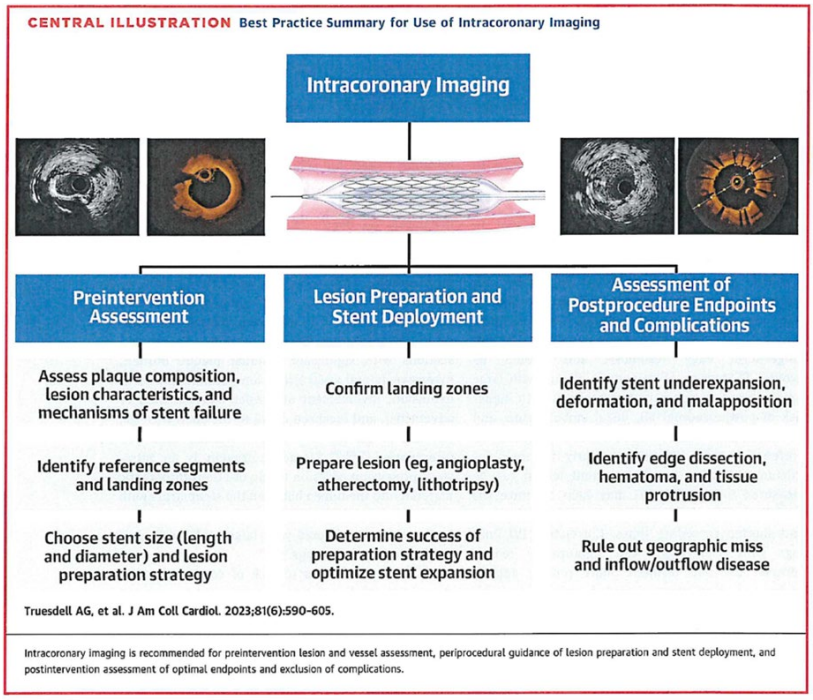


Abb. 10: Intravaskuläre Bildgebung- ACC Statement-Paper. Truesdell AG et al., J Am Coll Cardiol. 2023 Feb 14;81(6):590-605. (20)

Kommentar: Aufgrund der klaren Evidenz für den Benefit der intravaskulären Bildgebung sollte diese insbesondere bei komplexen Koronarinterventionen routinemäßig eingesetzt werden.

7.2.2 Koronarphysiologie

Die Revaskularisation einer intermediären epikardialen Stenose sollte nach Empfehlung der ESC/EACTS-Revaskularisationsleitlinien (16) nur bei einem Nachweis einer relevanten Ischämie durch nicht-invasive Verfahren oder die Anwendung von FFR- oder iFR erfolgen. (Klasse-I-C-Empfehlung). Die beiden randomisierten Studien iFR-Swedeheart (21) und DEFINE-FLAIR (22) hatten bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zeigen können, dass die Messung der iFR einer FFR-Messung hinsichtlich der MACE-Rate nach einem Jahr nicht unterlegen ist.

Eine aktuelle Metaanalyse (23) beider Studien zeigt nun, dass nach 5 Jahren die iFR-geführte Revaskularisation der FFR-geführten hinsichtlich der MACE-Rate (21,5 % vs. 18,6 %, HR = 1,18; 95 %:1,04−1,34) und der Mortalität unterlegen ist (8,3 vs. 5,5 %, HR = 1,34; 95%-CI: 1,08−1,67). Die Rate an ungeplanter erneuter Revaskularisation und Myokardinfarkt war nicht unterschiedlich. Insgesamt wurden in der iFR-Gruppe weniger Revaskularisationen durchgeführt.

Die FLAVOUR-Studie (24) hatte zeigen können, dass hinsichtlich der Evaluierung einer intermediären Stenose die FFR-Messung einer IVUS-Messung nicht unterlegen ist.

Entsprechend einer Subanalyse der FLAVOUR-Studie (25) besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des klinischen Outcomes zwischen Männern und Frauen unabhängig davon, ob man nach koronarphysiologischen

und intravaskulär-bildmorphologischen Kriterien eine Revaskularisation im CCS durchführt. Allerdings war bei Frauen die PCI-Rate signifikant niedriger (40,8 versus 47,9 %, P = 0,008 %) ebenso die Rate an „target vessel failure“ (2,4 vs. 4,5 %, P = 0,03)

Kommentar: Die hämodynamische Evaluation einer intermediären epikardialen Stenose sollte ohne Vorliegen eines Ischämienachweises immer durchgeführt werden. Bei Grenzbefunden der iFR sollte ggf. eine FFR-Messung erfolgen.

7.2.3 Medikamentöse Therapie versus Revaskularisation

Die ISCHEMIA-Studie (26) hatte bei 5.179 Patienten mit chronischem Koronarsyndrom unabhängig von der Behandlung (optimale medikamentöse Therapie versus Revaskularisation) hinsichtlich des Endpunktes kardiovaskulärer Tod und Myokardinfarkt nach 3,2 Jahren keinen Unterschied zeigen können. Allerdings trat in der Gruppe der revaskularisierten Patienten signifikant häufiger eine Verbesserung der pectanginösen Beschwerdesymptomatik auf (27).

Eine aktuelle Analyse zeigte nun, dass Patienten mit einer kompletten Revaskularisation den größten Benefit hinsichtlich der pectanginösen Beschwerdesymptomatik aufweisen (28).

Die Placebo-kontrollierte, randomisierte ORBITA-II-Studie konnte bei 301 Patienten mit stabiler Angina pectoris und niedrig-dosierter oder gar keiner antianginöser Therapie zeigen, dass durch eine PCI die pectanginöse Beschwerdesymptomatik signifikant gesenkt werden kann und der subjektive Gesundheitszustand besser wird (30).

Kommentar: Im Chronischen Koronarsyndrom ist die interventionelle Revaskularisation eine gute Option zur Behandlung der pectanginösen Beschwerdesymptomatik.

7.2.4 Operative versus interventionelle Revaskularisation

Bezüglich der optimalen Revaskularisationsstrategie bei Vorliegen einer Hauptstamm-Stenose gab es in den letzten Jahren immer wieder viel Diskussion. In einem aktuellen Review der ESC und EACTS wurden die bisher verfügbaren Daten nochmals evaluiert (30). Hierbei zeigte sich, dass es hinsichtlich der 5-Jahres-Mortalität sowie der Schlaganfallrate keinen relevanten Unterschied zwischen beiden Revaskularisationsstrategien gibt. Die Rate an spontanen Myokardinfarkten war nach PCI signifikant höher (absolute Differenz: 3,5 %), ebenso die Rate an erneuter Revaskularisation (absolute Differenz: 7,6 %).

Aus diesen Daten wurde folgende Empfehlung abgeleitet:

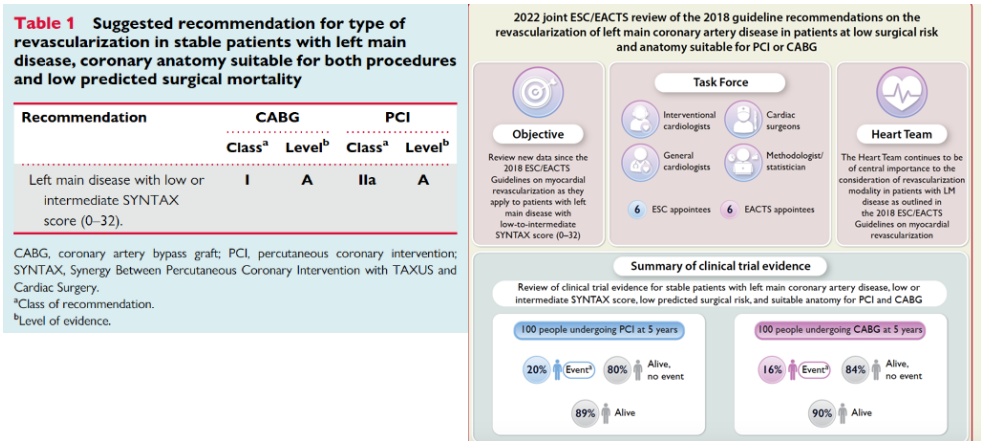


Table 1 Suggested recommendation for type of revascularization in stable patients with left main disease, coronary anatomy suitable for both procedures and low predicted surgical mortality

Recommendation	CABG		PCI	
	Class[a]	Level[b]	Class[a]	Level[b]
Left main disease with low or intermediate SYNTAX score (0–32).	I	A	IIa	A

CABG, coronary artery bypass graft; PCI, percutaneous coronary intervention; SYNTAX, Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

Abb. 11: ESC/EACTS-Empfehlung zur Behandlung der Hauptstammstenose. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Nov 1;44(41):4310-4320. (30)

Eine aktuelle Analyse aus dem Swedeheart-Register (31) zeigte eine signifikant niedrigere Mortalitäts- sowie MACCE-Rate nach operativer Revaskularisation im Vergleich zur interventionellen Therapie. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Patienten mit PCI im Schnitt 3 Jahre älter waren und mehr Komorbiditäten aufwiesen.

Zur optimalen Therapieentscheidung ist die individuelle Diskussion mit Beurteilung der Risikofaktoren im Heart Team unerlässlich.

Ein wichtiger Aspekt insbesondere in Bezug auf das Outcome bei der interventionellen Versorgung der Hauptstammstenose ist die komplette Revaskularisation. Eine aktuelle monozentrische Studie (32) an 1.100 Patienten konnte zeigen, dass Patienten mit einer residuellen Ischämie – gemessen mit quantitativer Flow Ratio- eine signifikant höhere 3-Jahres-Mortalität haben (5,4 % vs. 1,3 %; HR = 3,20; 95%-CI:1,16–8,80).

Kommentar: Beim Vorliegen einer Hauptstammstenose sollte die Entscheidung zur Revaskularisation im Heart Team getroffen werden.

7.2.5 Aspekte der interventionellen Versorgung

Die optimale Stent-Strategie bei Bifurkationsstenose ist nicht klar definiert. Die multizentrische randomisierte EBC-TWO-Studie (33) konnte nach 5 Jahren Follow-Up zeigen, dass ein routinemäßiges Culotte-Stenting einem Provisional Stenting hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation des Zielgefäßes keinen Benefit zeigt (23,7 vs.18,4 % HR = 0,75, 95%-CI:0,41−1,38).

Die optimale Interventionsstrategie für die Behandlung einer In-Stent-Restenose ist weiterhin unklar. In der ISAR-DESIRE-III-Studie (34) konnte nun gezeigt werden, dass nach 10 Jahren der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Zielgefäß-Revaskularisation, -Myokardinfarkt und -Thrombose am häufigsten auftrat, wenn nur eine Ballondilatation erfolgte (72 %) vs. 55,9 % nach Behandlung mit drug-coated Ballon versus 62,4 % nach Behandlung mit drug-eluting Stent (P < 0,001). Hinsichtlich der zuletzt genannten Strategien zeigt sich kein Unterschied.

Die Zahl der perkutanen Koronarinterventionen bei schwer kalzifizierten Läsionen hat in den letzten 10 Jahren extrem zugenommen, insbesondere durch die Zunahme von behandelten Patienten über 70 Jahre. Kalzifizierte Plaques können zu technischen Herausforderungen bei der Durchführung der PCI u. a. erschwerte Material-Passage und Stent-Unterexpansion sowie schweren Komplikationen wie Koronarperforation führen.

Ein aktuelles EAPCI-Statement Paper (35) gibt praktische Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie kalzifizierter Läsionen.

Da die Angiographie kalzifizierte Läsionen nur unzureichend detektiert, ist eine weiterführende Diagnostik mit intravaskulärer Bildgebung (IVUS oder OCT) empfohlen. Je nach Befund sollte ein Scoring für die Läsion vorgenommen werden. Und je nach Befund eine entsprechende spezielle Calcium-modifizierende Therapie durchgeführt werden. Bei schwerer Kalzifizierung sind zur Läsionspräparation folgende Verfahren zu präferieren: Rotablation, orbitale Atherektomie und Lithotripsie. Bei nicht passierbaren Stenosen ist die Laser-Angioplastie noch eine Option. Bei geringerer Kalklast ist primär die Dilatation mit Non-Compliant, Cutting-/Scoring- oder Hochdruck-Ballons empfohlen.

Die intravaskuläre Bildgebung sollte auch zur Visualisierung der effektiven Calcium-Fraktur sowie zur Evaluation der Stentapposition/-expansion und zum Erkennen von Komplikationen (z. B. edge dissection) eingesetzt werden.

Eine prä-interventionelle Bildgebung mit koronarer CT-Untersuchung kann die Planung und Behandlung dieser komplexen Läsionen weiter verbessern.

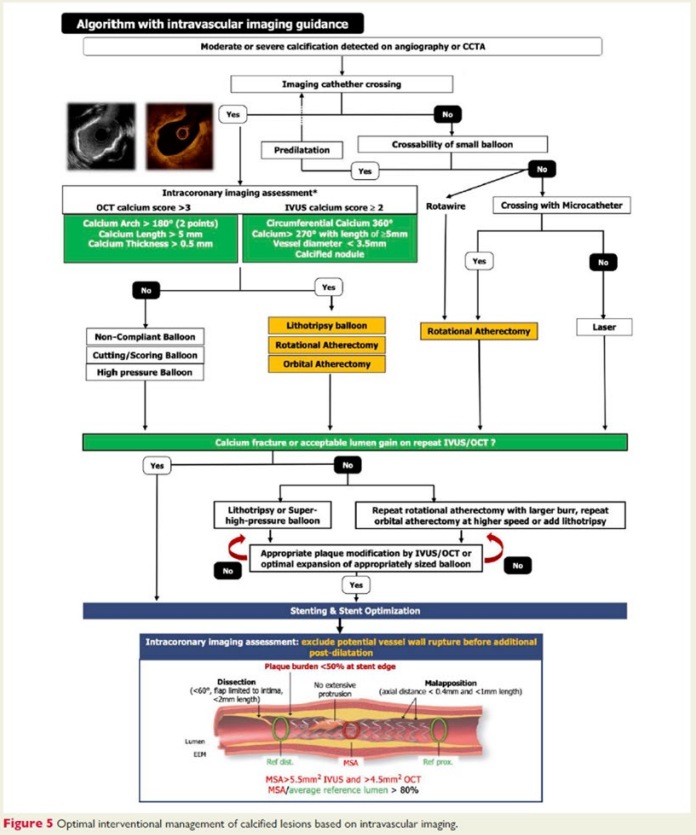


Abb. 12: EAPCI-Empfehlung zur Behandlung kalzifizierter Läsionen. Barbato E et al., Eur Heart J. 2023 Nov 1;44(41):4340-4356. (35)

Kommentar: Bei Bifurkationsstenosen sollte möglichst eine provisional Stent-Technik zum Einsatz kommen. Kalzifizierte Läsionen sollten geleitet durch intravaskuläre Bildgebung mit entsprechenden Kalk-modifizierenden Tools behandelt werden.

7.3 Antithrombotische Therapie

In den aktuellen ESC-ACS-Leitlinien (1) wird als Antikoagulation im ACS im STEMI primär unfraktioniertes Heparin empfohlen (Klasse-I-Empfehlung), mit einer Klasse-IIa-Empfehlung kann auch Enoxaparin oder Bivalirudin eingesetzt werden. Im NSTEMI wird ebenfalls unfraktioniertes Heparin (Klasse-I-Empfehlung) oder Enoxaparin empfohlen, wenn innerhalb von 24 Stunden eine Koronarangiographie geplant ist. Wird die Koronarangiographie verzögert erst nach 24 Stunden durchgeführt ist die Gabe von Fondaparinux bis zur Koronarangiographie mit einer Klasse-I-Empfehlung versehen.

Eine routinemäßige Vorbehandlung mit einem Thrombozytenaggregations-hemmer im ACS ist nur mit ASS empfohlen (Klasse I). Wird eine interventionelle Therapie durchgeführt, ist die Therapie mit einem weiteren Thrombozyten-aggregationshemmer (Prasugrel oder Ticagrelor, Clopidogrel bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit) durchzuführen (Klasse-I-Empfehlung). Hierbei sollte basierend auf die ISAR-V-Studie Prasugrel dem Ticagrelor vorgezogen werden (Klasse-IIa-Empfehlung).

Neu ist die Empfehlung bei älteren Patienten mit erhöhtem Blutungsrisikos alternativ im ACS Clopidogrel einzusetzen (Klasse-IIb-Empfehlung).

Die Therapie mit zwei Thrombocytenaggregationshemmer sollte für 12 Monate und anschließend mit ASS-Monotherapie fortgeführt werden.

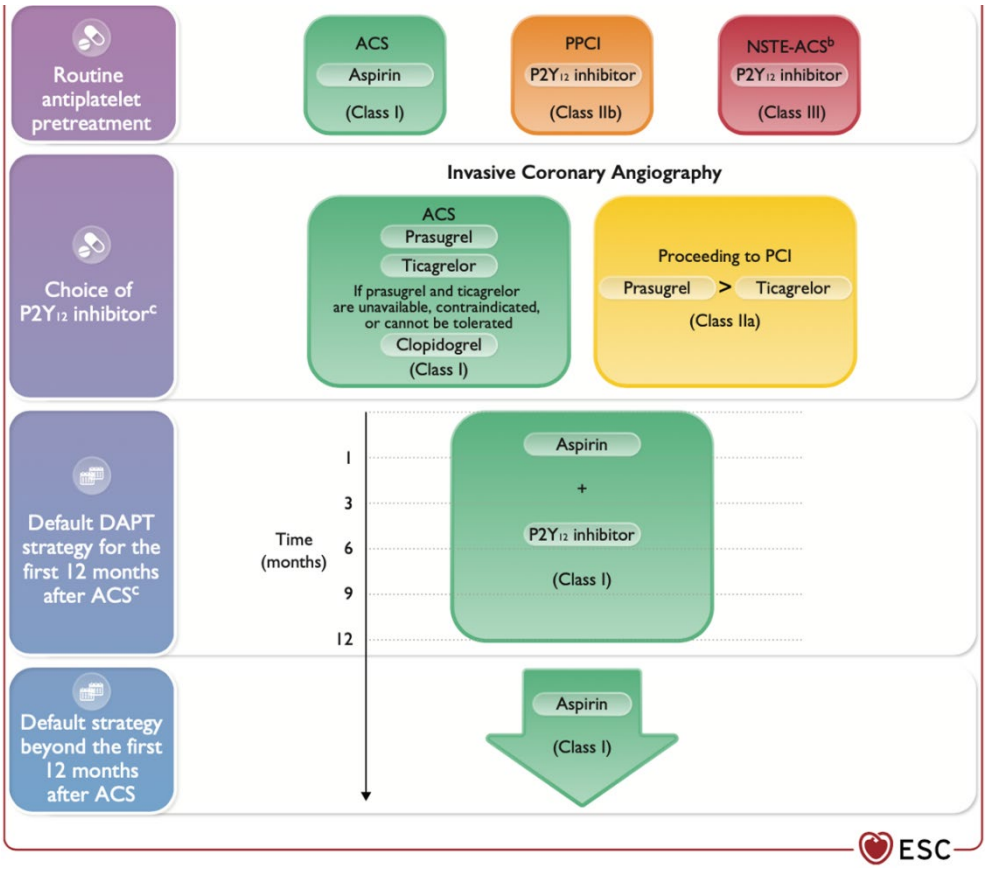


Abb. 13: ACS-Antithrombotische Therapie. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Kommentar: Im ACS wird ein prä-hospitales Loading nur mit ASS empfohlen. Als P2Y12-Inhibitor ist bei Patienten ohne Indikation zur OAK und Kontraindikationen sollte primär Prasugrel zum Einsatz kommen.

Bei Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation ist während der Hospitalisierungsphase (bis zu einer Woche) eine Tripel-Therapie empfohlen. Dann sollte sich eine Phase mit dualer Therapie bestehend aus NOAK und Clopidogrel für 6 Monate anschließen. Nach 6 Monaten sollte das Blutungsrisiko erneut reevaluiert werden, ist es erhöht sollte nur eine Therapie mit NOAK erfolgen (Klasse-IIb-Empfehlung), falls nicht, solle die duale Therapie fortgeführt werden. (Klasse-I-Empfehlung). Nach 12 Monaten sollte dann nur noch die NOAK-Therapie weitergeführt werden.

Besteht ein erhöhtes ischämisches Risiko kann eine einmonatige Tripel-Therapie eingesetzt werden (Klasse-IIa-Empfehlung), gefolgt von einer 11-monatigen dualen Therapie (Klasse-I-Empfehlung), nach einem Jahr sollte nur noch eine Monotherapie mit NOAK erfolgen.

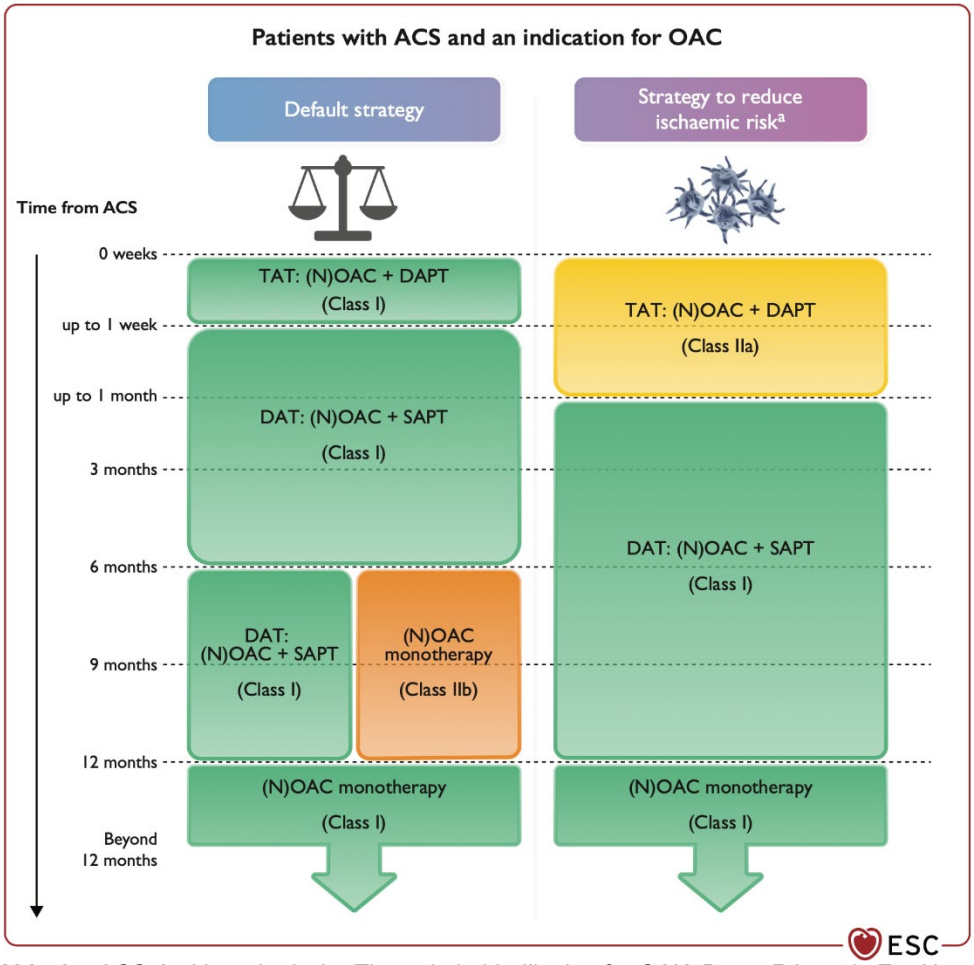


Abb. 14: ACS-Antithrombotische Therapie bei Indikation für OAK. Byrne RA et al., Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. (1)

Für Patienten nach akutem Myokardinfarkt und multiplen Risikofaktoren konnte in der Pegasus-Studie (36) nun nach 5 Jahren gezeigt werden, dass eine dauerhafte Therapie mit 60 mg Ticagrelor zweimal täglich das Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall signifikant senkt. Wichtig ist hier zu beachten, dass nur Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko profitieren. Für die Studie wurden 21.164 Patienten multizentrisch untersucht.

Über die optimale Dauer der dualen Thrombocytenaggregationshemmung nach PCI bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko wird weiterhin diskutiert. Eine Metaanalyse (37) bei 9.006 Patienten mit hohem Blutungsrisiko konnte nun zeigen, dass eine verkürzte duale Therapie (1 Monat oder 3 Monate) die Blutungsrate (RR = 0,76; 95%-CI: 0,61–0,94; I2 = 28 %) und sogar die kardiovaskuläre Mortalität signifikant senkt (RR = 0,79; 95%-CI: 0,65–0,95, I2 = 0 %) ohne Änderung der Endpunkte Mortalität, MACE, Myokardinfarkt und Stentthrombose. Hierbei kann zur Patientenselektion entweder der PRECISE-DAPT Score oder die HBR-Kriterien herangezogen werden.

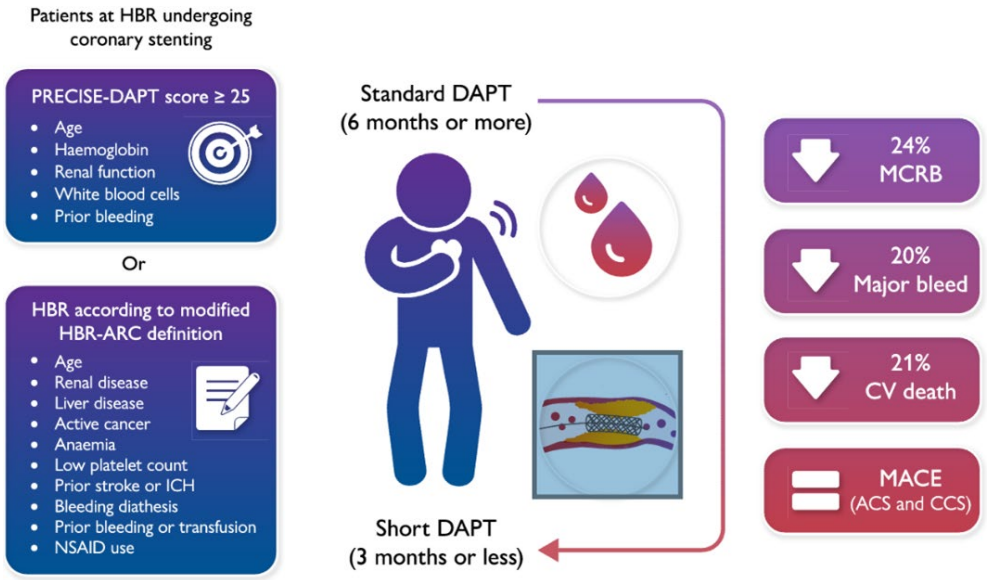


Abb. 15: Antithrombotische Therapie bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. Costa F et al., European Heart Journal (2023) 44, 954–968. (37)

Eine weitere Metaanalyse (basierend auf individueller Analyse von 10.133 Patienten) konnte zeigen (38), dass auch eine Deeskalationsstrategie (Wechsel von potentem zu weniger potentem P2Y12-Inhibitor) eine effektive Strategie zur Reduktion von Blutungskomplikationen (6,5 % vs. 9,1 %, HR = 0.701; 95%-CI: 0,606−0,811, log rank P < 0,001) und ischämischen Ereignissen (2,3 % vs. 3,0 %, HR = 0,761, 95%-CI:0,597−0,972, log rank P = 0,029) darstellt. Die Endpunkte schwere Blutungen und Mortalität waren nicht unterschiedlich.

Ob nach einer komplexen perkutanen Koronarintervention eine Monotherapie mit einem P2Y12-Inhibitor ausreichend ist, um ischämische Ereignisse zu verhindern und dabei das Blutungsrisiko zu senken war bisher unklar. Eine Metaanalyse (39) konnte nun an 22.941 Patienten gepoolt aus verschiedenen randomisierten Studien zeigen, dass eine P2Y12-Monotherapie nach 1 bzw. 3 Monaten nach PCI eine vergleichbare Rate an ischämischen Ereignissen unabhängig von der Komplexität der PCI zeigt (HR = 0,87; 95%-CI:0,64−1,19) bei deutlich reduziertem Blutungsrisiko (HR = 0,51; 95 % CI:0,31−0,84)

In einem aktuellen Review (40) sind diese Erkenntnisse gut zusammengefasst und geben einen praktischen Leitfaden für den klinischen Alltag. Wichtig ist hierbei die individualisierte Anpassung der Therapie.

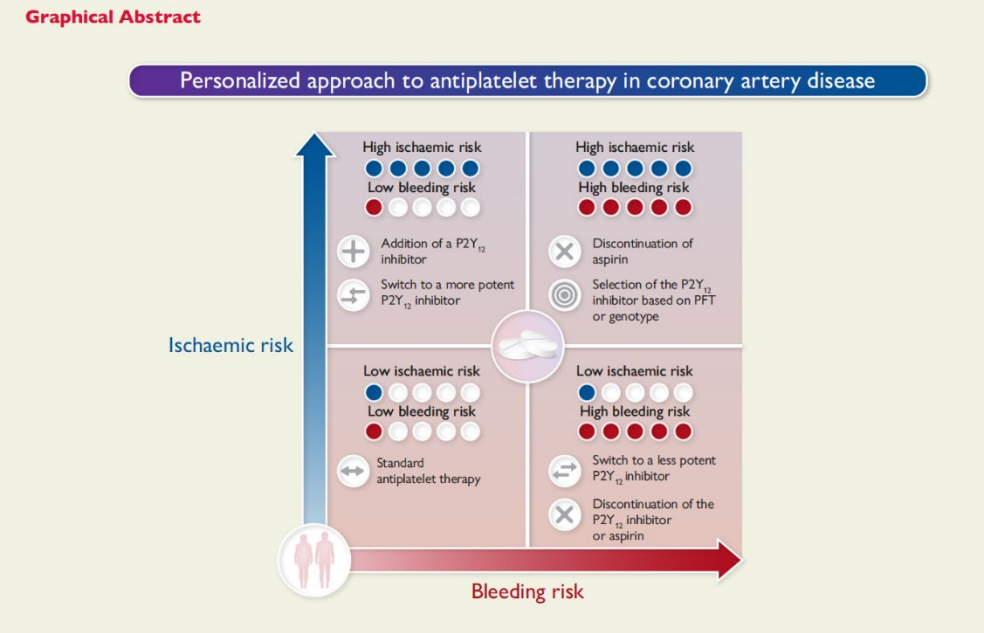


Abb. 16: Individualisierte Antithrombotische Therapie. Capodanno D et al., Eur Heart J. 2023 Aug 22;44(32):3059-3072. (40)

Kommentar: Die Dauer und Intensität der antithrombotischen Therapie sollten individuell nach dem jeweiligen Blutungs- und Ischämie-Risiko festgelegt werden.

7.4 Literatur

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. PMID: 37622654.

2. Lowry MTH, Doudesis D, Boeddinghaus J, Kimenai DM, Bularga A, Taggart C, Wereski R, Ferry AV, Stewart SD, Tuck C, Koechlin L, Nestelberger T, Lopez-Ayala P, Huré G, Lee KK, Chapman AR, Newby DE, Anand A, Collinson PO, Mueller C, Mills NL; High-STEACS Investigators. Troponin in early presenters to rule out myocardial infarction. Eur Heart J. 2023 Aug 7;44(30):2846-2858. doi: 10.1093/eurheartj/ehad376. PMID: 37350492; PMCID: PMC10406338.

3. Camaro C, Aarts GWA, Adang EMM, van Hout R, Brok G, Hoare A, Rodwell L, de Pooter F, de Wit W, Cramer GE, van Kimmenade RRJ, Damman P, Ouwendijk E, Rutten M, Zegers E, van Geuns RM, Gomes MER, van Royen N. Rule-out of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome by a single, pre-hospital troponin measurement: a randomized trial. Eur Heart J. 2023 May 14;44(19):1705-1714. doi: 10.1093/eurheartj/ehad056. PMID: 36755110; PMCID: PMC10182886.

4. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, Braam RL, Nathoe HM, Post JC, Nielen T, Beelen D, le Cocq d'Armandville MC, Rood PP, Schultz CJ, Moelker A, Ouhlous M, Boersma E, Nieman K. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2016 Jan 5;67(1):16-26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.045. PMID: 26764061.

5. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjian S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakroysky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):299-308. doi: 10.1056/NEJMoa1201161. PMID: 22830462; PMCID: PMC3662217.

6. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, Goodacre S, Oatey K, O'Brien R, Storey RF, Curzen N, Keating L, Kardos A, Felmeden D, Lee RJ, Thokala P, Lewis SC, Newby DE; RAPID-CTCA Investigators. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: randomised controlled trial. BMJ. 2021 Sep 29;374:n2106. doi: 10.1136/bmj.n2106. Erratum in: BMJ. 2022 Feb 21;376:o438. PMID: 34588162; PMCID: PMC8479591.

7. Kite TA, Kurmani SA, Bountziouka V, Cooper NJ, Lock ST, Gale CP, Flather M, Curzen N, Banning AP, McCann GP, Ladwiniec A. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2022 Sep 1;43(33):3148-3161. doi: 10.1093/eurheartj/ehac213. PMID: 35514079; PMCID: PMC9433309.

8. Sanchis J, Bueno H, Miñana G, Guerrero C, Martí D, Martínez-Sellés M, Domínguez-Pérez L, Díez-Villanueva P, Barrabés JA, Marín F, Villa A, Sanmartín M, Llibre C, Sionís A, Carol A, García-Blas S, Calvo E, Morales Gallardo MJ, Elízaga J, Gómez-Blázquez I, Alfonso F, García Del Blanco B, Núñez J, Formiga F, Ariza-Solé A. Effect of Routine Invasive vs Conservative Strategy in Older Adults With Frailty and Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2023 May 1;183(5):407-415. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0047. PMID: 36877502; PMCID: PMC9989957.

9. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, Moreno R, Lanzilotti V, Santarelli A, Cerrato E, Sacchetta G, Jurado-Roman A, Menozzi A, Amat Santos I, Díez Gil JL, Ruozzi M, Barbierato M, Fileti L, Picchi A, Lodolini V, Biondi-Zoccai G, Maietti E, Pavasini R, Cimaglia P, Tumscitz C, Erriquez A, Penzo C, Colaiori I, Pignatelli G, Casella G, Iannopollo G, Menozzi M, Varbella F, Caretta G, Dudek D, Barbato E, Tebaldi M, Campo G; FIRE Trial Investigators. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2023 Sep 7;389(10):889-898. doi: 10.1056/NEJMoa2300468. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37634150.

10. Stähli BE, Varbella F, Linke A, Schwarz B, Felix SB, Seiffert M, Kesterke R, Nordbeck P, Witzenbichler B, Lang IM, Kessler M, Valina C, Dibra A, Rohla M, Moccetti M, Vercellino M, Gaede L, Bott-Flügel L, Jakob P, Stehli J, Candreva A, Templin C, Schindler M, Wischnewsky M, Zanda G, Quadri G, Mangner N, Toma A, Magnani G, Clemmensen P, Lüscher TF, Münzel T, Schulze PC, Laugwitz KL, Rottbauer W, Huber K, Neumann FJ, Schneider S, Weidinger F, Achenbach S, Richardt G, Kastrati A, Ford I, Maier W, Ruschitzka F; MULTISTARS AMI Investigators. Timing of Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2023 Oct 12;389(15):1368-1379. doi: 10.1056/NEJMoa2307823. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37634190.

11. Diletti R, den Dekker WK, Bennett J, Schotborgh CE, van der Schaaf R, Sabaté M, Moreno R, Ameloot K, van Bommel R, Forlani D, van Reet B, Esposito G, Dirksen MT, Ruifrok WPT, Everaert BRC, Van Mieghem C, Elscot JJ, Cummins P, Lenzen M, Brugaletta S, Boersma E, Van Mieghem NM; BIOVASC Investigators. Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel

coronary disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2023 Apr 8;401(10383):1172-1182. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00351-3. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36889333.

12. Gaba P, Christiansen EH, Nielsen PH, Murphy SA, O'Gara PT, Smith PK, Serruys PW, Kappetein AP, Park SJ, Park DW, Stone GW, Sabik JF, Sabatine MS, Holm NR, Bergmark BA. Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Left Main Disease in Patients With and Without Acute Coronary Syndromes: A Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. JAMA Cardiol. 2023 Jul 1;8(7):631-639. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1177. PMID: 37256598; PMCID: PMC10233454.

13. Desch S, Freund A, Akin I, Behnes M, Preusch MR, Zelniker TA, Skurk C, Landmesser U, Graf T, Eitel I, Fuernau G, Haake H, Nordbeck P, Hammer F, Felix SB, Hassager C, Kjærgaard J, Fichtlscherer S, Ledwoch J, Lenk K, Joner M, Steiner S, Liebetrau C, Voigt I, Zeymer U, Brand M, Schmitz R, Horstkotte J, Jacobshagen C, Pöss J, Abdel-Wahab M, Lurz P, Jobs A, de Waha S, Olbrich D, Sandig F, König IR, Brett S, Vens M, Klinge K, Thiele H; TOMAHAWK Investigators. Coronary Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: One-Year Outcomes of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2023 Sep 1;8(9):827-834. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2264. PMID: 37556123; PMCID: PMC10413219.

14. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, Lehmann R, Eitel I, Graf T, Seidler T, Schuster A, Skurk C, Duerschmied D, Clemmensen P, Hennersdorf M, Fichtlscherer S, Voigt I, Seyfarth M, John S, Ewen S, Linke A, Tigges E, Nordbeck P, Bruch L, Jung C, Franz J, Lauten P, Goslar T, Feistritzer HJ, Pöss J, Kirchhof E, Ouarrak T, Schneider S, Desch S, Freund A; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 2023 Oct 5;389(14):1286-1297. doi: 10.1056/NEJMoa2307227. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37634145.

15. Kanaoka K, Iwanaga Y, Nakai M, Nishioka Y, Myojin T, Kubo S, Okada K, Noda T, Sakata Y, Miyamoto Y, Saito Y, Imamura T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in early-phase acute coronary syndrome with severe heart failure. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2023 Jul 29;9(5):444-452. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad035. PMID: 37173281.

16. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Oct 1;40(37):3096. PMID: 30165437.

17. Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, Matsumura M, Shlofmitz RA, Guagliumi G, Price MJ, Hill JM, Akasaka T, Prati F, Bezerra HG, Wijns W, Leistner D, Canova P, Alfonso F, Fabbiocchi F, Dogan O, McGreevy RJ, McNutt RW, Nie H, Buccola J, West NEJ, Stone GW; ILUMIEN IV Investigators. Optical Coherence Tomography-Guided versus Angiography-Guided PCI. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1466-1476. doi: 10.1056/NEJMoa2305861. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37634188.

18. Holm NR, Andreasen LN, Neghabat O, Laanmets P, Kumsars I, Bennett J, Olsen NT, Odenstedt J, Hoffmann P, Dens J, Chowdhary S, O'Kane P, Bülow Rasmussen SH, Heigert M, Havndrup O, Van Kuijk JP, Biscaglia S, Mogensen LJH, Henareh L, Burzotta F, H Eek C, Mylotte D, Llinas MS, Koltowski L, Knaapen P, Calic S, Witt N, Santos-Pardo I, Watkins S, Lønborg J, Kristensen AT, Jensen LO, Calais F, Cockburn J, McNeice A, Kajander OA, Heestermans T, Kische S, Eftekhari A, Spratt JC, Christiansen EH; OCTOBER Trial Group. OCT or Angiography Guidance for PCI in Complex Bifurcation Lesions. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1477-1487. doi: 10.1056/NEJMoa2307770. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37634149.

19. Lee JM, Choi KH, Song YB, Lee JY, Lee SJ, Lee SY, Kim SM, Yun KH, Cho JY, Kim CJ, Ahn HS, Nam CW, Yoon HJ, Park YH, Lee WS, Jeong JO, Song PS, Doh JH, Jo SH, Yoon CH, Kang MG, Koh JS, Lee KY, Lim YH, Cho YH, Cho JM, Jang WJ, Chun KJ, Hong D, Park TK, Yang JH, Choi SH, Gwon HC, Hahn JY; RENOVATE-COMPLEX-PCI Investigators. Intravascular Imaging-Guided or Angiography-Guided Complex PCI. N Engl J Med. 2023 May 4;388(18):1668-1679. doi: 10.1056/NEJMoa2216607. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36876735.

20. (Truesdell AG, Alasnag MA, Kaul P, Rab ST, Riley RF, Young MN, Batchelor WB, Maehara A, Welt FG, Kirtane AJ; ACC Interventional Council. Intravascular Imaging During Percutaneous Coronary Intervention: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2023 Feb 14;81(6):590-605. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.045. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2023 Apr 18;81(15):1550. PMID: 36754518.

21. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tödt T, Venetsanos D, James SK, Kåregren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O; iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. N Engl J Med. 2017 May 11;376(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1616540. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28317438.

22. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Dehbi HM, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Cook CM, Al-Lamee R, Petraco R, Sen S, Malik IS, Nijjer SS, Mejía-Rentería H, Alegria-Barrero E, Alghamdi A, Altman J, Baptista SB, Bhindi R, Bojara W, Brugaletta S, Silva PC, Di Mario C, Erglis A,

Gerber RT, Going O, Härle T, Hellig F, Indolfi C, Janssens L, Jeremias A, Kharbanda RK, Khashaba A, Kikuta Y, Krackhardt F, Laine M, Lehman SJ, Matsuo H, Meuwissen M, Niccoli G, Piek JJ, Ribichini F, Samady H, Sapontis J, Seto AH, Sezer M, Sharp ASP, Singh J, Takashima H, Talwar S, Tanaka N, Tang K, Van Belle E, van Royen N, Vinhas H, Vrints CJ, Walters D, Yokoi H, Samuels B, Buller C, Patel MR, Serruys P, Escaned J, Davies JE. Comparison of Major Adverse Cardiac Events Between Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve-Guided Strategy in Patients With or Without Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2019 Sep 1;4(9):857-864. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2298. PMID: 31314045; PMCID: PMC6646975.

23. Eftekhari A, Holck EN, Westra J, Olsen NT, Bruun NH, Jensen LO, Engstrøm T, Christiansen EH. Instantaneous wave free ratio vs. fractional flow reserve and 5-year mortality: iFR SWEDEHEART and DEFINE FLAIR. Eur Heart J. 2023 Nov 1;44(41):4376-4384. doi: 10.1093/eurheartj/ehad582. PMID: 37634144.

24. Koo BK, Hu X, Kang J, Zhang J, Jiang J, Hahn JY, Nam CW, Doh JH, Lee BK, Kim W, Huang J, Jiang F, Zhou H, Chen P, Tang L, Jiang W, Chen X, He W, Ahn SG, Yoon MH, Kim U, Lee JM, Hwang D, Ki YJ, Shin ES, Kim HS, Tahk SJ, Wang J; FLAVOUR Investigators. Fractional Flow Reserve or Intravascular Ultrasonography to Guide PCI. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):779-789. doi: 10.1056/NEJMoa2201546. PMID: 36053504.

25. Zhang J, Jiang J, Hu X, Sun Y, Li C, Zhu L, Gao F, Dong L, Liu Y, Shen J, Ni C, Wang K, Chen Z, Chen H, Li S, Yang S, Kang J, Hwang D, Hahn JY, Nam CW, Doh JH, Lee BK, Kim W, Huang J, Jiang F, Zhou H, Chen P, Tang L, Jiang W, Chen X, He W, Ahn SG, Yoon MH, Kim U, Lee JM, Ki YJ, Shin ES, Kim CH, Tahk SJ, Koo BK, Wang J. Sex Differences in Fractional Flow Reserve- or Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2023 Oct 9;16(19):2426-2435. doi: 10.1016/j.jcin.2023.08.017. Epub 2023 Aug 27. PMID: 37638768.

26. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227755; PMCID: PMC7263833.

27. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, Stone GW, Harrell FE Jr, Boden WE, Weintraub WS, Baloch K, Mavromatis K, Diaz A, Gosselin G, Newman JD, Mavromichalis S, Alexander KP, Cohen DJ, Bangalore S, Hochman JS, Mark DB; ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1408-1419. doi: 10.1056/NEJMoa1916370. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227753; PMCID: PMC7261489

28. Mavromatis K, Jones PG, Ali ZA, Stone GW, Rhodes GM, Bangalore S, O'Brien S, Genereux P, Horst J, Dressler O, Goodman S, Alexander K, Mathew A, Chen J, Bhargava B, Uxa A, Boden WE, Mark DB, Reynolds HR, Maron DJ, Hochman JS, Spertus JA; ISCHEMIA Research Group. Complete Revascularization and Angina-Related Health Status in the ISCHEMIA Trial. J Am Coll Cardiol. 2023 Jul 25;82(4):295-313. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.025. PMID: 37468185; PMCID: PMC10551823.

29. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Nowbar AN, Simader FA, Davies JR, O'Kane PD, Haworth P, Routledge H, Kotecha T, Gamma R, Clesham G, Williams R, Din J, Nijjer SS, Curzen N, Ruparelia N, Sinha M, Dungu JN, Ganesananthan S, Khamis R, Mughal L, Kinnaird T, Petraco R, Spratt JC, Sen S, Sehmi J, Collier DJ, Sohaib A, Keeble TR, Cole GD, Howard JP, Francis DP, Shun-Shin MJ, Al-Lamee RK; ORBITA-2 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. N Engl J Med. 2023 Dec 21;389(25):2319-2330. doi: 10.1056/NEJMoa2310610. Epub 2023 Nov 11. PMID: 38015442; PMCID: PMC7615400.

30. Byrne RA, Fremes S, Capodanno D, Czerny M, Doenst T, Emberson JR, Falk V, Gaudino M, McMurray JJV, Mehran R, Milojevic M, Sousa Uva M. 2022 Joint ESC/EACTS review of the 2018 guideline recommendations on the revascularization of left main coronary artery disease in patients at low surgical risk and anatomy suitable for PCI or CABG. Eur Heart J. 2023 Nov 1;44(41):4310-4320. doi: 10.1093/eurheartj/ehad476. PMID: 37632756.

31. Persson J, Yan J, Angerås O, Venetsanos D, Jeppsson A, Sjögren I, Linder R, Erlinge D, Ivert T, Omerovic E. PCI or CABG for left main coronary artery disease: the SWEDEHEART registry. Eur Heart J. 2023 Aug 7;44(30):2833-2842. doi: 10.1093/eurheartj/ehad369. PMID: 37288564; PMCID: PMC10406339.

32. Wang HY, Zhang R, Dou K, Huang Y, Xie L, Qiao Z, Zou T, Guan C, Song L, Yang W, Wu Y, Tu S, Wijns W, Xu B. Left main bifurcation stenting: impact of residual ischaemia on cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2023 Nov 1;44(41):4324-4336. doi: 10.1093/eurheartj/ehad318. PMID: 37188864; PMCID: PMC10627280.

33. Arunothayaraj S, Behan MW, Lefèvre T, Lassen JF, Chieffo A, Stankovic G, Burzotta F, Pan M, Ferenc M, Hovasse T, Spence MS, Brunel P, Cotton JM, Cockburn J, Carrié D, Baumbach

A, Maeng M, Louvard Y, Hildick-Smith D. Stepwise provisional versus systematic culotte for stenting of true coronary bifurcation lesions: five-year follow-up of the multicentre randomised EBC TWO Trial. EuroIntervention. 2023 May 16;19(4):e297–304. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00211. Epub ahead of print. PMID: 37946522; PMCID: PMC10333921.

34. Giacoppo D, Alvarez-Covarrubias HA, Koch T, Cassese S, Xhepa E, Kessler T, Wiebe J, Joner M, Hochholzer W, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A, Kufner S. Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial. Eur Heart J. 2023 Apr 17;44(15):1343-1357. doi: 10.1093/eurheartj/ehad026. PMID: 36807512._

35. Barbato E, Gallinoro E, Abdel-Wahab M, Andreini D, Carrié D, Di Mario C, Dudek D, Escaned J, Fajadet J, Guagliumi G, Hill J, McEntegart M, Mashayekhi K, Mezilis N, Onuma Y, Reczuch K, Shlofmitz R, Stefanini G, Tarantini G, Toth GG, Vaquerizo B, Wijns W, Ribichini FL. Management strategies for heavily calcified coronary stenoses: an EAPCI clinical consensus statement in collaboration with the EURO4C-PCR group. Eur Heart J. 2023 Nov 1;44(41):4340-4356. doi: 10.1093/eurheartj/ehad342. PMID: 37208199.

36. Bonaca MP, Im K, Magnani G, Bansilal S, Dellborg M, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, Cohen M, Johanson P, Braunwald E, Sabatine MS. Patient selection for long-term secondary prevention with ticagrelor: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J. 2022 Dec 21;43(48):5037-5044. doi: 10.1093/eurheartj/ehac402. PMID: 36367709

37. Costa F, Montalto C, Branca M, Hong SJ, Watanabe H, Franzone A, Vranckx P, Hahn JY, Gwon HC, Feres F, Jang Y, De Luca G, Kedhi E, Cao D, Steg PG, Bhatt DL, Stone GW, Micari A, Windecker S, Kimura T, Hong MK, Mehran R, Valgimigli M. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2023 Mar 14;44(11):954-968. doi: 10.1093/eurheartj/ehac706. PMID: 36477292.

38. Kang J, Rizas KD, Park KW, Chung J, van den Broek W, Claassens DMF, Choo EH, Aradi D, Massberg S, Hwang D, Han JK, Yang HM, Kang HJ, Chang K, Ten Berg JM, Sibbing D, Koo BK, Kim HS. Dual antiplatelet therapy de-escalation in acute coronary syndrome: an individual patient meta-analysis. Eur Heart J. 2023 Apr 17;44(15):1360-1370. doi: 10.1093/eurheartj/ehac829. PMID: 36883613.

39. Gragnano F, Mehran R, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y, Kimura T, Hahn JY, Zhao Q, Windecker S, Gibson CM, Kim BK, Watanabe H, Song YB, Zhu Y, Vranckx P, Mehta S, Hong SJ, Ando K, Gwon HC, Calabrò P, Serruys PW, Dangas GD, McFadden EP, Angiolillo DJ, Heg D, Valgimigli M; Single Versus Dual Antiplatelet Therapy (Sidney-2) Collaboration. $P2Y_{12}$Inhibitor Monotherapy or Dual Antiplatelet Therapy After Complex Percutaneous Coronary Interventions. J Am Coll Cardiol. 2023 Feb 14;81(6):537-552. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.041. PMID: 36754514.

40. Capodanno D, Angiolillo DJ. Personalised antiplatelet therapies for coronary artery disease: what the future holds. Eur Heart J. 2023 Aug 22;44(32):3059-3072. doi: 10.1093/eurheartj/ehad362. PMID: 37345589.

8 SUPRAVENTRIKULÄRE RHYTHMUSSTÖRUNGEN

8.1 Akuttherapie supraventrikulärer und ventrikulärer Tachykardien sowie bradykarder Arrhythmien, spezielle Konstellationen der Akutbehandlung
8.1.1 Akuttherapie supraventrikulärer und monomorpher ventrikulärer Tachykardien
8.1.2 Akuttherapie bradykarder Arrhythmien
8.1.3 Spezielle Konstellationen der Akutbehandlung: Unaufhörliche Kammertachykardie und „electrical storm“

8.2 Atriale Tachyarrhythmien
8.2.1 Inadäquate Sinustachykardie („inappropriate sinus tachycardia”/IAST)
8.2.2 Ektope atriale Tachykardie
8.2.3 Vorhofflattern
8.2.4 Vorhofflimmern
8.2.4.1 Epidemiologie, Prognose, Pathogenese und Diagnostik
8.2.4.2 Therapie: Differentialtherapie, Rhythmus- oder Frequenzkontrolle
8.2.4.3 Frequenzkontrolle
8.2.4.4 Rhythmuskontrolle
8.2.4.5 Embolie- und Schlaganfallprophylaxe: Orale Antikoagulation und Vorhofohrokkluder

8.3 Atrioventrikuläre Reentrytachykardien
8.3.1 AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT)
8.3.2 Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Mahaim-Tachykardie, Permanente Junktionale Reentrytachykardie (PJRT)

8.4 Synkope und Bradykardie

8.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Vorträge und Advisory Boards mit moderaten Honoraren

Abbott, Bayer, Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Astra, Daiichi-Sankyo, Lifetech, Osypka, Böhringer, Pfizer, Novartis

Wichtige Abkürzungen

AA	Antiarrhythmika
AF	Vorhofflimmern (“atriales Vorhofflimmern”)
AFL	Vorhofflattern (“atrial flutter”)
AT	Atriale Tachykardie
AVNRT	Atrio-Ventrikuläre Nodale Reentrytachykardien
AVRT	Atrio-Ventrikuläre Reentrytachykardien
CMP	Cardiomyopathie
CTI	Cavo-Trikuspidaler Isthmus
HR	Hazard Ratio
HSM	Herzschrittmacher
LAA	Linksatriales Vorhofohr
LAAO	Linksatrialer Vorhofohroccluder
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NOAC	Neue Orale Anticoagulantien
NW	Nebenwirkung
OAC	Orale Anticoagulation
PFO	Patent Formane Ovale
PVI	Pulmonalvenenisolation
SK	Sinusknoten
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
Tdp	Torsades de pointes
VT	Ventrikuläre Tachykardie

8.1 Akuttherapie supraventrikulärer und ventrikulärer Tachykardien sowie bradykarder Arrhythmien, spezielle Konstellationen der Akutbehandlung

8.1.1 Akuttherapie supraventrikulärer und monomorpher ventrikulärer Tachykardien

„State of the Art“

Als Tachykardie bezeichnet man Herzfrequenzen > 100 /min, dabei ist in aller Regel erst ab Frequenzen von 150/min von einer symptomatisch oder hämodynamisch relevanten Notfallsituation auszugehen. Die Unterscheidung in hämodynamisch stabile oder instabile Tachykardien ist für das Vorgehen in der Akutsituation entscheidend.

Bei **hämodynamisch instabilen Tachykardien**, die mit einer Schocksymptomatik, Bewusstseinsstörung oder Stauungslunge einhergehen, ist eine rasche Kardioversion bzw. Defibrillation durchzuführen. Das nicht-terminierbare Kammerflimmern oder Kammerflattern wird additiv zu den üblichen Reanimationsmaßnahmen mit einer intravenösen Amiodaron-Gabe (150–300 mg i. v.) behandelt (Empfehlung ist durch prospektiv randomisierte Daten abgesichert). Wird bei Patienten mit instabiler Hämodynamik und noch erhaltenem Bewusstsein aufgrund der klinischen Symptomatik eine Defibrillation oder Kardioversion erforderlich, sollte eine sedierende (z. B. Midazolam) oder analgetische Prämedikation (z. B. Morphinderivate) erfolgen. Maßnahmen zur Analgosedierung können aber nur dann ergriffen werden, wenn sie rasch zur Verfügung stehen und müssen in ihrer Intensität an den hämodynamischen und respiratorischen Status des Patienten angepasst werden. Bei noch erhaltenem Bewusstsein des Patienten kann der externen Kardioversion ein kurzer Versuch mit der i. v.-Gabe eines spezifischen Antiarrhythmikums, wie beispielsweise Amiodaron, vorgeschaltet werden.

Die Therapie einer **hämodynamisch stabilen Tachykardie** stellt dagegen die Domäne der medikamentösen Behandlung dar. Generell ist bei hämodynamisch stabilen Patienten die Registrierung eines 12-Kanal-EKGs durchzuführen. Als Entscheidungskriterium für einen mutmaßlich supraventrikulären oder aber ventrikulären Tachykardieursprung wird die QRS-Breite genutzt: Bei Tachykardien mit schmalem QRS-Komplex geht man davon aus, dass eine QRS-Breite < 120 ms aufgrund der physiologischen antegraden Nutzung des His-Purkinje-Systems entsteht und damit beweisend für einen oberhalb des His-Bündels gelegenen supraventrikulären Ursprung der Tachykardie ist. Ausnahme von dieser Regel stellen alle Tachykardien dar, bei denen zwar eine supraventrikuläre Tachykardieentstehung bzw. antegrade Nutzung des His-Purkinje-Systems vorliegt, aufgrund eines Faszikelblocks oder aber einer antegraden Leitung via akzessorische Bahn bei WPW-Syndrom ein breiter QRS-Komplex erzeugt wird. Bei Tachykardien mit breitem QRS-Komplex kann man bis auf die genannten Ausnahmen von einer Tachykardieentstehung auf ventrikulärer Ebene ausgehen. Im Jahre 2019 wurden die Leitlinien zur **Behandlung der Schmalkomplextachykardie** aktualisiert (1): bei hämodynamischer Stabilität wird primär ein vagales Manöver angewendet; bei Ineffektivität stehen Adenosin

bzw. Kalziumantagonisten, ß-Blocker und natürlich die elektrische Kardioversion zur Verfügung **(Abb. 1)**.

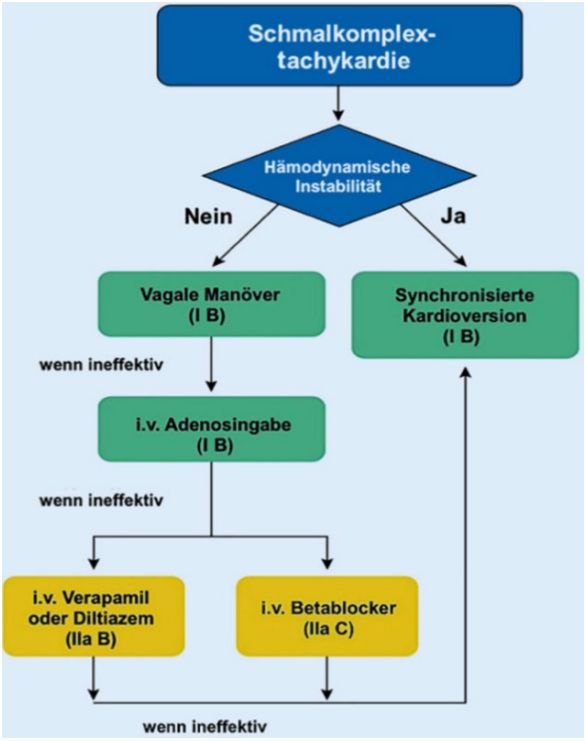


Abb. 1: Behandlungsempfehlung bei regelmäßiger Schmalkomplextachykardie. Brugada J et al., Eur Heart J. 2020; 41(5):655-720. (1)

Die Behandlung der regelmäßigen Breitkomplextachykardie sieht bei hämodynamischer Stabilität ebenfalls das vagale Manöver und bei Ineffizienz einen Adenosinversuch vor (hier sollte allerdings kein Hinweis auf eine Präexzitation im Ruhe-EKG bestehen). Bei Ineffizienz wird die Procainamid-Gabe aufgrund der Studienlage vor der i. v. Amiodaronapplikation gesehen **(Abb. 2)**. Da Procainamid in Deutschland nicht handelsüblich ist, kann alternativ hier auch Ajmalin zur Anwendung kommen.

Im Falle von **polymorphen Kammertachykardien bzw. Kammertachykardien mit unregelmäßigen QRS-Abständen** ist die Erkennung von Torsade-de-Pointes-Tachykardien im Rahmen einer kongenitalen oder erworbenen QT-Verlängerung von großer Wichtigkeit. Diese Form der polymorphen Kammertachykardie beruht nicht auf einem stabilen Kreiserregungsphänomen, sondern ist Ausdruck multipler fokaler Entladungen, die zum einen zu deutlich wechselnden Frequenzen und dem typischen Bild der „Spitzenumkehrtachykardie“ oder Torsade-de-Pointes führt. In diesem Falle verbieten sich repolarisationsverlängernde Antiarrhythmika, wie z. B. Sotalol oder Ajmalin; die Therapie basiert vielmehr auf einer hochdosierten Magnesiumgabe (1–2 g i. v.) und der Anwendung von ß-Blockern oder Katecholaminen, Lidocain und elektrotherapeutischen Maßnahmen (Überstimulation). Bei polymorphen Kammertachykardien, die nicht Folge einer Repolarisationsverlängerung sind, sondern z. B. im Rahmen einer ischämischen oder dilatativen Herzerkrankung auftreten, stellt nach dem Ausgleich einer Elektrolytentgleisung und Behandlung einer kardialen Ischämie sowie Fahndung nach einem Medikamenten-toxischen Effekt die

intravenöse Gabe von Amiodaron (150–300 mg i. v.) eine effektive Therapieoption dar.

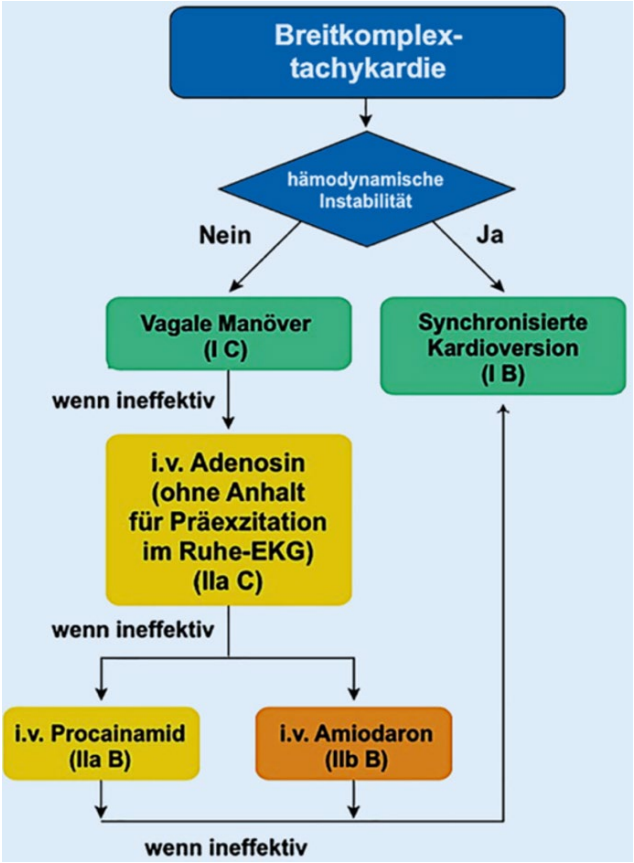


Abb. 2: Behandlungsempfehlung bei regelmäßiger Breitkomplextachykardie. Brugada J et al., Eur Heart J. 2020; 41(5):655-720. (1)

Aktuelle Studien

Von Ip und Mitarbeitern wurden die Ergebnisse der NODE-302-Untersuchung veröffentlicht **(2)**: In dieser Erweiterungsstudie wurde die Effizienz und Sicherheit der Patienten-Eigenanwendung von Nasenspray Etripamil untersucht: Bei 169 Pat. und 105 Nasenspray-Eigenanwendungen kam es in 60.2 % innerhalb von 30 min zur Tachykardieterminierung **(Abb. 3).** Die mediane Zeit bis zur Terminierung betrug 15.5. min. Bei 40 Pat., die zwei Episoden selbst behandelten hatten, konnte bei 75 % eine Konversion innerhalb von 30 min erreicht werden. Bis auf eine Anschwellung der Nasenschleimhaut (in 14.3 %) traten keine relevanten Nebenwirkungen, insbesondere keine kardialen Sicherheitsereignisse auf.

Abuelazm und Mitarbeiter präsentieren die erste Metaanalyse unter Nutzung der Daten on 466 Pat. bzgl. der Effizienz und Sicherheit von Etripamil Nasenspray zur Tachykardie-Terminierung (3): Die Konversionsrate innerhalb von 15 min vs. Placebo lag bei einer RR von 1.84 (95 % CI 1.37–2.48).

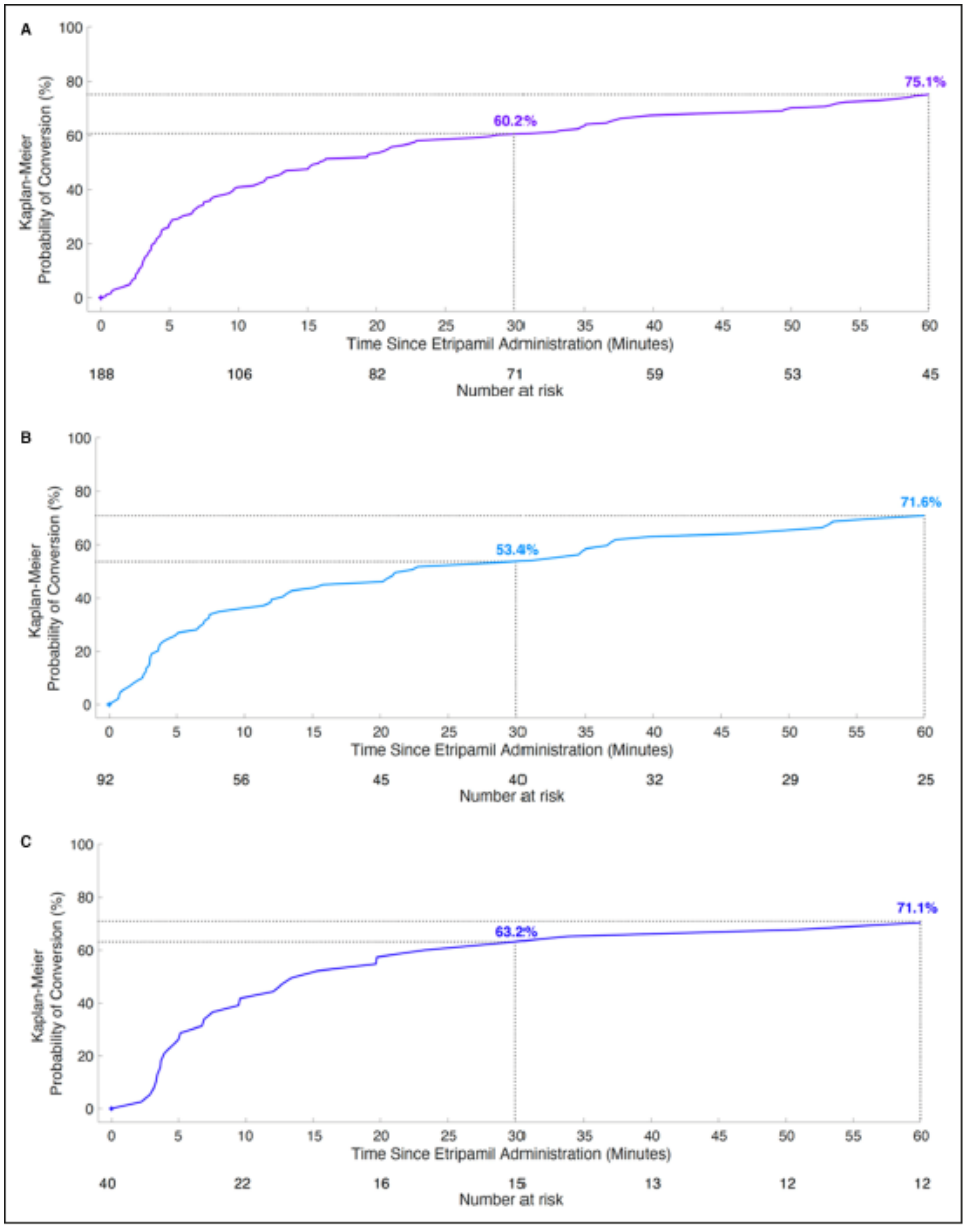


Abb. 3: Kaplan-Meier-Plot der Konversionsrate innerhalb von 60 Minuten bei allen (A), der ersten (B) und der zweiten (C) Tachykardieepisode. Ip J et al., Circ Arrhythm Electrophysiol 2023:12:e028227. **(2)**

Kommentar: Die Anwendung des rasch wirksamen Kalziumantagonisten Etripamil in Form eines Nasensprays führt zu einer fast doppelt so hohen Konversion einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie innerhalb von 15-30 min als die Gabe eines Placebos. Schwere kardiale Nebenwirkungen sind nicht zu beobachten, lediglich Schwellungen der Nasenschleimhaut werden gelegentlich beobachtet. Das Medikament wird nach der erwarteten Zulassung von betroffenen Patienten sicher gerne in Anspruch genommen; es fehlt allerdings die entscheidende Studie: Etripamil vs. modifiziertes Valsalva-Manöver!

Hooker und Liebman berichten über die Terminierung einer supraventrikulären Tachykardie bei einer 44-jährigen Frau, die andere Terminierungsmaßnahmen

ablehnte: Mit der Anwendung eines in der COVID-Testung genutzten Abstrichschwämmchens im Bereich der Nase kam es zur prompten PSVT-Terminierung (4).

Abou und Koautoren waren mit einer 37-jährigen Schwangeren und AVNRT konfrontiert (5). Vorsichtige vagale Manöver führten nicht zur Terminierung; medikamentöse Maßnahmen wurden von der Patientin verweigert. Die Autoren konnten mit einem Kaltwasserbad im Gesichtsbereich wiederholt rasch und zuverlässig konvertieren.

Kommentar: Wir hatten wiederholt die Komponenten des modifizierten Valsalva-Manövers besprochen; in diesen beiden Kasuistiken wurden alternative Vagus-stimulierende Konstellationen zur Anwendung gebracht: zum einen die Reizung der Nasenschleimhaut, zum anderen Kaltwasserreiz im Gesicht bei Schwangerschaft mit jeweils gutem Erfolg. Die Terminierung einer SVT in ungewöhnlichen Rahmenbedingungen erfordert immer wieder einmal kreatives Denken. Insbesondere bei Schwangeren ist das Valsalva-Pressmanöver limitiert!

8.1.2 Akuttherapie bradykarder Arrhythmien

„State of the Art“

Von einer bradykarden Herzrhythmusstörung spricht man beim Vorliegen einer effektiven Ventrikelfrequenz von < 60 /min, üblicherweise werden erst Frequenzen < 40 /min relevant im Sinne einer Notfallbehandlung. Die Akuität und das Ausmaß der Therapie bradykarder Arrhythmien richten sich in erster Linie nach den hämodynamischen Auswirkungen der Bradykardie und der korrelierenden Symptomatik. Eine erkennbare Ursache muss, soweit in der Akutsituation möglich, behoben werden, z. B. Elektrolytentgleisung, starker Vagusreiz, Perikardtamponade, Myokardischämie etc. Bei ausgeprägter Bradykardie oder Asystolie mit Bewusstseinsverlust sind unverzüglich Reanimationsmaßnahmen einzuleiten. Bis zur Verfügbarkeit einer passageren Schrittmacherstimulation sollte möglichst zeitgleich zum Beginn der Reanimationsmaßnahmen die Gabe von Atropin oder Katecholaminen erfolgen.

In einem Expertenkonsensus der großen nordamerikanischen Fachgesellschaften wurde das Vorgehen bei akuter Bradykardie umfassend und stark am auslösenden Mechanismus neu geregelt und zusammengefasst (6): Hierbei müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden: Atropin sollte nicht bei Patienten nach Herztransplantation angewendet werden (da durch die komplette Denervation hier keine ausreichenden Effekte zu erwarten sind). Im Falle einer Medikamenten-induzierten Bradykardie („Drug toxicity“) und schwerer Bradykardie-assoziierter Symptomatik sollte die Vorbereitung für die Durchführung einer temporären Stimulation parallel zur Medikamentösen Behandlung ablaufen. Von besonderer Bedeutung ist auch die medikamentöse Differentialtherapie bei toxischer Bradykardie **(Abb. 4)**.

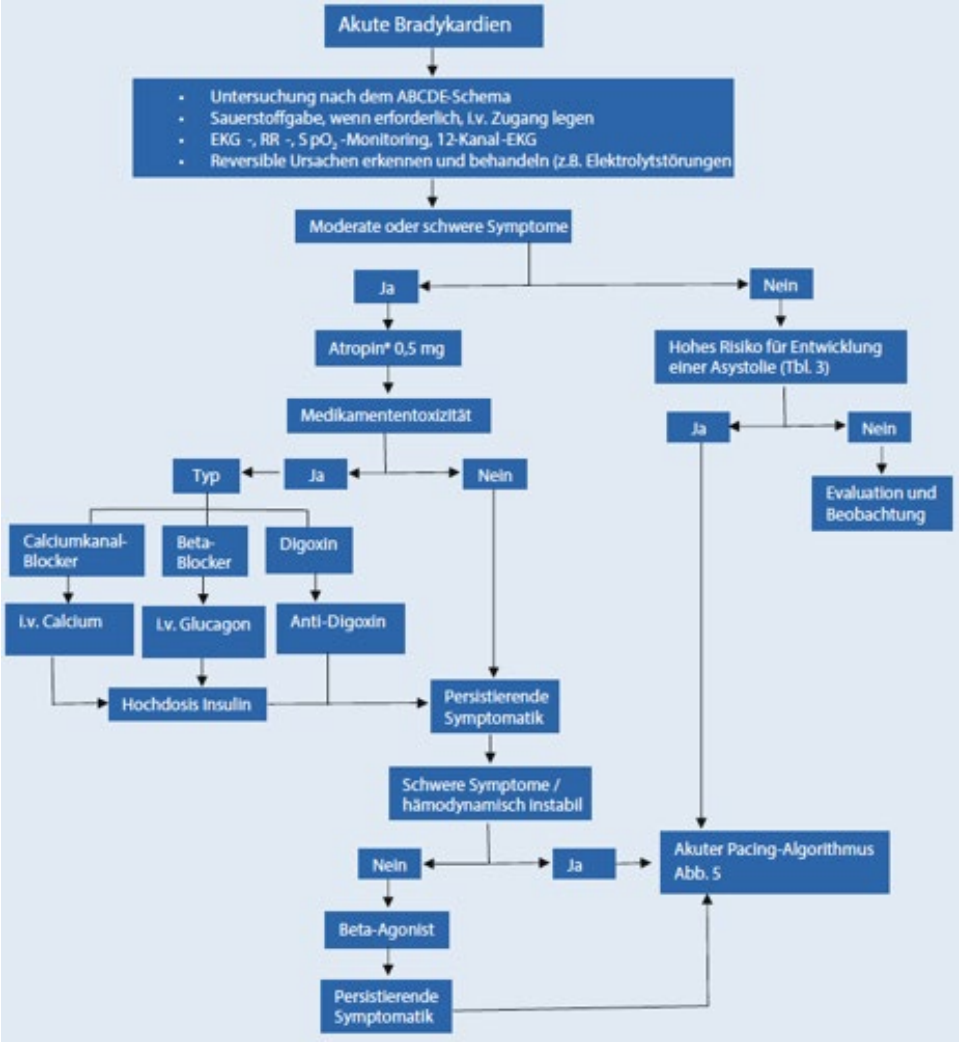


Abb. 4: Behandlungsalgorithmus Akute Bradykardie. Mod. nach den ACC/AHA/HRS Bradykardien- und den ERC-Reanimations-Leitlinien. Hassan F et al., Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2020 Mar; 31(1):3-9. (7)

Bhattad und Koautoren berichten über eine 86-jährige Patientin, die sich initial mit einem AV-Block II. Grades Typ Mobitz präsentierte (8); bei einer Herzfrequenz von 30/min bei schmalem Ersatzrhythmus war sie initial klinisch stabil. Unvermutet entwickelte sie dann eine polymorphe Kammertachykardie vom Typ „Torsades de pointes“ mit der Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation, die sie ohne bleibende Defekte überstand.

Bun und Mitarbeiter analysierten 100 Pat. mit höhergradigem AV-Block (9): 17 dieser 100 Pat. entwickelten im Verlauf eine TdP-Tachkardie. Pat. mit höhergradigem AV-Block und Tdp wiesen u. a. ein längeres QTc-Intervall (korrigiert nach Fridericia) als Pat. ohne Tdp auf.

Kommentar: Pat. mit höhergradigem AV-Block sollten – wenn nicht prompt behandelt – einem sorgfältigen Rhythmusmonitoring unterliegen; dies sollte mind. auf einer Überwachungsstation oder Intensivstation erfolgen, da bei 17 % dieser Pat. es rasch und unvermutet zum Auftreten von lebensbedrohlichen Tdp-Tachykardien kommen kann. Dieser Mechanismus stellt bei Pat. mit höhergradigem AV-Block – neben der schweren Bradykardie – auch den Mechanis-

mus des tödlichen Verlaufes bei AV-Block dar. Pat. mit Tdp-Auftreten bei höhergradigem AV-Block weisen zwar eine längere Repolarisationsdauer auf; leider liegt jedoch eine weite Überlappungszone beider Patientengruppen vor, so dass alleine über die QTc-Zeit die Risikogruppe nicht wirklich identifiziert werden kann.

8.1.3 Spezielle Konstellationen der Akutbehandlung: Unaufhörliche Kammertachykardie und „electrical storm“

„State of the Art“

Die „incessant“ oder unaufhörliche Kammertachykardie oder „elektrischer Sturm“ ist ein schweres Krankheitsbild mit dem permanenten oder häufig rezidivierenden Auftreten einer ventrikulären Tachykardie. Der Patient ist trotz der akuten hämodynamischen Tolerabilität durch eine zunehmende Tachymyopathie mit schwerer kardialer Dekompensation bedroht, sofern die Tachykardie über 24 h anhält. Der elektrische Sturm ist definiert als anhaltend oder gehäuft, d. h. mehr als 3-malig innerhalb von 24 h auftretende ventrikuläre Tachykardie definiert, die entweder eine Schockabgabe oder antitachykarde Stimulation benötigt. Das Krankheitsbild hat eine hohe Mortalität; rezidivierende ventrikuläre Arrhythmien sollten, wenn möglich einer Katheterablation unterzogen werden.

In **Abb. 5** wird ein klinisches Vorgehen empfohlen, das ein breites Spektrum an Verläufen und Herausforderungen abdeckt (10).

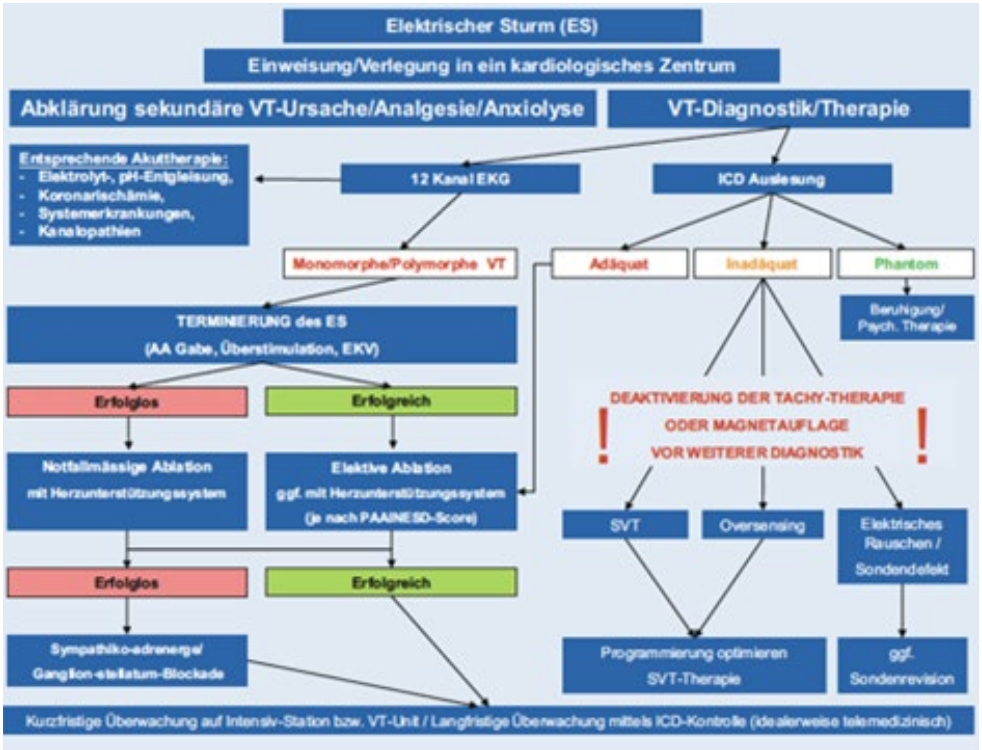


Abb. 5: Vorgehen bei elektrischem Sturm (ES). AA Antiarrhythmika, EKV Elektrische Kardioversion, SVT supraventrikuläre Tachykardie. Zarse M et al., Elektrischer Sturm. HerzschrElektrophys. 2020; 31:55-63. (10)

Aktuelle Studien

In einer aktuellen Übersichtsarbeit berichten Jentzer und Koautoren über die empfohlene Diagnostik und Therapie des elektrischen Sturms **(11).** Pathophysiologisch kommen ein zugrundeliegendes Substrat, ein oder mehrere Trigger, sowie meist auch eine Fehlregulation des autonomen Nervensystems zusammen **(siehe Abb. 6).** Aufgrund der noch immer schlechten Prognose des elektrischen Sturms, insbesondere wenn der wesentliche Triggerfaktor nicht beseitigt werden kann, ist eine initial umfangreiche Diagnostik von großer Bedeutung **(Abb. 7).** In der Therapie ist das Einhalten eines Stufenschemas empfohlen **(Abb. 8).** Sollte mit antiarrhythmischer Medikation und Sedierung keine Stabilisierung erreicht werden können, wird die Evaluation zur Durchführung einer Katheterablation empfohlen; in frustranen Fällen kann neben einer interventionellen Ganglionblockade als ultima ratio auch die Durchführung einer Herztransplantation erwogen werden. Von Dusi und Mitarbeitern wird als zusätzlicher Therapieversuch die perkutane Stellatum-blockade betont **(12) (siehe Abb. 9)**. Wie sehr das gewünschte strukturierten Vorgehen beim elektrischen Sturm und die klinische Realität auseinanderfallen, wird durch eine weit gestreute Befragung kardiologischer Zentren deutlich: hier zeigt sich eine hohe Heterogenität im Ablauf wie auch in der technischen Verfügbarkeit wichtiger Therapeutika wie beispielsweise einer Katheterablation **(13).**

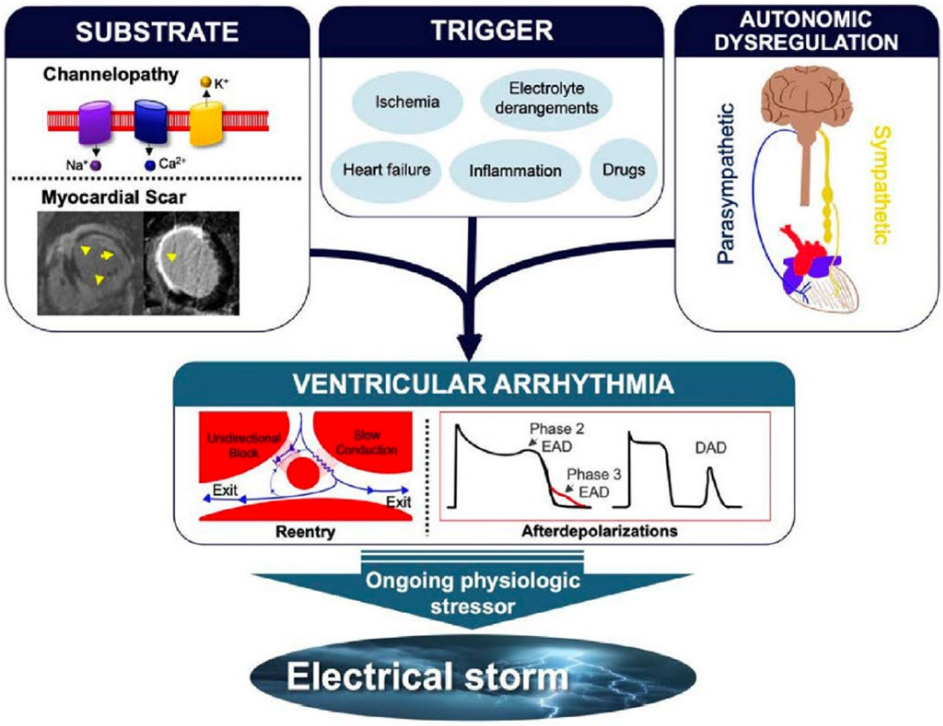


Abb. 6: Mechanismen der Arrhythmogenese des elektrischen Sturms. Jentzer JC et al., J Am Coll Cardiol. 2023; 81:2189-2206. **(11)**

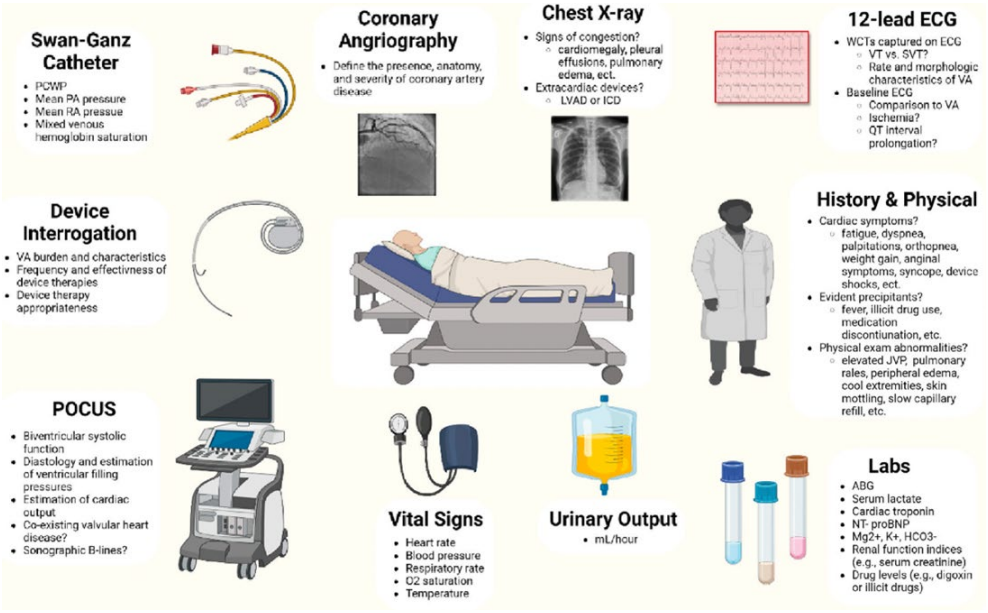


Abb. 7: Diagnostik und Abklärung bei elektrischem Sturm. Jentzer JC et al., J Am Coll Cardiol. 2023; 81:2189-2206. **(11)**

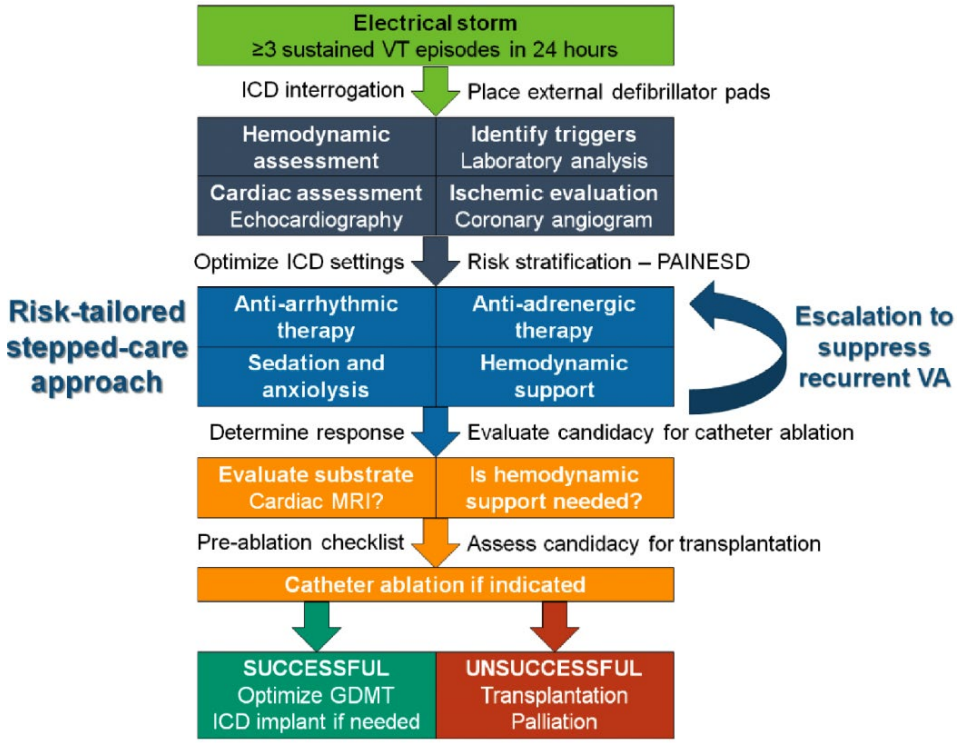


Abb. 8: Klinisches Management des elektrischen Sturms. Jentzer JC et al., J Am Coll Cardiol. 2023; 81:2189-2206. **(11)**

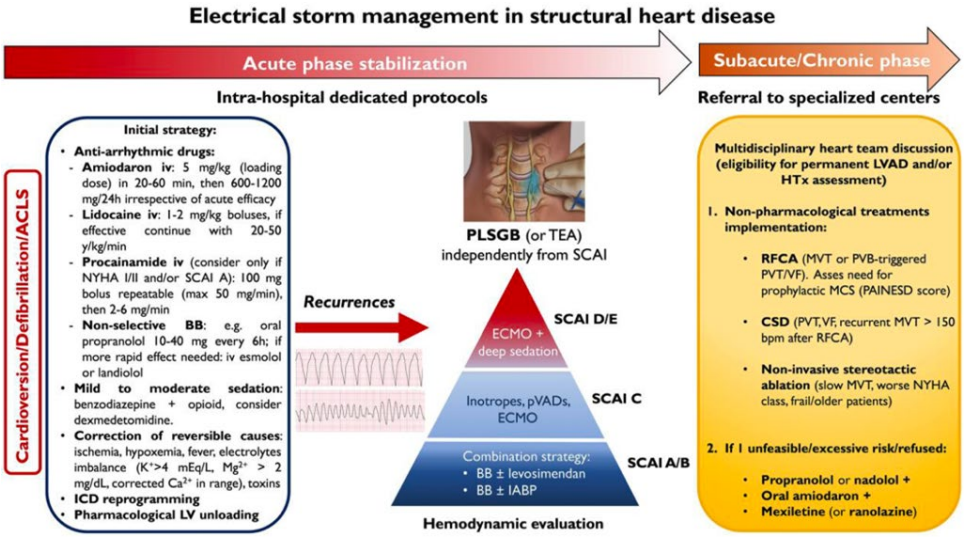


Abb. 9: Management des elektrischen Sturms unter besonderer Berücksichtigung der perkutanen Stellatumblockade. ACLS, advanced cardiovascular life support; BB, beta-blocker; CSD, cardiac sympathetic denervation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HTx, heart transplant; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVAD, left ventricular assist device; PLSGB, percutaneous left stellate ganglion block; pVADs, percutaneous ventricular assist devices; RFCA, radiofrequency catheter ablation; SCAI, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; TEA, thoracic epidural anaesthesia. Dusi V et al., EHJ Suppl; 25:C242-248. **(12)**

Kommentar: Im Jahr 2023 wurden mehrere „state of the art" Artikel zum Management des elektrischen Sturms veröffentlicht: Diese stellen für diese klinische Ausnahmesituation eine exzellente Orientierung dar. Naturgemäß sind Daten aus randomisierten Studien in diesem Feld rar; die Empfehlungen stützen sich überwiegend auf Registerdaten und Expertenmeinung. Der gemeinsame „rote Faden" ist das Augenmerk auf die Identifikation eines möglichen Trigger-prozesses; die stufenweise Eskalation von Sedierung und antiarrhythmischer Therapie; ggf. die Anwendung einer Stellatumblockade und letztlich bei nicht wenigen Patienten die Durchführung einer Katheterablation. Die Herztrans-plantation, evtl. auch in Form einer Autotransplantation, stellt die „ultima ratio" dar.

Alkhalaileh und Mitarbeiter untersuchten in einem prospektiven Register mit der konsekutiven Erfassung aller Patienten der Cleveland Clinic mit elektrischem Sturm bei monomorpher VT den Stellenwert der invasiven Koronarangiographie **(14)**. Bei insgesamt 97 Patienten (mittlere EF: 30.3 %; 67 % mit bekannter ischämischer Herzerkrankung) mit elektrischem Sturm bei monomorpher VT ohne anderweitige Hinweise auf ein akutes Koronarsyndrom erfolgte eine akute Katheterablation. Bei 45 % dieser Patienten erfolgte eine Ischämiediagnostik ohne dass ein Koronarverschluss oder relevante Ischämie nachgewiesen werden konnte (Abb. 10). Die Pat. Mit erfolgter Koronardiagnostik zeigten keine unterschiedliche Überlebenskurve im Verlauf.

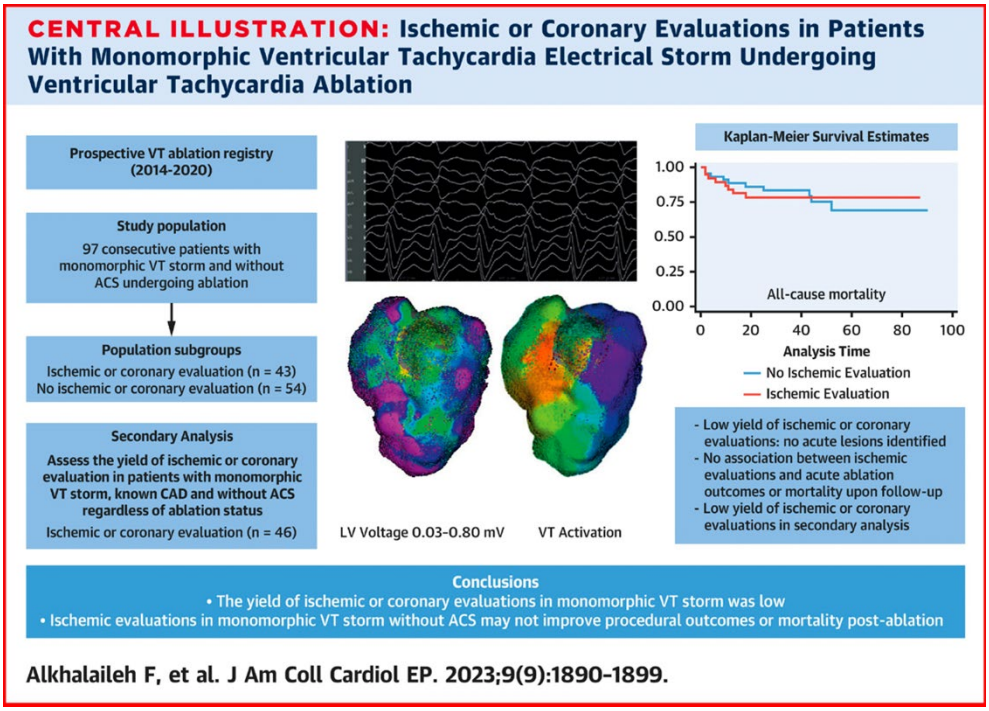


Abb. 10: Ischämiediagnostik bei Pat. mit Elektrischem Sturm aufgrund einer monomorphen VT und Katheterablation. Alkhalaileh F et al., JACC Clin Electrophysiol. 2023; 9:1890-1899. **(14)**

Kommentar: Eine prospektive Registerstudie mit klinischer Relevanz: Fehlen Zeichen eines akuten Koronarsyndroms bei elektrischem Sturm auf dem Boden einer monomorphen VT, ist der Nutzen einer Koronardiagnostik nicht nachweisbar: Es wäre von daher bei dringlicher Ablationsindikation auch möglich, darauf zu verzichten; insbesondere wenn andere antiarrhythmische Maßnahmen dadurch ggf. verzögert werden sollten.

Rao und Koautoren stellen sechs Patienten mit elektrischem Sturm vor, die einer Stellatumblockade mittels konv. Radiofrequenz behandelt wurden **(15).** Die Blockade erfolgte über eine 22 G RF Nadel; bei allen Patienten konnte entweder ein komplettes Sistieren der ventrikulären Aktivität oder zumindest eine deutliche Reduktion erreicht werden.

Martins berichtete über eine Serie von 45 Pat. aus 11 französischen Zentren, die eine Herztransplantation als „rescue strategy" bei Therapie-refraktärem elektrischem Sturm erhielten **(16).** Bei diesen schwer-erkrankten Patienten, u. a. hatten 22 Pat. eine mechanische Kreislaufunterstützung, konnte eine 1-Jahresüberlebensrate nach Herztransplantation von 68.9 % erreicht werden. Die In-Hospital-Mortalität lag bei 28.9 %.

Kommentar: Die Stellatumblockade wird in mehreren Fallberichten und Registern als effektives Manöver zur Sympathektomie bei elektrischem Sturm beschrieben. Die hier vorgestellte Technik unter Nutzung einer Radiofrequenznadel erscheint als gut praktikable technische Möglichkeit. Die „akute" Herztransplantation bleibt sicher einer kleinen Patientengruppe mit eher jüngerem Lebensalter (in der Studie im Mittel 55 Jahre) vorbehalten. Im Einzelfall sollte sie aber erwogen werden, da in diesem schwer kranken Kollektiv eine 1-Jahresüberlebensrate von immerhin fast 70 % berichtet werden.

8.2 Atriale Tachyarrhythmien

8.2.1 Inadäquate Sinustachykardie („inappropriate sinus tachycardia"/IAST)

„State of the Art"

Es handelt sich hierbei um eine pathologische Beschleunigung der nomotopen Automatiefunktion ohne fassbare organische oder medikamentöse Ursachen. Betroffene Patienten weisen bereits in Ruhe Frequenzen > 100 /min bzw. im 24-h-EKG eine mittlere Herzfrequenz > 90 /min auf oder sind in ihrer Belastbarkeit durch einen überschießenden Frequenzanstieg limitiert. Im Tachykardie-EKG imponieren weitgehend identische P-Wellen im Vergleich zu normofrequentem Sinusrhythmus sowie die Kriterien einer automatischen Impulsbildung. Die derzeit gültigen diagnostischen Kriterien einer inadäquaten Sinustachykardie wie auch die Behandlungsgrundsätze sind in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie festgehalten (1):

1. Vorhandensein einer persistierenden Sinustachykardie (Herzfrequenz > 100 /min) im Tagesverlauf mit einem deutlich überschießenden Anstieg bei körperlicher Aktivität sowie nächtliche Frequenznormalisierung (nachgewiesen im 24-h-Holter).

2. Die Tachykardie wie auch die Symptome sind nicht anfallsartig.

3. P-Wellen-Morphologie der Tachykardie wie auch die endokardiale Aktivierung sind identisch zum Sinusrhythmus.

4. Ausschluss einer sekundären Genese: u. a. Hyperthyreose, Phäochromocytom, mangelndes körperliches Training, Herzinsuffizienz, Sepsis.

Therapeutisch wird primär die Gabe von ß1-selektiven Adrenozeptorenblockern empfohlen, alternativ oder aber in Kombination kann Ivabradin oder in Einzelfällen auch Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp eingesetzt werden. In medikamentös therapierefraktären Fällen sollte eine Katheterablation angestrebt werden. Als ultima ratio steht die chirurgische Sinusknotenmodifikation zur Verfügung.

8.2.2 Ektope atriale Tachykardie

„State of the Art"

Es handelt sich hierbei um AT's, die außerhalb des Sinusknotens aus einem oder auch mehreren kleineren Myokardarealen entspringen und ein zentrifugales Aktivierungsmuster aufweisen. Als Mechanismus wurde neben einer Automatiestörung mit der charakteristischen Zyklusschwankung zu Beginn („warming up") und vor Terminierung („cooling down") getriggerte Aktivität und Kreiserregungen in Form eines intraatrialen „Mikro-Reentry" beschrieben. Digitalisglykoside sind die Substanzen, die als Ausdruck einer Überdosierung am häufigsten zur Medikamenten-induzierten Form der fokalen atrialen Tachykardien führen; meist besteht aufgrund der Digitaliswirkung auf den AV-Knoten ein bradykardes Überleitungsverhältnis bis hin zum kompletten AV-Block. Zur Therapie fokaler ATs vom Automatietyp wird aufgrund der Beteiligung

von Kalziumkanälen an der Tachykardieentstehung die Gabe von Verapamil empfohlen. Für die Tachykardiesuppression sind hohe Dosen erforderlich (mind. 3–4-mal 120 mg), die aufgrund der extrakardialen Nebenwirkungen zum Teil nicht toleriert werden. Zusätzlich kann ein sekundäres Therapieversagen im Sinne einer Tachyphylaxie beobachtet werden. Alternativ steht der Einsatz von ß-Blockern zur Verfügung, bei Ineffektivität muss eine Austestung von Propafenon, Flecainid, Sotalol oder Amiodaron erfolgen. Bei gehäuften Episoden sollte früh an die Möglichkeit einer Katheterablation mit hoher Erfolgsrate insbesondere aufgrund des Einsatzes moderner Mappingsysteme gedacht werden. Die Therapie der rezidivierenden fokalen AT vom Reentry-Typ nutzt ebenfalls die Katheterablation oder wird in Anlehnung an die Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns vornehmlich mit ß-Blockern, Klasse-IC- und Klasse-III-AA durchgeführt. Eine ganz besondere Entität innerhalb der ektopen AT‘s stellen die Formen mit Ursprung im Aortenbulbus dar. In der Leitlinienempfehlung der ESC wird das momentane strategische Vorgehen bei fokaler AT zusammengefasst **(Abb. 11)**.

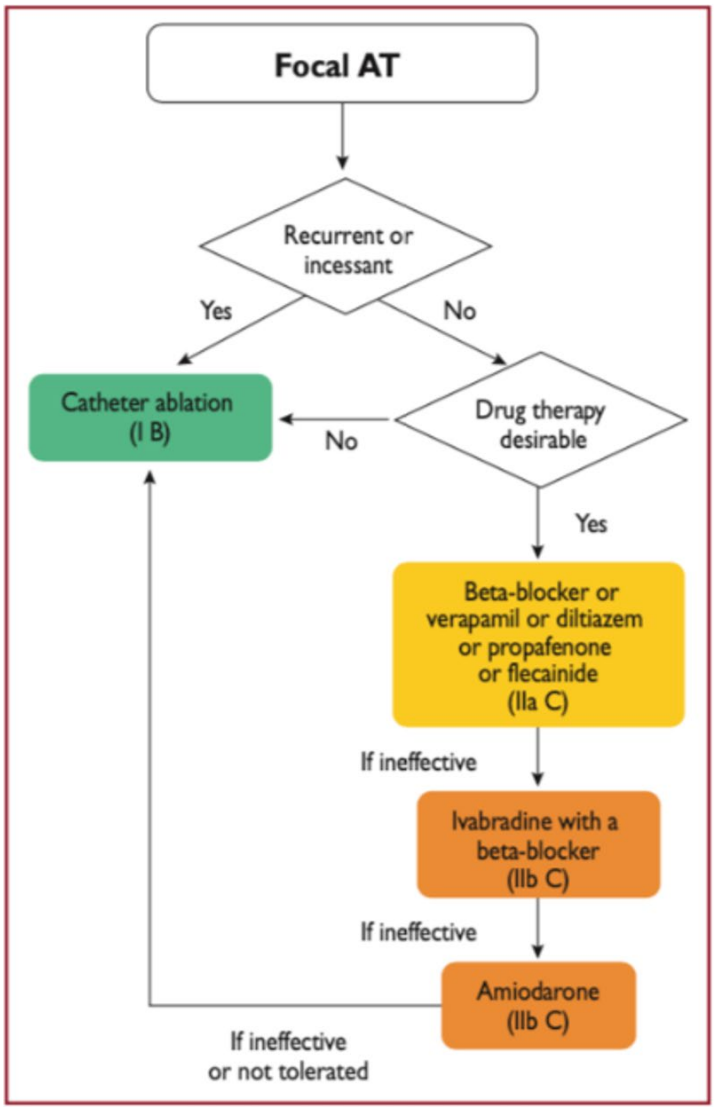


Abb. 11: Behandlungsempfehlung bei rezidivierender ektoper atrialer Tachykardie. Brugada J et al., Eur Heart J. 2020; 41(5),655-720. (1)

Aktuelle Studien

Takigawa und Kollegen berichten über 138 intrakardiale Mappingstudien an atrialen Tachykardien bei 95 Pat. Hierbei wurde die max. und min. Cykluslänge (CL), die Cykluslängenvariationen und die Atem-Abhängigkeit der Cykluslänge analysiert **(17).** Die max. und min. CL bei Makroreentry-Tachykardien wie auch bei Mikroreentry-Tachykardien waren signifikant kürzer als die entsprechenden CL bei fokalen Tachykardien. Eine absolute CL-Variation < 24 ms differenzierte Reentry-Tachykardien von fokalen Tachykardien mit einer Sensitivität von 96.9 % bei einer Spezifität von 100 %. Eine Korrelation von Atemaktivität und CL-Schwankung konnte bei 28/138 (20.3 %) der Tachykardien beobachtet werden; überwiegend zeigte sich dieses Phänomen bei rechtsatrialen Tachykardien (24 von 28 Tachykardien mit CL-Schwankung lagen im RA) **(siehe Abb. 12).**

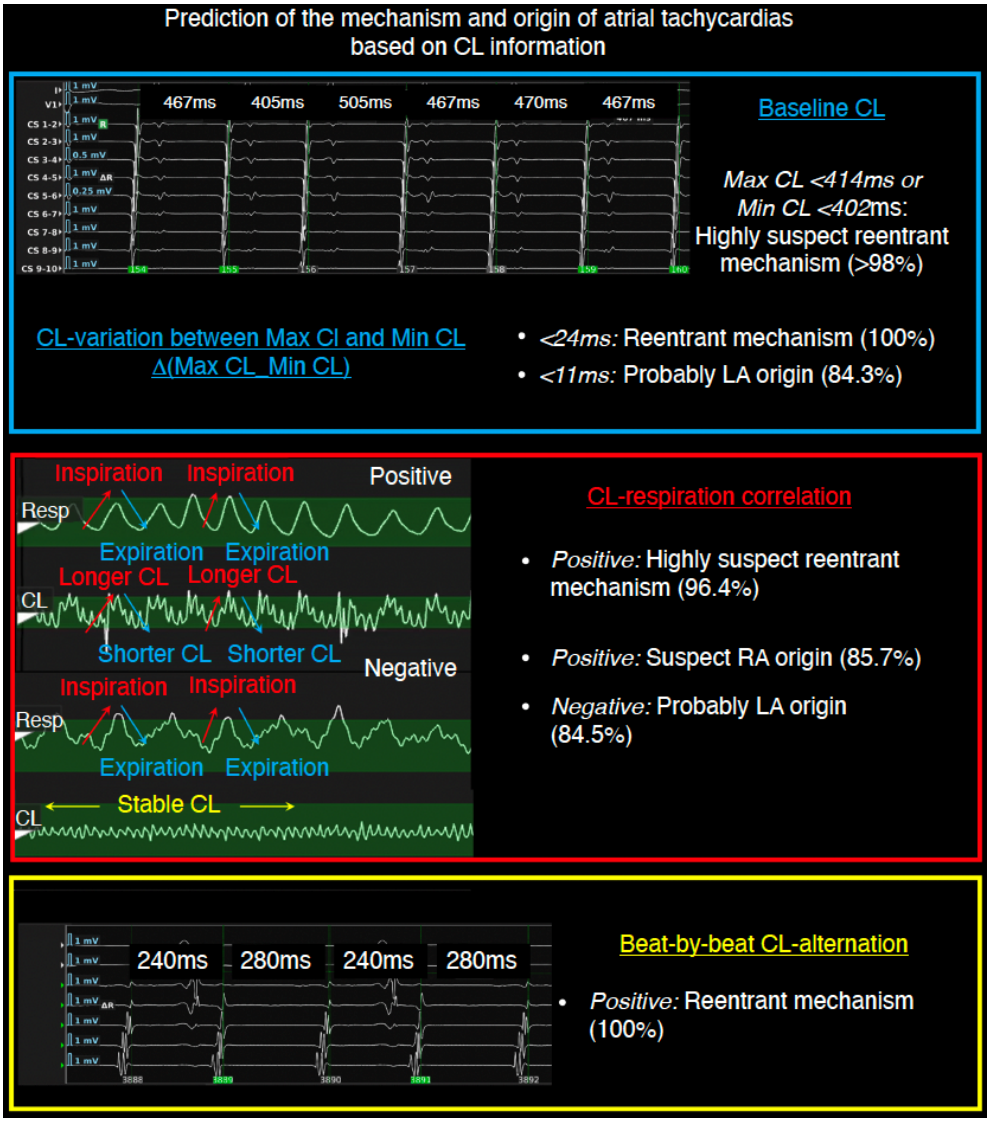


Abb. 12: Vorhersage des Ursprungortes atrialer Tachykardien aufgrund des Cykluslängenverhaltens**.** Takigawa M et al., Europace. 2023; 25:1-11. **(17)**

Kommentar: Spannende Informationen insbesondere für den invasiv tätigen Elektrophysiologen: aus relativ einfach zugänglicher Information wie der Zykluslängenvariation ergeben sich hohe Vorhersagewerte für den Ursprungsort einer Tachykardie. Diese Information erlaubt ein rascheres Zugehen auf die „richtige" Herzkammer: dies wiederum spart Zeit und hilft auch Risiken zu begrenzen!

Nakatani und Koautoren analysierten invasive Aktivierungsmaps von 126 atrialen Tachykardien, davon 57 mit einem isoelektrischen Intervall **(18).** Entgegen der üblichen Vorstellung zeigten sich bei 23 dieser Tachykardien (40 %) mit einem isoelektrischen Intervall ein Makro-Reentry-Mechanismus! Die multivariate Analyse ergab, dass kleinere aktivierte Myokardzonen und größere „low-voltage" Areale mit dem Vorliegen einer isoelektrischen Zone positiv korreliert waren (siehe Abb. 13).

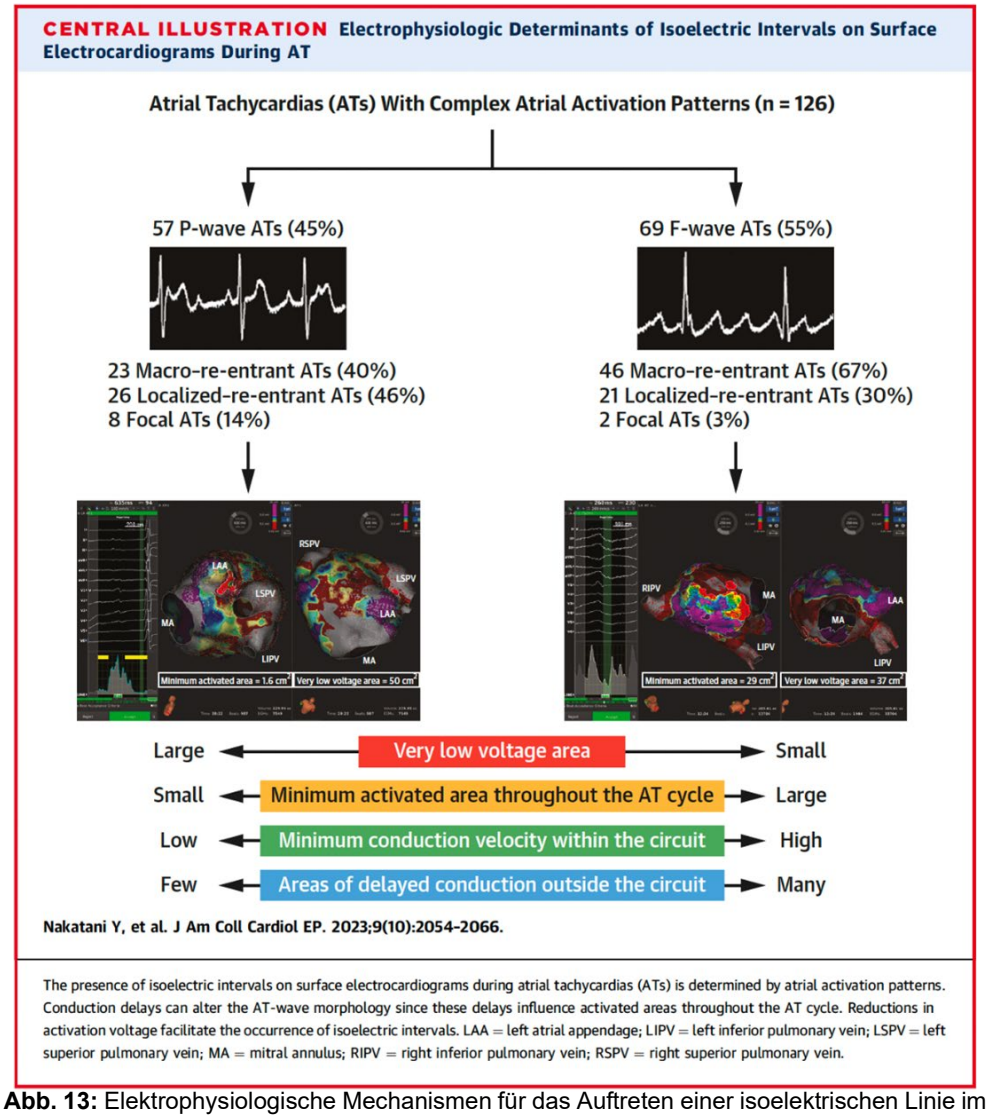


Abb. 13: Elektrophysiologische Mechanismen für das Auftreten einer isoelektrischen Linie im Oberflächen-EKG bei atrialen Tachykardien. Nakatani Y et al., JACC Clin Electrophysiol. 2023; 9:2054-2066. **(18)**

Kommentar: Diese Mapping-Untersuchung räumt mit einer lang bestehenden Vorstellung aus der Oberflächen-EKG-Analytik auf: Atriale Tachykardien mit isoelektrischem Intervall sind in einem relevanten Prozentsatz (hier 40 %) Makro-Reentry-Tachykardien! Die isoelektrische Linie ist nicht Ausdruck einer

fehlenden elektrischen Aktivität, sondern der Impuls ist in kleinen Myokardarealen mit geringer lokaler Voltage und langsamer Leitung „unterwegs“! Kurz zusammengefasst: eine isoelektrische Linie im Oberflächen-EKG schließt kein Vorhofflattern aus!

8.2.3 Vorhofflattern

„State of the Art“

Zu den atrialen Makro-Reentry-Tachykardien zählt man typisches und atypisches AFL, linksatriales AFL sowie nach kardiochirurgischen Eingriffen ein Makro-Reentry um eine Atriotomienarbe (sog. „inzisionales Vorhofflattern“). Bei der permanenten Form von AFL ist in Abhängigkeit vom Überleitungsverhältnis meist eine Frequenzkontrolle durch den Einsatz von Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ, ß-Blockern, Digitalisglykoside oder Amiodaron bei reduzierter LV-Funktion erforderlich. Die medikamentöse Rezidivprophylaxe nach Kardioversion wird wie bei AF durchgeführt. Für das typische AFL (u. a. negative Flatterwellen in den EKG-Ableitungen II, III und aVF) wie auch für die seltenere Form mit umgekehrtem rechtsatrialem Erregungsablauf steht inzwischen mit der Radiofrequenzablation eine kurative Therapie zur Verfügung, der aufgrund ihrer hohen Erfolgsrate der Vorzug gegenüber einer längerfristigen antiarrhythmischen Therapie gegeben werden sollte: Im Gegensatz zur linksatrialen Vorhofflimmerablation ist die Katheterablation des typischen AFL eine Prozedur mit hoher akuter Erfolgsquote und niedrigem prozeduralen Risikoprofil. Die Rezidivquote innerhalb eines Jahres liegt bei ca. 5–8 %. Im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie, die im Wesentlichen in Analogie zur medikamentösen Vorhofflimmerbehandlung durchgeführt wird, kann durch die AFL-Ablation die Rehospitalisierungsrate und die Rezidivquote signifikant gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Von daher kommt die Katheterablation des Vorhofflatterns auch als „first-line“-Therapie in Frage.

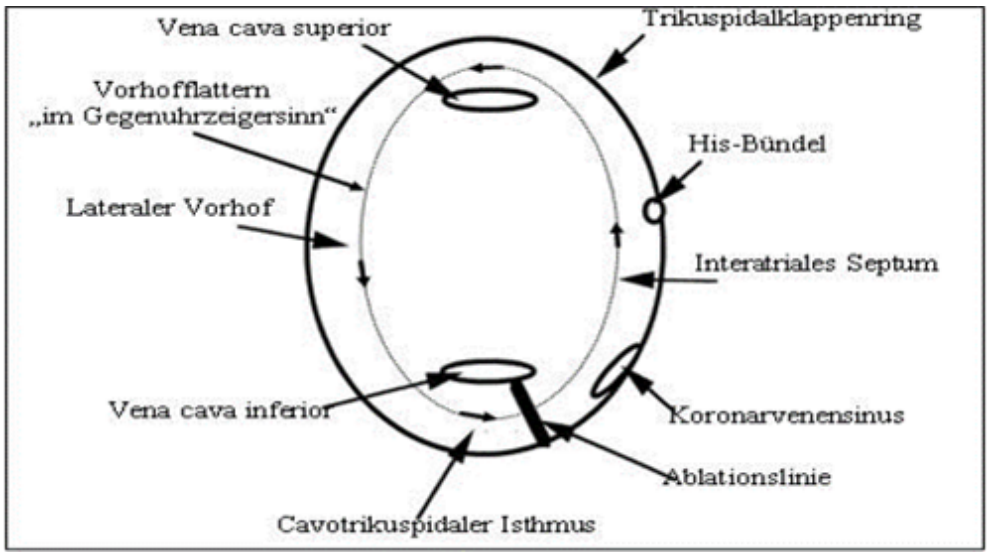


Abb. 14: Rechter Vorhof mit typischem Vorhofflattern „im Gegenuhrzeigersinn“ und Ablationsläsion im kavotrikuspidalen Isthmus. Der rechte Vorhof ist gemeinsam mit seinen anatomischen Barrieren schematisch wiedergegeben. Die Vena cava inferior mit der Eustachischen Klappe, der inferiore Trikuspidalklappenring sowie das Ostium des Koronarvenensinus begrenzen den kavotrikuspidalen Isthmus. Typisches Vorhofflattern „im Gegenuhrzeigersinn“ verläuft vom Vorhofdach nach inferior entlang der anterioren Vorhofwand zum

anterioren Isthmus und weiter nach septal sowie erneut nach superior zum Vorhofdach. Durch Applikation z. B. einer Ablationslinie vom inferoseptalen Trikuspidalklappenring zur Vena cava inferior wie dargestellt oder alternativ zum Ostium des Koronarvenensinus und weiter zur Vena cava inferior kann ein kavotrikuspidaler Leitungsblock induziert werden. (Quelle T. Lewalter)

Aktuelle Studien

Penela und Koautoren berichten das klinische „Outcome" einer randomisierten Studie über den Einsatz eines 1-Katheterkonzeptes vs. einer Strategie mit multiplen Kathetern zur Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus **(19).** Nach Randomisation von insgesamt 253 Pat. zeigte sich im 1-Katheterarm eine signifikant kürzere Prozedurzeit (37 ± 25 vs. 48 ± 27 min, p = 0.002) und eine geringere Anwendungszeit der Radiofrequenzenergie (428 ± 316 vs. 643 ± 519 sec, p < 0.001) sowie eine höhere Rate an „first-pass" Blockierungen im CTI (55 (45 %) vs. 37 (31 %), p = 0.044). Es ergaben sich keine Unterschiede in der Rezidivrate innerhalb eines Jahres (4 % 1-Kathetertechnik vs. 5 % multiple Katheter).

Kommentar: Für die Praxis der Ablationsbehandlung von rechtsatrialem Vorhofflattern liefert diese Studie wichtige Hinweise: Mit einem sehr reduzierten Ansatz (1 vs. 3 Katheter) ist ein mind. gleichwertiges klinisches Ergebnis zu erzielen! Dies ist insbesondere auch unter Kosten-Aspekten eine relevante Information. Die Herausforderung dieser Technik bleibt der konzise intra-prozedurale Nachweis eines bidirektionalen Isthmusblocks, was sicher eine deutliche Untersucher- und Erfahrungsabhängigkeit dieser Technik begründet.

8.2.4 Vorhofflimmern

„State of the Art"

Einleitung und Definitionen: Vorhofflimmern ist aufgrund seiner zunehmenden Häufigkeit, der assoziierten Schlaganfallgefährdung, der hämodynamischen Folgen sowie der z. T. ausgeprägten Begleitsymptomatik eine besondere therapeutische Herausforderung. Die vorliegenden unterschiedlichen Klassifikationen des Vorhofflimmerns beziehen sich auf pathophysiologische, ätiologische und klinische Aspekte. Von praktischer Bedeutung und allgemein akzeptiert ist die Unterteilung in:

- paroxysmales Vorhofflimmern (selbstterminierend, meist kürzer als 7 Tage),
- persistierendes Vorhofflimmern (terminiert nur nach medikamentöser oder elektrischer Kardioversion; meist länger als 7 Tage) oder
- permanentes Vorhofflimmern (anhaltendes Vorhofflimmern, das entweder nicht mit Kardioversion beendet werden kann oder bei dem keine Kardioversion versucht wurde).

Vor der Einleitung einer spezifischen Behandlung muss nach einer kausalen oder begünstigenden kardialen wie extrakardialen Erkrankung gefahndet werden (z. B. Hyperthyreose, hypertensive Herzerkrankung). Vorhofflimmern ohne zugrunde liegende kardiale oder extrakardiale Erkrankung findet sich in ca. 12–30 % aller Patienten.

Die aktuelle ESC-Leitlinie hat die derzeitigen Definitionen zusammengefasst und einige bisher übliche Klassifikationen wie „lone AF“ oder „chronic AF“ als nicht mehr aktuell klassifiziert. In Abgrenzung des persistierenden vom paroxysmalen handelt es sich auch dann um paroxysmales Vorhofflimmern, sofern die Arrhythmie innerhalb von 7 Tagen mit einer Intervention durchbrochen wird (z. B. Kardioversion).

8.2.4.1 Epidemiologie, Prognose, Pathogenese und Diagnostik

Vorhofflimmern entwickelt sich in der Regel auf dem Boden einer eventuell noch latenten kardiovaskulären Erkrankung. Am stärksten erhöht gegenüber der Normalbevölkerung ist die Wahrscheinlichkeit bei Patienten/Patientinnen mit Herzklappendefekt (um das 1,8–3,4-fache) und Herzinsuffizienz (um das 4,5–5,9-fache). Als weitere unabhängige prädisponierende Faktoren kristallisierten sich in einer Auswertung der Framingham-Daten (n = 4,731/38 Jahre Nachbeobachtung) Hypertonie (1,5–1,4-faches Risiko) und Diabetes mellitus (1,4–1,6-faches Risiko) heraus. Den größten Stellenwert als Risikofaktor hat aufgrund ihrer hohen Prävalenz ohne Zweifel die Hypertonie.

Neben den dominierenden kardiovaskulären Grunderkrankungen gibt es auch Faktoren und Begleitumstände für die Entstehung von Vorhofflimmern, die nichts oder nur indirekt mit dem Herz-Kreislauf-System zu tun haben wie u. a.

- genetische Disposition (1,8-fach erhöhtes Risiko bei einem betroffenen Elternteil),
- endokrine Stoffwechselstörungen (Schilddrüse, Glukoseverwertung),
- chronischer Alkoholabusus,
- Ausdauersport,
- psychosoziale Faktoren (Typ-A-Verhalten),
- Schlafapnoesyndrom.

Auch transientes Vorhofflimmern kann nicht nur kardial getriggert (akuter Myokardinfarkt, Myokarditis, Interventionen), sondern auch durch exzessiven Alkoholgenuss („Holiday-Heart-Syndrom“), diagnostische Eingriffe wie Bronchoskopie oder Pharmaka mit arrhythmogenem Potential induziert werden. Die Prävalenz des idiopathischen Vorhofflimmerns wird auf 15 % geschätzt. Die aktuelle ESC-Leitlinie stuft den Begriff „lone atrial fibrillation“ als historisch ein, da bei jeder Vorhofflimmererkrankung eine Pathologie zugrunde liegt.

Die ESC-Leitlinien führen in einer Übersicht alle aktuell bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern auf (20); besonderes Augenmerk wollen wir im Weiteren auf den Einfluss der Genetik sowie die Relevanz der Schlafapnoe werfen.

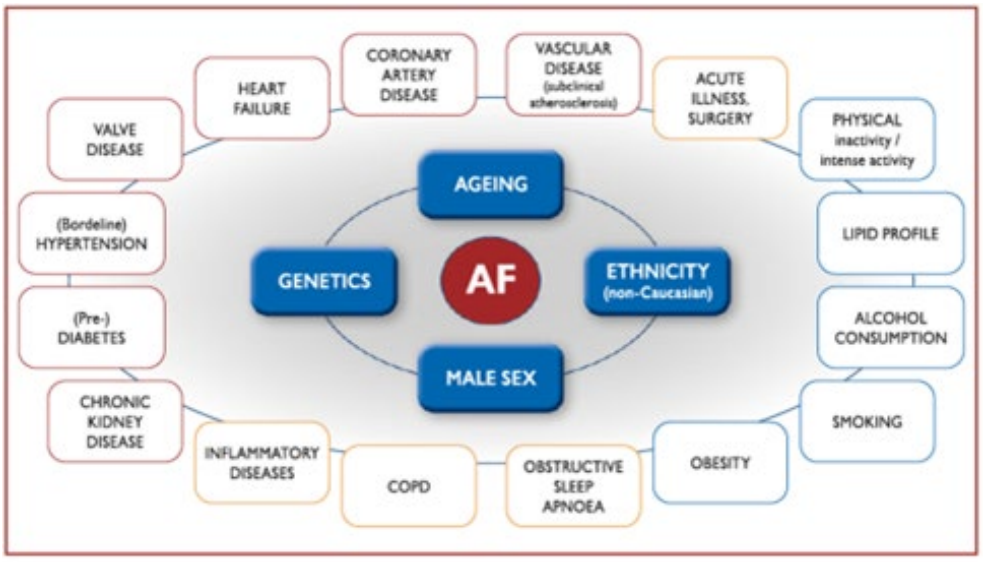
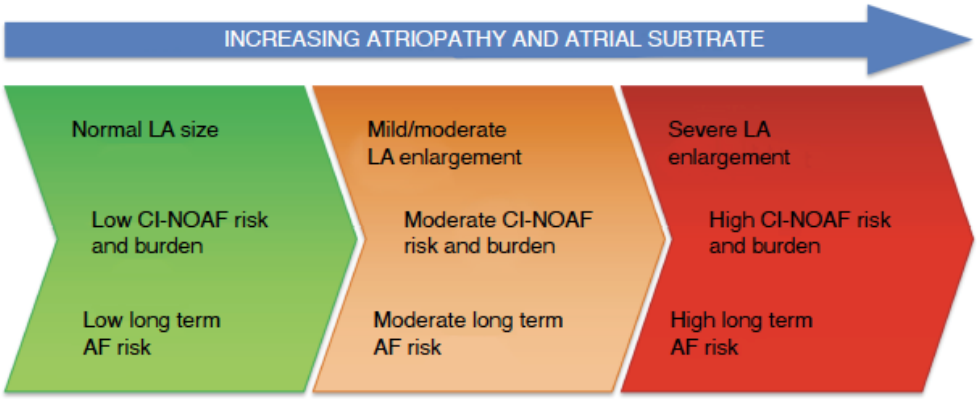


Abb. 15: Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern. Hindricks G et al., European Heart Journal. 2020; 00:1 126. (20)

Aktuelle Studien

Lancini und Mitarbeiter berichten über 7,030 Krankenhausaufnahmen auf eine Intensivstation mit über 509,000 h an Monitoring-Daten; es wurden 309 Pat. mit „critical illness associated new onset AF“ (CI-NOAF) identifiziert **(21).** Nach einer medianen Nachbeobachtung von 413 Tagen zeigte sich bei den 235 überlebenden und aus dem Krankenhaus entlassenen Pat. in 75 Fällen (31.9 %) weiterhin bzw. eine erneute Vorhofflimmeraktivität. Am stärksten mit erneutem Vorhofflimmern korreliert erwiesen sich ein initial erhöhter „AF burden“ (OR 15.03) sowie ein dilatierter linker Vorhof (OR 1.12). Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus waren lediglich 21.3 % der Pat. mit CI-NOAF oral antikoaguliert (siehe Abb. 16). Das erhöhte Risiko für weiterhin auftretendes Vorhofflimmern und die daraus resultierende Notwendigkeit zur Triggeridentifikation und ggf. Behandlung wie zur oralen Antikoagulation wird auch in dem aktuellen Statement der American Heart Association zu diesem Themenkomplex betont (22).



Amongst **critically ill** patients in ICU with **new onset AF** (CI-NOAF):

- **One third** had **subsequent AF diagnoses** post discharge during follow up
- **AF burden** in ICU and **left atrial size** are **independent predictors** of **subsequent AF**
- **Subsequent AF** seen in **63% of patients with AF burden >25%** of ICU stay
- **21% of patients** with CI-NOAF received **anticoagulation at hospital discharge**

Abb. 16: Parameter zur Risikoeinschätzung bei CI-NOAF. Lancini D et al., Europace. 2023; 25:300-307.**(21)**

Kommentar: Zahlreiche Studien und Kommentare betonen, dass im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko besteht, erneut Vorhofflimmern zu erleben, wenn ein Pat. sich im Rahmen einer Operation oder schweren Krankheitsphasen erstmalig als Vorhofflimmerpatient „outete". Soll man nun einfach alle Patienten mit dieser Form des Vorhofflimmerns dauerhaft antikoagulieren? Definitiv und durch Studien abgesichert wissen wir es nicht! Aber die Arbeitsgruppe um Lancini zeichnet einen Weg: Bei kleinem Vorhof und nur wenig Vorhofflimmeraktivität im Rahmen der akuten Erkrankung ist das zukünftige Risiko für Vorhofflimmern eher klein; man kann hier sicher individuell von einer dauerhaften oralen Antikoagulation Abstand nehmen; sollte aber bei diesen Patienten ein Monitoringkonzept etablieren! Warum nicht eine smart watch mit Vorhofflimmerdetektion einsetzen? Pat. Mit initial hohem „AF burden" und dilatiertem linken Vorhof haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko; hier sollte man nur sehr zurückhaltend die OAC absetzen.

Skibsted und Koautoren berichten über 817 Pat. Aus Dänemark, die bei PFO mit einem Okkluder versorgt worden sind; diese Pat. Wurden unter der Fragestellung „neu aufgetretenes Vorhofflimmern" mit 1,224 Pat. mit PFO ohne Okkludertherapie und 8,170 „gematchten" Individuen verglichen (23): Das 5-Jahres-Risiko von AF lag bei 7.8 %, in der Okkludergruppe, 3.1 % in der PFO-Gruppe und bei 1.2 % in der Kontrollgruppe. Innerhalb der ersten 3 Monate lag das AF-Risiko in der Okkludergruppe bei 3.1 % vs. PFO-Kohorte ohne Verschluss mit 1.2 % (siehe Abb. 17). Die Autoren sehen in Ihrer Zusammenfassung kein relevant erhöhtes Risiko für das längerfristige Auftreten von Vorhofflimmern durch die Implantation eines PFO-Okkluders.

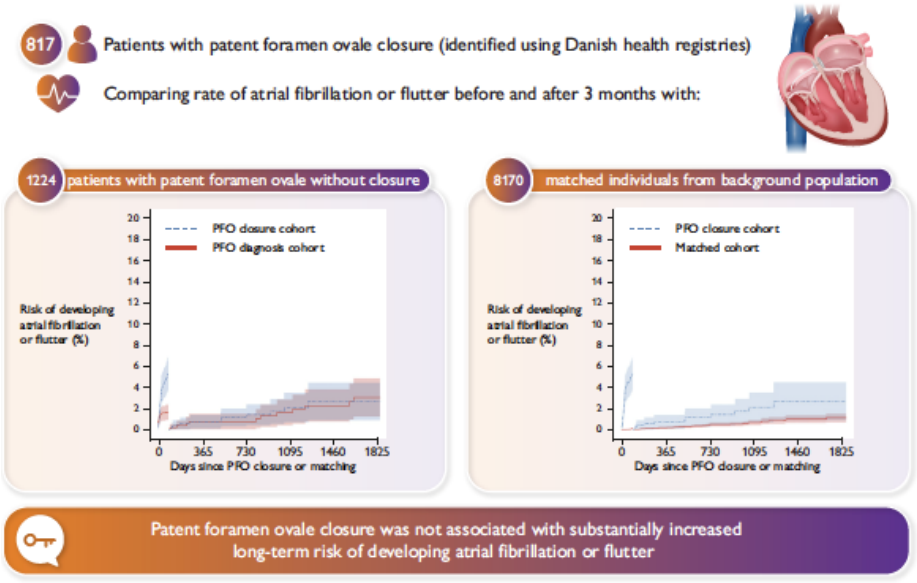


Abb. 17: Auftreten von Vorhofflimmern nach PFO-Verschluss. Skibsted CV et al., EHJ. 2023; 44:3469-3477. (23)

In dem Editorial von John Camm werden die Daten der Studie von Skibsted sehr ausgewogen diskutiert und auch graphisch in einen größeren Zusammenhang gestellt (siehe Abb. 18). Er erläutert, dass diese Studie die Bedenken gegen Okkluder-induziertes Vorhofflimmern reduzieren will; diese Bedenken aber auch angesichts der berichteten Zahlen nicht ganz ausräumen kann **(24).** Als ein „vorsichtigeres" Statement als die üblichen Leitlinien in diesem Feld (z. B. 2022 Guideline der Society for Cardiovascular Angiography & Interventions (SCAI)) führt er die „2023 National Guideline for Stroke for the United Kingdom and Ireland" an, in der auf die explizit auf die Abwägung der Schlaganfall-verhinderung durch PFO-Verschluss vs. perinterventionelle Risiken und auch das erhöhte Vorhofflimmerrisiko hingewiesen wird.

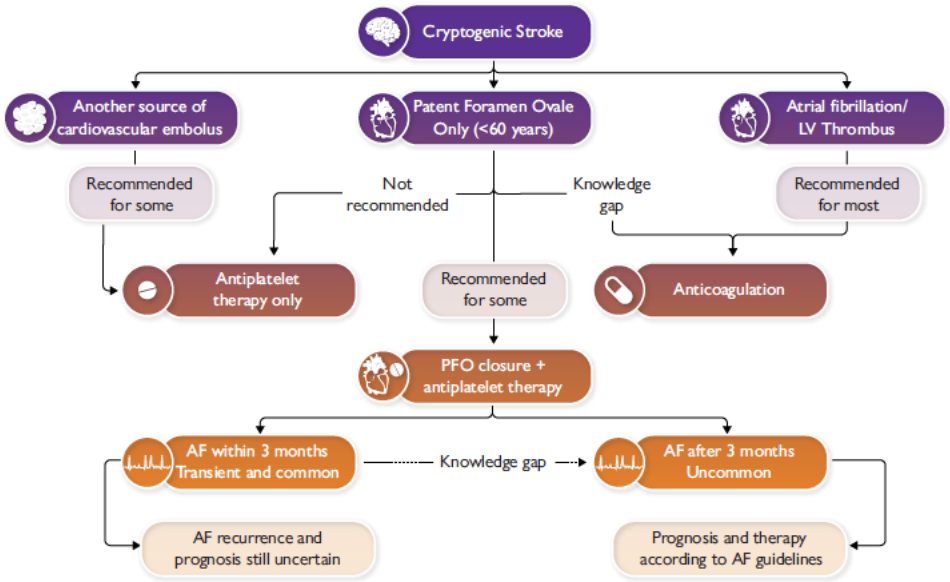


Abb. 18: Vorgehen bei kryptogenem Schlaganfall. Camm AJ. EHJ. 2023; 44:3478-3480. **(24)**

Kommentar: Bei gegebener Indikation zum PFO-Verschluss sollte der Verschluss nicht deshalb nicht durchgeführt werden, weil das Risiko für Vorhofflimmern im Verlauf gering erhöht ist. Es sollte aber unbedingt mit dem betroffenen Pat. Diskutiert und erörtert werden! Es muss auch auf das relevant erhöhte Auftreten von passagerem Vorhofflimmern innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation hingewiesen werden.

Kirchhof und Koautoren berichten über 2,536 Pat. mit implantierten elektrisch aktiven Geräten, älter als 65 Jahre, mit dem Nachweis von „atrial high rate episodes“ (AHRE) von mehr als 6 min (25). Nach Randomisation auf Edoxaban (1,270 Pat.) und Placebo (1,266 Pat.) wurden über einen Nachsorgezeitraum von im median 21 Monate der primäre Effizienz-Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, syst. Embolie) wie auch der Sicherheits-endpunkt (Kombination aus Tod jedweder Ursache oder große Blutung) analysiert. Der primäre Effizienz-Endpunkt trat bei 83 Pat. in der Edoxaban-Gruppe und bei 101 Pat. in der Placebo-Gruppe auf (hazard ratio 0.81; 95 % confidence interval [CI], 0.60 to 1.08; p = 0.15). Die Schlaganfallrate lag in beiden Gruppen bei ca. 1 %. Ein Sicherheitsendpunkt wurde bei 149 Pat. (5.9 % pro Pat.jahr) in der Edoxaban und bei 114 Pat. (4.5 % pro Pat.jahr) in der Placebo-Gruppe beobachtet (hazard ratio, 1.31; 95 % CI, 1.02 to 1.67; p = 0.03).

In einer kürzlich publizierten präspezifizierten Subanalyse der NOAH-AFNET 6 Studie wurden 259 Pat. mit einer AHRE-Dauer von ≥ 24 h präsentiert (26): der primäre Endpunkt trat bei Pat. unter Edoxaban bei 9/132 Pat. und bei 14/127 Pat. unter Placebo-Behandlung auf; die AHRE-Dauer zeigte keine Interaktion mit der Effizienz (p-interaktion = 0.65) oder der Sicherheit (p-interaktion = 0.98).

Healey und Mitarbeiter randomisierten 4,012 Pat. (76 ± 7.6 J.) mit subklinischem Vorhofflimmern (mind. 6 min bis max. 24 h), detektiert mit einem implantierten Herzschrittmacher oder Defibrillator auf die Einnahme vom Apixaban oder 81 mg ASS täglich (27). Nach im Mittel 3.5 ± 1.8 J. Nachsorge war ein Schlaganfall oder systemische Embolie (primärer Effizienz-Endpunkt) bei 55 Pat. in der Edoxaban-Gruppe und bei 86 Pat. in der ASS-Gruppe aufgetreten (hazard ratio, 0.63; 95 % confidence interval [CI], 0.45 to 0.88; p = 0.007). Die Rate großer Blutungen lag in der Apixaban-Gruppe bei 1.71 % pro Patientenjahr und bei 0,94 % pro Patientenjahr in der ASS-Gruppe. (hazard ratio, 1.80; 95 % CI, 1.26 to 2.57; p = 0.001).

Das beide Arbeiten begleitende Editorial stellte beide Studienergebnisse sehr übersichtlich synoptisch dar (28) (Abb.: Die beiden randomisierten Studien ARTESIA und NOAH-AFNET bei Patienten mit subklinischem Vorhofflimmern).

In einer ersten Meta-Analyse dieser beiden Studien NOAH-AFNET 6 und ARTESIA konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe einer oralen Antikoagulation mit Edoxaban oder Apixaban das relative Risiko eines Schlaganfalls um ca. 32 % gesenkt werden kann; das Risiko einer schweren Blutung dagegen relativ um 62 % ansteigt (29).

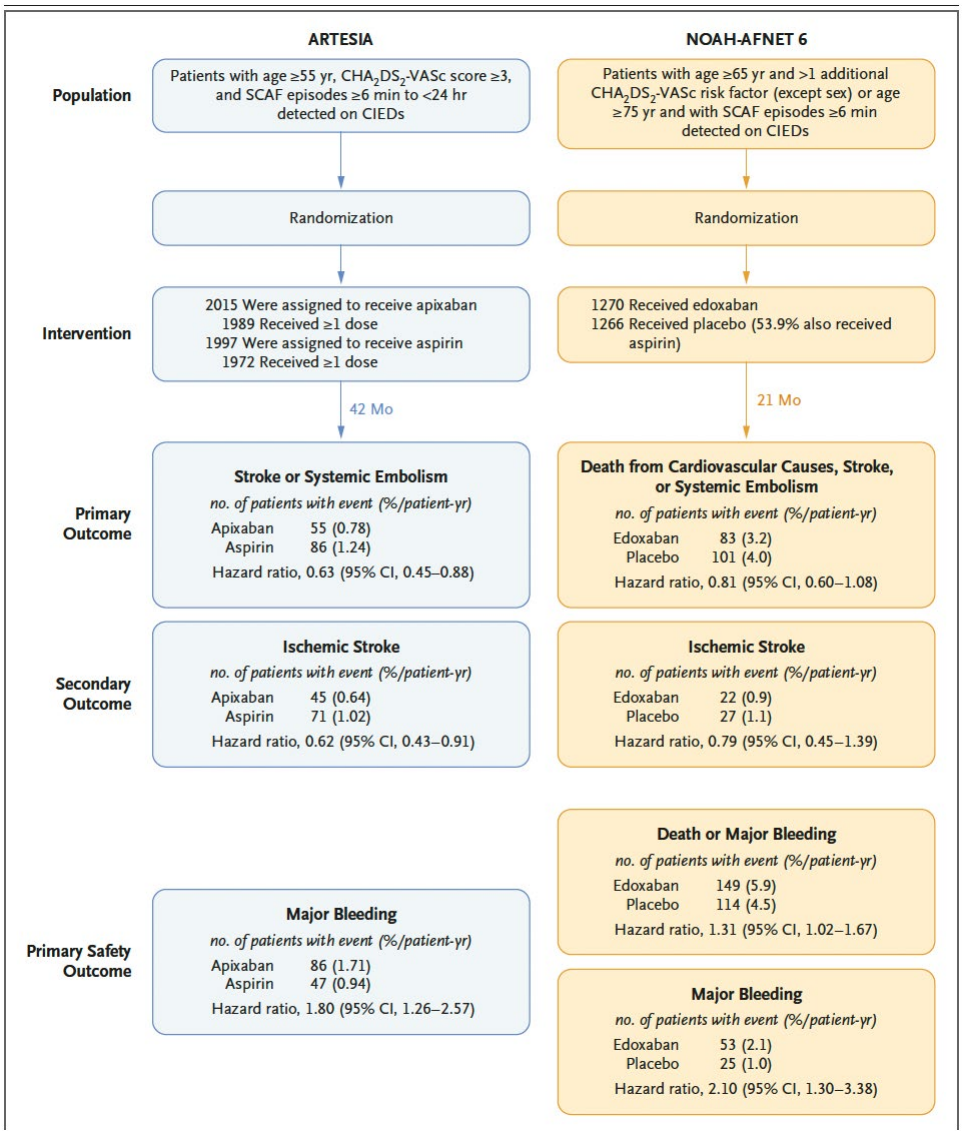


Abb. 19: Die beiden randomisierten Studien ARTESIA und NOAH-AFNET bei Patienten mit subklinischem Vorhofflimmern. Svennberg E. NEJM. 2023; 390(2):175-177. *(28)*

Kommentar: Endlich liegen hochqualitative Studiendaten zu dieser schwierigen aber auch praktisch wichtigen Frage vor: Was soll ich tun (Antikoagulation?) wenn ich bei einem Pat. mit Herzschrittmacher oder Defibrillator in der Gerätekontrolle AHRE nachweisen kann? Eine klare Antwort gibt es leider nicht: Ich kann mittels Antikoagulation zwar die Schlaganfallrate reduzieren (relativ um ca. 30 %), ich steigere dann aber signifikant die Rate an großen Blutungen. Es kann hier nur eine individuelle Lösung geben. Patienten mit eher geringen Blutungsrisiken und aber höherem CHADS Vasc Score wird man eher einer oralen Antikoagulation unterziehen; Pat. mit bekannter Blutungsneigung z. B. bei nicht kausal behandelbaren gastrointestinalen Blutungsquellen wird man derzeit wohl nicht dauerhaft oral antikoagulieren.

Naser und Koautoren berichten über 1,747 Pat. mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern und über 29,623 Pat., beide Gruppen ohne bekannte strukturelle Herzerkrankung. Mittels „propensity score matching“ (Alter, Geschlecht, BMI und Begleiterkrankungen) wurde für das Vorhofflimmerkollektiv eine Kontrollgruppe im SR geschaffen (30). Mittels echokardiographischer Parameter

definierte er das Vorliegen einer schweren oder moderaten diastolischen Dysfunktion (DD): Bei Pat. Mit neu-aufgetretenem AF zeigte sich eine schwere DD in 8 % vs. 3 % im SR; eine moderate DD lag bei AF in 25 % vs. 16 % im SR vor. Innerhalb einer Nachsorge von 3.2 Jahren zeigten Pat. Mit neu-aufgetretenem AF eine 2–4-fach so schnelle Progression einer diastol. Dysfunktion (sieh Abb. Prävalenz und Progression einer diastol. Dysfunktion bei Pat. mit neu-aufgetretenem Vorhofflimmern).

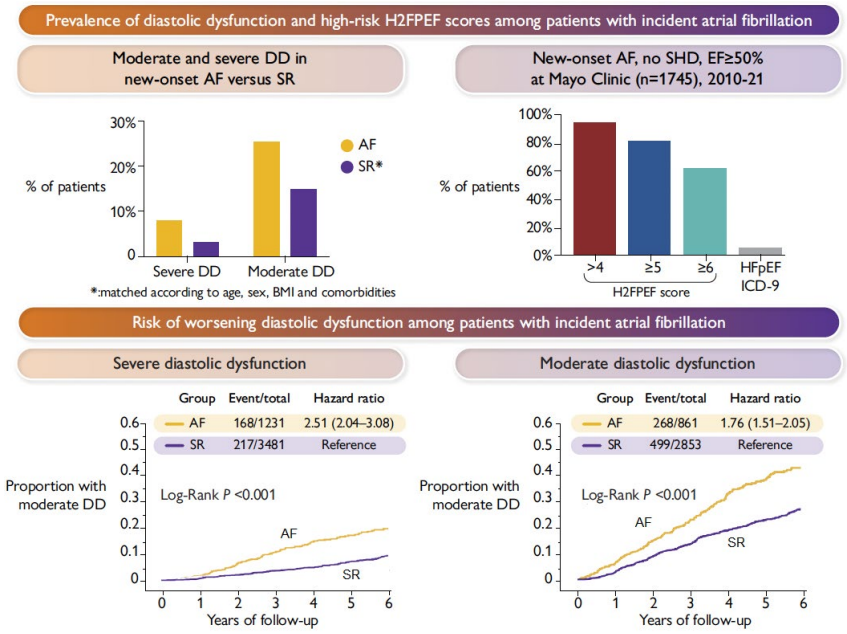


Abb. 20: Abb. Prävalenz und Progression einer diastol. Dysfunktion bei Pat. mit neu-aufgetretenem Vorhofflimmern. Nasser JA et al., Eur Heart J. 2023; 44:5049-5060. (30)

Kommentar: Die Symptomatik von neu-aufgetretenem Vorhofflimmern entspricht weitgehend der einer milden Herzinsuffizienz; daher ist das Erkennen einer HFpEF bei gleichzeitigem Vorhofflimmern sehr schwierig und wurde sicher in der Vergangenheit bei vielen Patienten verpasst. Diese Studie sensibilisiert uns für die relativ große Schnittmenge zwischen diesen beiden Erkrankungen; praktisch bedeutet dies, dass wir bei Pat. mit neu-aufgetretenem AF nach dem Vorliegen einer HFpEF fahnden sollten; dies fällt sicher leichter, wenn sich der Patient (wieder) im SR befindet, da dann die geforderten echokardiographischen Parameter besser zu erheben sind (zumal die Interpretation der BNP-Werte bei Vorhofflimmern erschwert ist).

8.2.4.2 Therapie: Differentialtherapie, Rhythmus- oder Frequenzkontrolle

„State of the Art“

Falls nach Ausschluss oder adäquater Behandlung eines Grundleidens die Vorhofflimmer- oder Vorhofflatter-Arrhythmie in permanenter oder rezidivierender Form persistiert, kann eine spezifische Therapie erforderlich werden. Hierbei unterscheidet man zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien:

- die sog. Frequenzkontrolle mit Kontrolle der Kammerfrequenz im Rahmen der Vorhofflimmerarrhythmie (ohne Versuch der Kardioversion oder der Rezidivprophylaxe).

- die sog. Rhythmuskontrolle als die Anwendung Sinusrhythmusherstellender oder -erhaltender Maßnahmen bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern.

Die Entscheidung welcher Strategie gefolgt wird, muss bei jedem Patienten individuell getroffen werden und basiert im Wesentlichen auf zwei Determinanten: Zum einen die Wahrscheinlichkeit Sinusrhythmus z. B. nach Kardioversion zumindest mittelfristig stabilisieren zu können und zum anderen die Schwere der Symptomatik bzw. der hämodynamischen Beeinträchtigung. Insbesondere die Wahrscheinlichkeit Sinusrhythmus zu erhalten ist keine klar definierbare Größe, sondern die Integration zahlreicher Parameter wie u. a. die Länge der Vorhofflimmeranamnese, die Geschwindigkeit der Zunahme an Vorhofflimmern (Länge und/oder Episodenzahl), Art und Schwere der kardialen Grunderkrankung v. a. das Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung, Anzahl bislang ineffizienter Antiarrhythmika, die Häufigkeit von Kardioversionen, das Patientenalter sowie elektrokardiographische (u. a. Breite und Morphologie der P-Welle) und echokardiographische Parameter (u. a. Vorhofgröße, Flussgeschwindigkeit im linksatrialen Vorhofohr). Da in keiner vergleichenden Studie (Rhythmus- vs. Frequenzkontrolle) ein wesentlicher Vorteil insbesondere Überlebensvorteil von Sinusrhythmus-erhaltend behandelten Patienten nachweisbar war, empfehlen wir Patienten mit keiner oder nur geringer Symptomatik ohne hämodynamische Beeinträchtigung durch das Vorhofflimmern oder Patienten mit nur geringer Wahrscheinlichkeit eines Sinusrhythmuserhalts vorzugsweise einer reinen „Frequenzkontrolle“ zuzuführen. Eine „Rhythmuskontrolle“, d. h. Kardioversion oder Sinusrhythmus-erhaltende Therapie sollte u. E. nach immer dann angestrebt werden, wenn eine deutliche, den Patienten belastende Vorhofflimmer-korrelierte Symptomatik oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen zumindest mittelfristigen Sinusrhythmuserhalt vorliegt**.** Im Zuge der weiteren Therapie erfolgt die Entscheidung, ob eine Frequenzkontrolle ausreicht oder ob die Rhythmisierung des Vorhofflimmerns angestrebt werden soll.

Aktuelle Studien

Jensen und Mitarbeiter berichten über ein Sub-Analyse der EAST AF-Net-Studie **(31)**: 217 (8 %) der ursprünglich 2,789 Pat. der EAST AFNET-Studie wiesen in der Anamnese einen durchgemachten Schlaganfall auf; nach Randomisation auf eine frühe Rhythmuskontrolle vs. Standardtherapie trat innerhalb von 4.7 Jahren ein primäres Ereignis (Tod jedweder Ursache, Schlaganfall oder Nebenwirkung der Rhythmuskontrolle) bei 18 (16 %) der 110 Patienten in der frühen Rhythmuskontrolle vs. 33 (31 %) von 107 Pat. In der Standardtherapie auf.

Lee und Koautoren analysierten 53,509 Pat. mit Vorhofflimmern und Schlaganfall aus Korea von denen 12,455 mit einer „frühen“ und Rhythmuskontrolle behandelt wurden; als Kontrollgruppe diente nach „propensity score matching“ eine Kohorte von 41,054 Pat. mit einer Standardtherapie (32). Innerhalb eines medianen Nachsorgezeitraums von 2.6 Jahren hatten 4,382 Patienten einen erneuten Schlaganfall (allen Pat. war eine orale Antikoagulation verordnet worden). Die frühe Rhythmuskontrolle wies dabei eine signifikant niedrigere Schlaganfallrate auf als die Standardtherapie (HR 0.72, 95 % CI: 0.666–0.779; p < 0.001) (siehe Abb. 21).

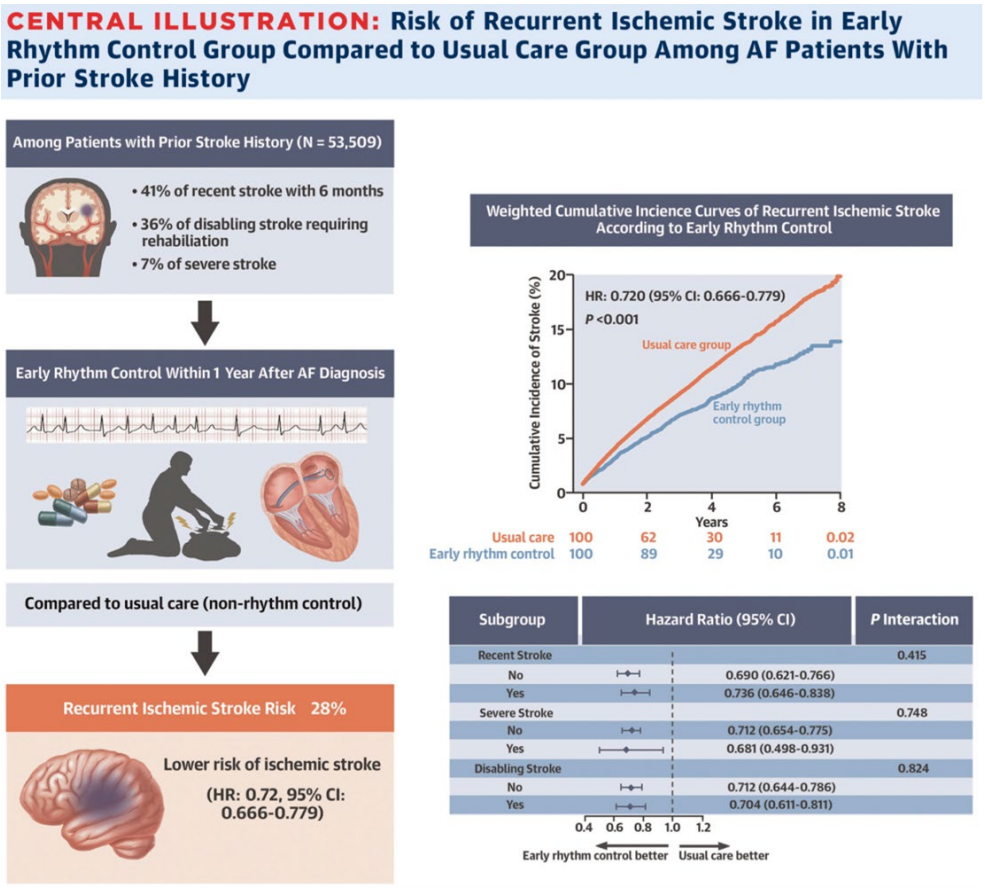


Abb. 21: Risiko eines erneuten Schlaganfalls bei Pat. mit früher Rhythmuskontrolle vs. Standardtherapie bei Vorhofflimmern. Lee SR et al., JACC EP. 2023 ;9:1121-1133. (32)

Kommentar: Die EAST-AFNET-Studie hat im Grundsatz den klinischen Nutzen einer frühen Rhythmuskotrolle gezeigt und ist im letzten Jahr hier ausführlich diskutiert worden. Jetzt wurden verschiedene Subanalysen vorgestellt: Auch Pat. mit einer Vorgeschichte eines Schlaganfalls profitieren vom frühen und intensivierten Sinusrhythmuserhalt; Sie sind noch nicht „zu weit“ gelaufen bzw. in einem zu späten Stadium, um von dieser Strategie klinisch relevant zu profitieren! Unterstrichen wird dies durch die Daten einer großen Kohorte aus Korea: Hier wurde die Re-Schlaganfallrate durch frühe Rhythmuskontrolle trotz oraler Antikoagulation signifikant gesenkt! Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass wir der Rhythmuskontrolle auch bei Pat. mit durchgemachtem Schlaganfall unter oraler Antikoagulation prinzipiell den Vorrang einräumen sollten; es muss natürlich insgesamt praktikabel bleiben, d. h. der Zustand des Pat. nach Schlaganfall muss hier besondere Berücksichtigung erfahren.

8.2.4.3 Frequenzkontrolle

„State of the Art“ – Frequenzkontrolle

In der Frequenzkontrolle entscheidet sich das Ausmaß der Kontrolle (d. h. eher gering mit einem Zielbericht von < 110 Schlägen pro Minute in Abgrenzung zu einer strikten Kontrolle mit Frequenzen von z. B. unter 80 Schlägen pro Minute) am Ausmaß der Symptomatik. Sollten Symptome bestehen, wird im zweiten Therapieschritt der niedrigere Grenzwert angestrebt.

Die aktuellen ESC-Leitlinien geben einen Ablauf zur Umsetzung einer optimalen Frequenzkontrolle vor (20): Nach Einleitung einer nodal-leitungsverzögernden Medikation mit ß-Blockern oder beim Fehlen einer Herzinsuffizienz auch mit Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern wird in der initialen Re-Evaluation die Frage nach einer ausreichenden Frequenzsenkung, Symptomstatus oder Lebensqualität gestellt. Sollte hier kein zufriedenstellender Stand oder keine Frequenzsenkung < 110 /min erzielt worden sein, kann die Medikation eskaliert werden (auch unter Hinzuziehung von Digitalisglykosiden); als ultima ratio steht die Schrittmacherversorgung (primär als CRT-Therapie) und AV-Knotenablation zur Verfügung.

Aktuelle Studie

Westergaard und Mitarbeiter berichten über das 1-Jahres-Risiko in einer „all-comer“-Kohorte über das Risiko einer neu-aufgetretenen Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität in Bezug auf Ihre Herzfrequenz in Patienten mit AF unter dem Behandlungskonzept einer Frequenzkontrolle **(33)**: Bei insgesamt 7,408 Pat. (medianes Alter 78 J.) mit einer medianen HF von 83 bpm entwickelten im Verlauf 666 Pat. (9 %) eine Herzinsuffizienz (siehe Abb. 22); 858 Pat. (11.6 %) verstarben im Laufe der Nachbeobachtung. Pat. mit einer HF im AF von 100–110 wiesen eine HR von 1.46 und Pat. mit einer HF > 110 eine HR von 2.41 für eine neue Herzinsuffizienz und 1.44 respektive 1.34 für die Gesamtmortalität im Vergleich zu Pat. mit einer HF von 60–79 auf.

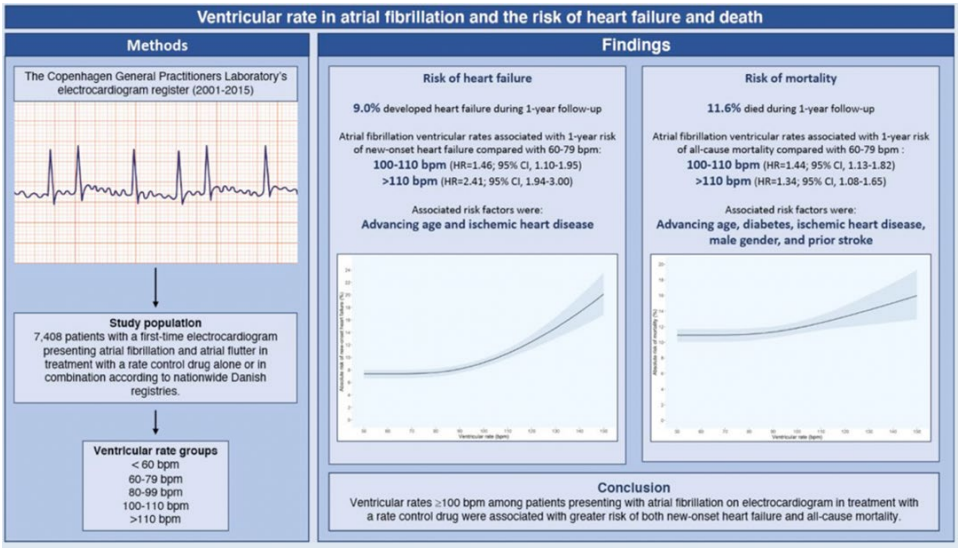


Abb. 22: Herzfrequenz im Vorhofflimmern und das Risiko einer neu-entwickelten Herzinsuffizienz bzw. Mortalität. Westergaard LM et al., Europace. 2023; 25:1-9. **(33)**

Kommentar: So ganz wird durch die vorgelegte Untersuchung das Kernproblem nicht geöst; ist die hohe Herzfrequenz der primäre Treiber von Herzinsuffizienz und Tod oder ggf. in Teilen bereits Ausdruck einer kardialen Problematik? Dennoch, wir sollten unsere Patienten vor der Tachymyopathie schützen und im Rahmen eines Frequenzkontrollkonzeptes bei permanentem AF auf Herzfrequenzen von mind. im Mittel 80–90, besser zwischen 60 und 80/min einstellen!

8.2.4.4 Rhythmuskontrolle

Im Rahmen der aktuellen ESC-Leitlinien aus dem Jahre 2020 wurde eine Neubewertung insbesondere im Bereich der Rhythmuskontrolle vorgenommen **(20)**. Nicht nur, dass grundsätzlich die Ablationsbehandlung auch als Erststrategie akzeptierte ist, z. B. beim paroxysmalen Vorhofflimmern auch als IIa Indikation; beim Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LV-Funktion rangiert die Ablation als Klasse I Indikation (siehe **Abb. 23**).

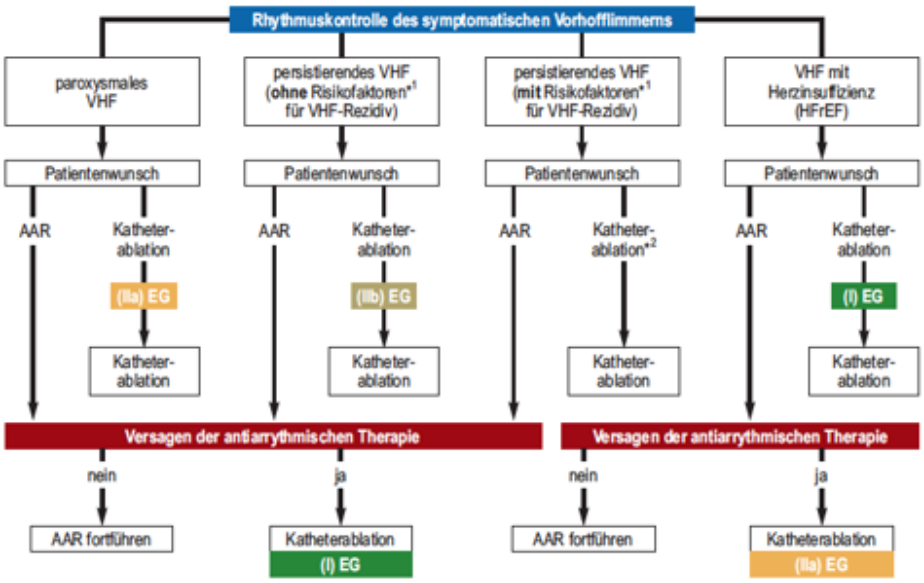


Abb. 23: Strategiewahl bei dem Konzept der Rhythmuskontrolle. Hindricks G et al., European Heart Journal. 2020; 00:1-126. (20)

Sollte man sich bei einem Patienten zu einer Rhythmuskontrolle entschließen, ist es von besonderer Wichtigkeit, dass Risikofaktoren, die dazu beitragen, dass z. B. eine Ablationsbehandlung keinen Erfolg zeigt, minimiert werden (siehe **Abb. 24**).

Abb. 24: Risikofaktoren, die zum einen zur Ausbildung von Vorhofflimmern beitragen, zum anderen den Erfolg einer Rhythmus-kontrollierenden Strategie reduzieren. Hindricks G et al., European Heart Journal. 2020; 00:1-126. (20)

Aktuelle Studien – Medikamentöse und Nicht-Interventionelle Rhythmus-kontrolle

Elliott und Mitarbeiter berichten über eine prospektive, randomisierte Studie an 120 Pat. mit sympt. Paroxysmalem oder persistierendem AF **(34).** Es erfolgte eine 1:1-Randomisation auf eine Gruppe mit intensiviertem Sport- und Übungsprogramm über 6 Monate oder „usual care“: nach 12 Monaten konnte AF-Rezidivfreiheit (ohne Antiarrhythmika oder Ablationstherapie) bei 24 von 60 Pat. (40 %) in der Übungsgruppe vs. 12 von 69 (20 %) in der „usual care“-Gruppe nachgewiesen werden (Abb. 25); in der Übungsgruppe lag der Symptom-Schweregrad nach 6 und 12 Monaten signifikant unter dem der „usual care“-Kohorte.

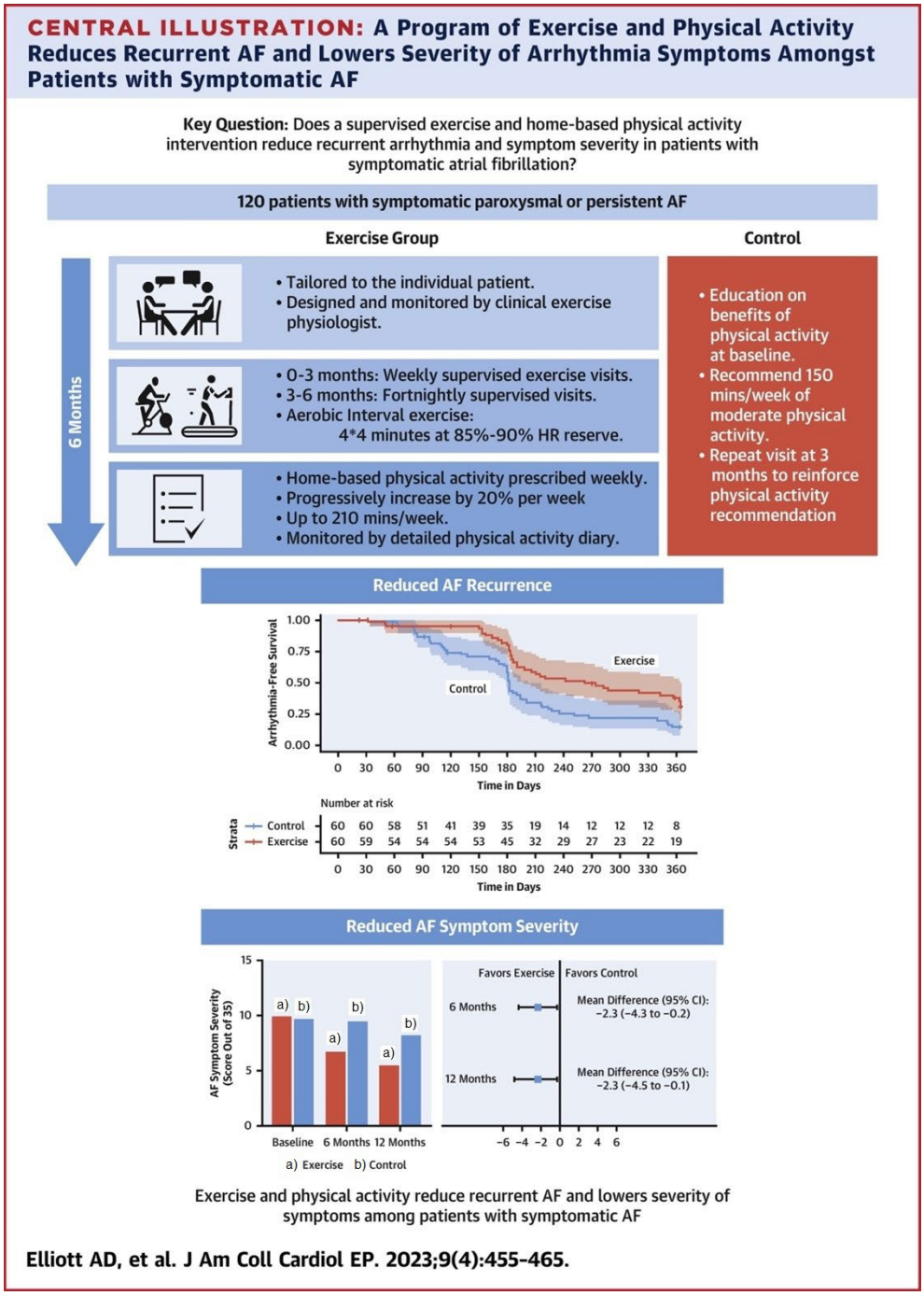


Abb. 25: Einfluss von intensivierter körperlicher Aktivität auf Vorhofflimmern. Elliott A et al., JACC EO. 2023; 9:455-465. **(34)**

Eine Umfrage zur Praxis des „pill-in-the-pocket“ (PiP)-Konzeptes bei Vorhofflimmern ergab, dass bis zu 25 % der Pat. mit AF als Kandidaten für ein PiP-Konzept angesehen werden (35). Aufgrund erheblicher Unterschiede in der praktischen Anwendung (u. a. Substanzwahl; Art des behandelten Vorhofflimmerns, Begleiterkrankungen, etc.; siehe Abb :26) schlagen die Autoren u. a. das Schema zum Vorgehen bei Umsetzung eines PiP-Konzeptes vor (siehe Abb. 27).

Das von Basza und Mitarbeitern aufgeführte „Sicherheitskriterium“ für den Einsatz von Flecainid mit einer max. tolerierten QRS-Breitenzunahme von < 20–

max. 25 % der Ausgangs-QRS-Breite sollte auch bei der PiP-Gabe angewandt werden (36) (siehe Abb. 28).

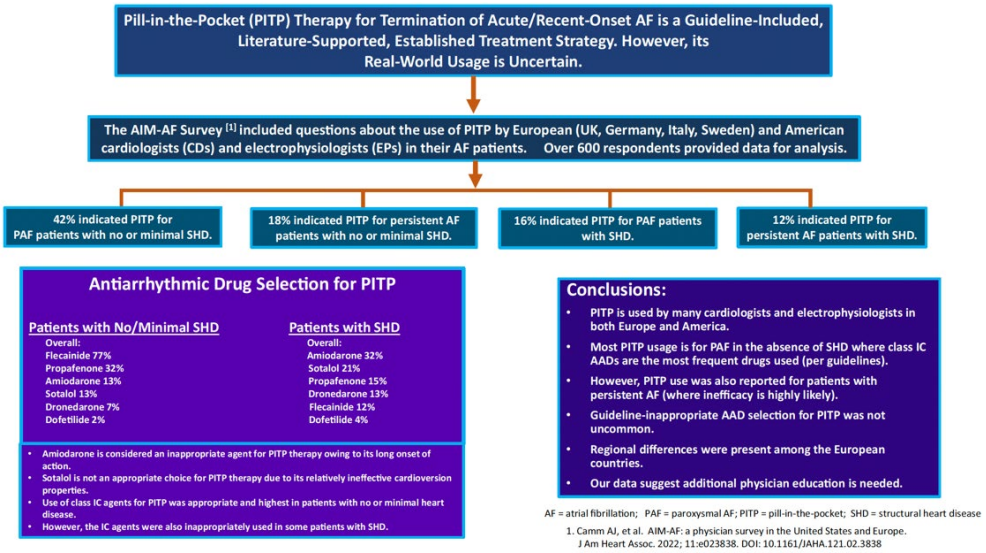


Abb. 26: Klinische Realität in der Anwendung des PiP-Konzeptes bei Vorhofflimmern. AF = atrial fibrillation; PAF = paroxysmal AF; PITP = pill-in-the-pocket; SHD = structural heart disease. Reiffel A et al., Europace. 2023; 25,1-8. (35)

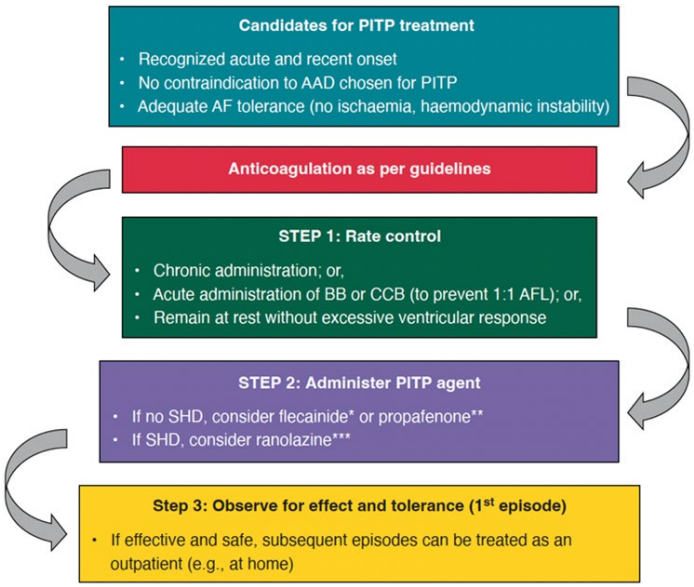


Abb. 27: Empfohlenes Vorgehen bei „pill-in-the-pocket“ zur Akutbehandlung von Vorhofflimmern. AAD, antiarrhythmic drug; AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; BB, beta blocker; CCB, calcium channel blocker; PITP, pill-in-the-pocket; SHD, structural heart disease. Reiffel A et al., Europace. 2023; 25,1-8. (35)

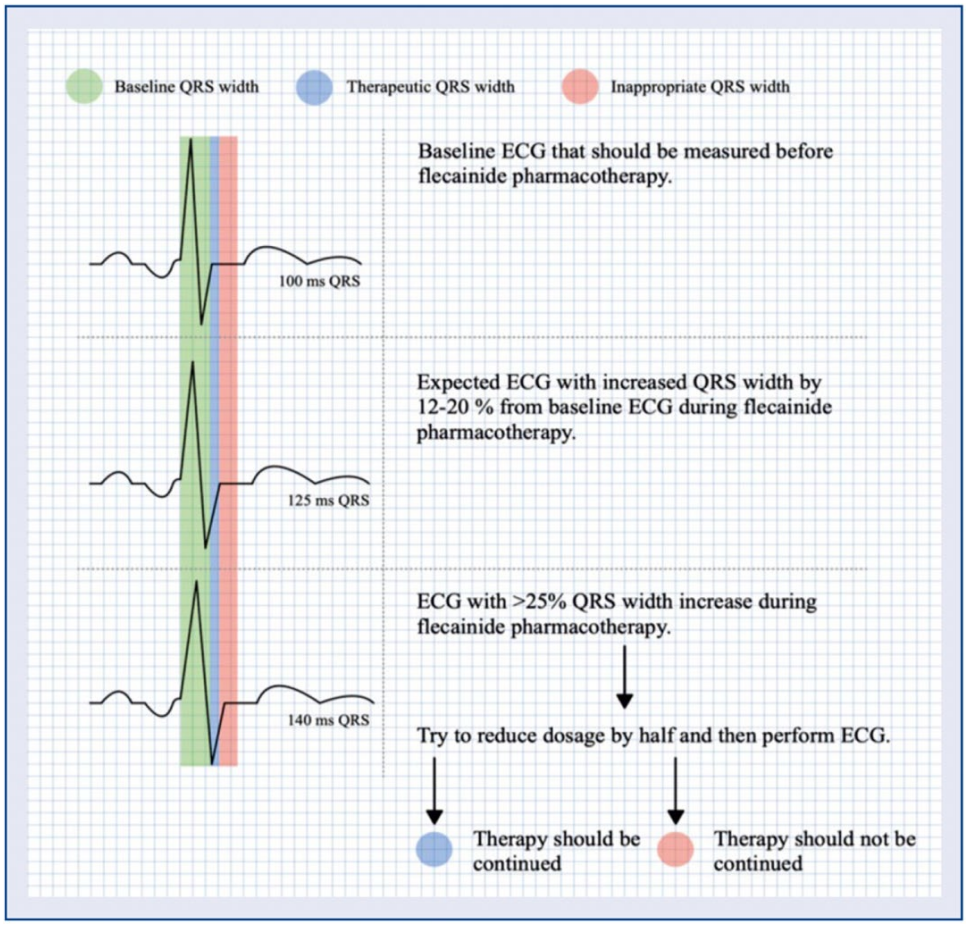


Abb. 28: EKG-Kriterium für die sichere Anwendung von Flecainid in der klinischen Praxis. Basza M et al., Cardiology Journal. 2023; 30:473-482. (36).

Kommentar: Zahlreiche Patienten werden mit dem PiP-Konzept betreut, ohne dass es hier eine ausreichende Standardisierung oder Wissensbasis gibt. Dies offenbart die hier präsentierte weltweite Umfrage: Insbesondere die Anwendung eines hochdosierten PiP-Konzeptes mit Klasse IC Antiarrhythmika bei Pat. mit struktureller Herzerkrankung oder bei Pat. mit bereits länger persistierenden AF-Episoden entspricht nicht den aktuellen Empfehlungen. In dem dann vorgeschlagenen Konzept sind neben der Gabe eines oralen Bolus an Klasse IC vor allem die Gestaltung der Rahmenbedingungen von Bedeutung: Die Gabe von ß-Blockern zur Verhinderung einer schnellen Überleitung bei Konversion in Vorhofflattern, die initiale Durchführung unter Hospitalbedingungen und die Möglichkeit der Ranolazin-Gabe bei akutem Vorhofflimmern bei Pat. mit struktureller Herzerkrankung.

Kiani und Koautoren präsentieren 3,455 Pat., die in einem Krankenhaus zwischen 2005 und 2021 mit Klasse IC AA behandelt wurden (37). Die klinischen Charakteristika enthielten u. a. auch das unterschiedliche Ausmaß an koronarer Herzerkrankung (kategorisiert in keine, nicht-obstruktiv und obstruktiv). Insgesamt ergab sich eine unabhängige Assoziation zwischen dem Gebrauch von Klasse IC AA und einer verbesserten Mortalität. Es zeigte sich allerdings auch eine Interaktion zwischen dem Gebrauch von Klasse IC AA und einer obstruktiven KHK mit einem schlechteren Ereignis-freien Überleben in dieser Patientengruppe (HR 3.8; 95 % CI: 1.67–8.67; p = 0.002) (Abb. 29).

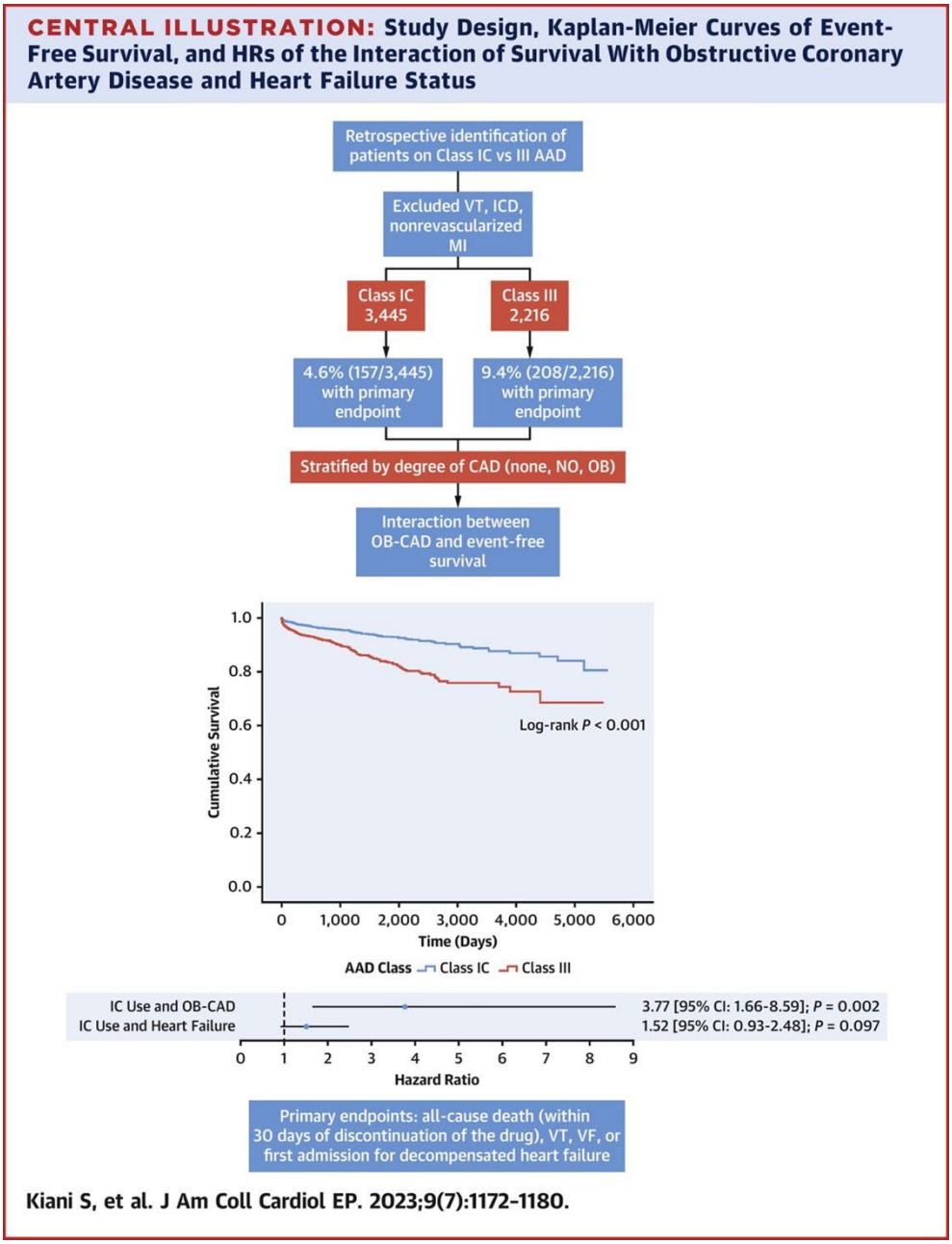


Abb. 29: Interaktion von Überleben und Einnahme von Klasse IC AA bei Patienten mit unterschiedlichen Graden an koronarer Herzerkrankung. Kiani S et al., JACC EP. 2023; 9:1172-1180. (37)

Kommentar: Diese Daten bestätigen die klinisch-praktische Erfahrung: Bei fehlender Ischämie bzw. transmuralen Narben, wie z. B. nach erfolgreicher Stenttherapie mit nachgewiesener ungestörter Perfusion ist der Einsatz von z. B. Flecainid sicher; bei Ischämie und obstruktiver KHK dagegen ist die Sicherheit fraglich. Was bedeutet dies für die alltägliche Praxis: Wir sollten weiterhin einen „Sicherheitsabstand" zwischen KHK und Klasse IC AA einhalten und grundsätzlich diese Kombination vermeiden; in Einzelfällen mit sicher nicht-obstruktiver KHK oder stabiler Perfusion nach z. B. unkomplizierter Stent-behandlung mit regelmäßigen Perfusionskontrollen wird man Flecainid weitergeben dürfen.

„State of the Art“ *Interventionelle Therapie*

Das Spektrum der interventionellen Therapie umfasst neben kardiochirurgischen Eingriffen, die eine elektrische Kompartimentierung der Vorhöfe vorsehen v. a. kathetergestützte Ablationstechniken mit der elektrischen Isolation von muskulären Anteilen der Pulmonalvenen (Pulmonalvenenisolation). In der klinischen Praxis hat diese Katheterablation des linken Vorhofes bei der interventionellen Behandlung des Vorhofflimmerns die dominierende Stellung eingenommen.

In einem umfassenden Expertenkonsensus wurde der derzeitige Stand zu Technik und Indikation der Katheterablation bei Vorhofflimmern zusammengefasst (38): Falls ein Patient mit symptomatischer AF nicht auf eine antiarrhythmische Medikation reagiert oder diese nicht verträgt, ist die Empfehlung zur Katheterablation eine Klasse-1A-Empfehlung. Die Katheterablation als first-line-Therapie stellt eine Klasse-2A-Empfehlung dar bei deutlich schwächerem Evidenzgrad (C); kann aber somit dem Patienten als direkte Alternative zur medikamentösen Behandlung angeboten werden. Auch beim asymptomatischen Patienten kann eine Ablation diskutiert werden; aber mit deutlich größerer Zurückhaltung.

Aktuelle Studien

Kalman und Mitarbeiter randomisierten 100 Pat., die zur Ablation geplant wurden entweder auf eine möglichst rasche Ablation (innerhalb eines Monats nach Vorstellung) oder eine verzögerte Ablation (ca. 12 Monate nach Vorstellung) (39): Jeweils 12 Monaten nach Ablation zeigte sich ein Arrhythmiefreies Überleben (primärer Endpunkt) bei 56.3 % der Pat. in der frühen vs. 58.6 % in der verzögerten Ablationsgruppe (HR 1.12; p = 0.7). Auch alle übrigen sek. Endpunkte wie z. B. Entwicklung von persist. AF zeigten keine Unterschiede (siehe Abb. 30).

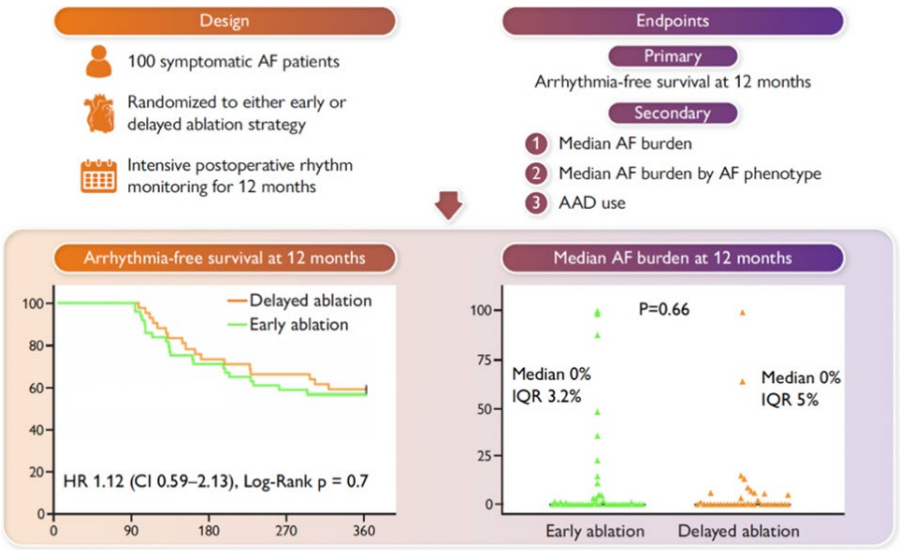
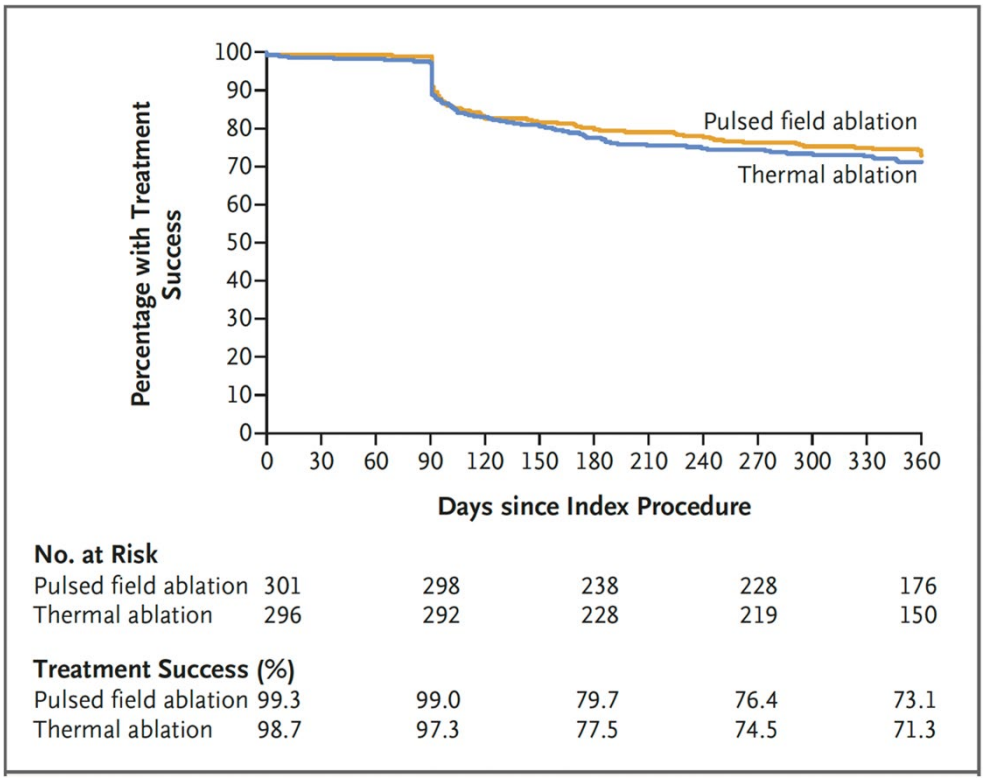


Abb. 30: Klinischer Verlauf nach Randomisation auf eine frühe vs. verzögerte Katheterablation. Kalman J et al., Eur Heart J. 2023; 44:2447-2454. (39)

Kommentar: Der „beste“ Zeitpunkt einer Ablationstherapie von Vorhofflimmern wird viel diskutiert. Einiges spricht dafür, dass die Ergebnisse in einer frühen Phase der Erkrankung günstiger sind als in einer späten, insbesondere nach dem Wechsel von paroxysmalem zu persistierendem Vorhofflimmern. Nach der aktuell vorliegenden Studie scheint eine Substratveränderung hin zu höherer Rezidivrate sich aber nicht innerhalb eines Jahres derart auszuwirken, dass Sie das Ablationsergebnis messbar verschlechtert.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass man sicher eine indizierte Ablation nicht verzögern sollte; man kann aber in Ruhe planen oder auch mal einige Monate zuwarten, ohne dann ein schlechteres Ablationsergebnis hinnehmen zu müssen!

Reddy und Koautoren berichten über eine randomisierte Studie an 607 Patienten, die zur Ablation bei AF entweder auf „pulsed field ablation“ (PFA) oder eine thermische Ablation (Radiofrequenz oder Cryothermie) zugeteilt wurden (40). Nach einem Jahr Nachsorge trat Freiheit von Ereignissen des primären Endpunkts (zusammengesetzt aus primärem Prozedurversagen, dok. Erneute atriale Tachyarrhythie, Einsatz von AA, Kardioversion oder erneute Ablation) bei 204 Pat. nach PFA-Therapie (73.3 %) und bei 194 Pat. nach thermaler Ablation (71.3 %) ein (Abb. 31). Relevante Sicherheitsereignisse traten bei 6 Pat. in der PFA-Gruppe und bei 4 Pat. in der Thermo-Ablation auf; bzgl. Effizienz und Sicherheit ergab sich damit eine Nicht-Unterlegenheit für PFA.



No. at Risk					
Pulsed field ablation	301	298	238	228	176
Thermal ablation	296	292	228	219	150
Treatment Success (%)					
Pulsed field ablation	99.3	99.0	79.7	76.4	73.1
Thermal ablation	98.7	97.3	77.5	74.5	71.3

Abb. 31: Behandlungserfolg der PFA im Vergleich zur thermalen Ablation. Reddy VY et al., NEJM. 2023; 389-1660-71. (40)

Kommentar: Als dieser erste echte Kopf-an-Kopf-Vergleich auf der ESC-Tagung vorgestellt wurde, machte sich erst einmal etwas Enttäuschung breit: Die PFA-Therapie ist nicht besser als die thermalen Verfahren. Es ist aber wohl einfach so, dass mit der Pulmonalvenenisolation max. ca. 70 % der Patienten behandelt werden können; damit kann keine Energieform hier ein echter Gewinner werden. Die Vorteile der PFA werden in anderen Bereichen punkten müssen, um sich gegenüber den etablierten Verfahren durchsetzen zu können: Untersuchungsdauer, Komplikationsgefahren, Einfachheit der Anwendung etc.

Katheterablation von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz

Sohns und Kollegen randomisierten 194 Pat. mit Vorhofflimmern und „end-stage“ Herzinsuffizienz mit konkreter Planung zur Herztransplantation auf eine Katheterablation vs. optimale medikamentöse Behandlung **(41).** Bei 81 von 97 Pat. (84 %), die auf die Ablationsgruppe randomisiert wurden, erfolgte tatsächlich eine Katheterablation. Nach einem medianen Follow-up von 18 Monaten konnte ein Ereignis des kombinierten primären Endpunktes (Tod jedweder Ursache, Implantation eines „LV assist device“ oder eine dringliche Herztransplantation) bei 8 Patienten in der Ablationsgruppe (8 %) vs. 29 Pat. (30 %) in der medikamentös-behandelten Kohorte festgestellt werden (HR 0.24; 95 % CI interval 0.11–0.52; p < 0.001). Die Gesamtmortalität lag bei 6 % in der Ablationsgruppe und bei 20 % in der medikamentös behandelten Kohorte.

Simader und Koautoren präsentieren eine Meta-Analyse von randomisierten Studien im Bereich der Ablationstherapie bei Vorhofflimmern und Herz-insuffizienz (42). In acht Studien wurden 1,390 Pat. randomisiert (Ablation vs. medikamentöse Therapie); Katheterablation reduziert die Mortalität bei diesen Patienten (RR 0.61, 95 % CI 0.44–0.84; p = 0.003) und die Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz (RR 0.60; 95 % CI:0.49–0.74, p < 0.001) (siehe Abb. 32).

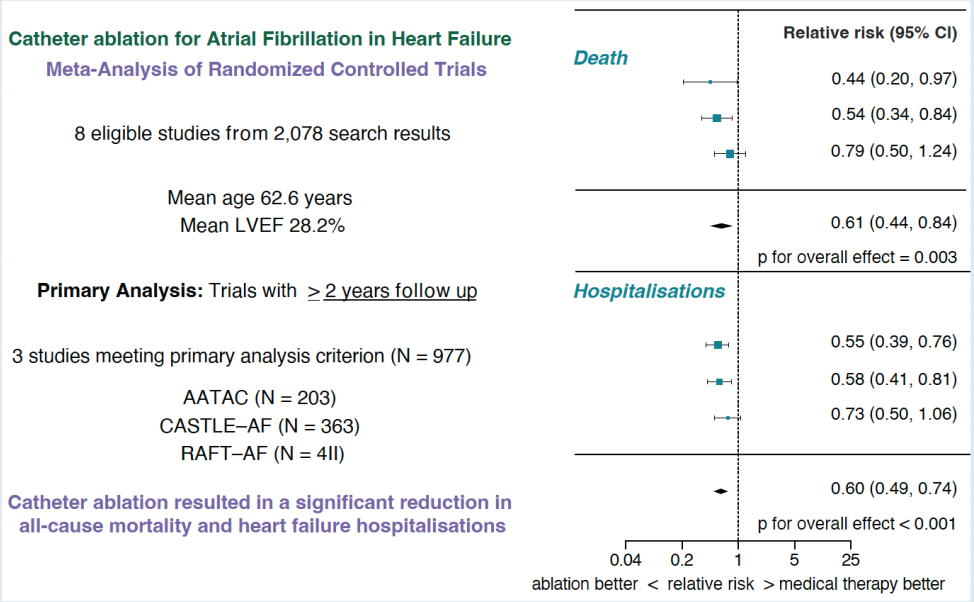


Abb. 32: Meta-Analyse der randomisierten Studien Vorhofflimmerablation vs. Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz. Simader FA et al., Europace. 2023; 25:341-350. (42)

Kommentar: Die Ablationstherapie von Vorhofflimmern hat bei Pat. mit „end stage“ Herzinsuffizienz ein nahezu spektakuläres Ergebnis erzielt! Es wäre sicher wünschenswert, wenn wir zusätzliche Untersuchungen v. a. multizentrische Studien in dieser Zone der schweren Herzinsuffizienz sehen könnten. Man muss aber festhalten – auch unter Kenntnisnahme der aktuellen Metaanalysen mit signifikant positiven Effekten der Ablationsbehandlung bei Herzinsuffizienten Patienten – dass man offensichtlich durch die Wiederherstellung und Erhaltung des SR diesen schwerkranken Pat. symptomatischen wie auch prognostische Vorteile mit der Ablationsbehandlung verschafft!

Van der Heijden und Kollegen präsentieren 41 Pat. mit lang-anhaltendem Vorhofflimmern, die auf eine Hybrid-Ablation (HA) oder eine Katheterablation (CA) randomisiert wurden (43): Nach 12 Monaten war die Freiheit von AF mit einer Dauer von > 5 min ohne AA (Primärer Effizienzendpunkt) bei 89 % in der HA-Gruppe vs. 41 % (p = 0.002) in der CA-Gruppe nachweisbar (siehe Abb. 33). Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Bereich der prozeduralen Sicherheit.

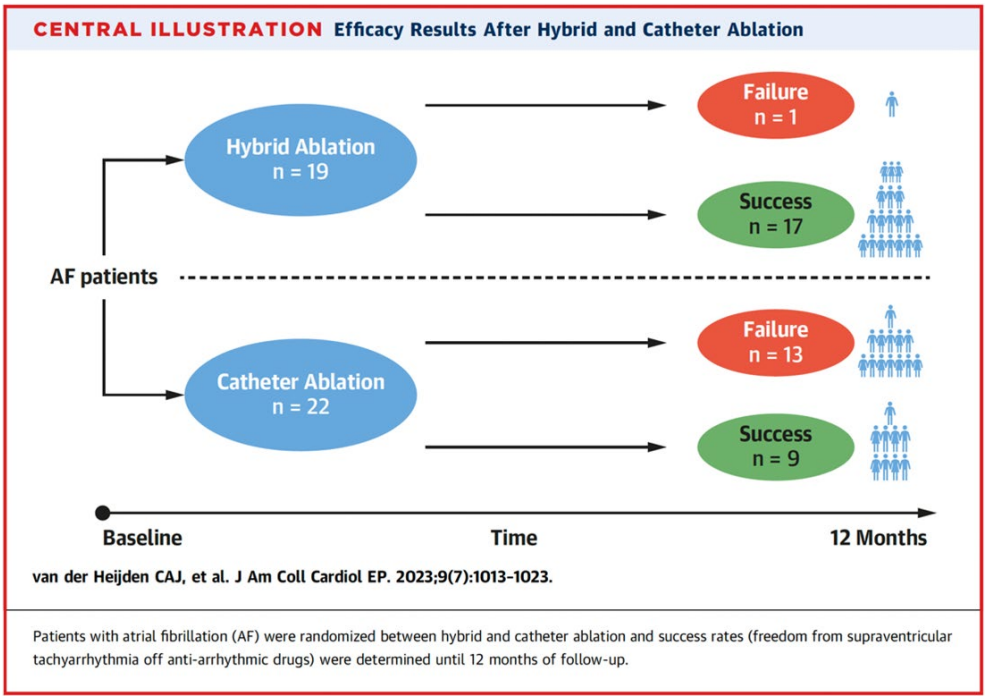


Abb. 33: Effizienz der Hybrid-Ablation vs. Katheterablation bei Pat. mit persistierendem Vorhofflimmern. Van der Heijden CAJ et al., JACC EP. 2023; 9:1013-1023. (43)

Kommentar: Die Daten zur Hybrid-Ablation sind insgesamt noch sehr heterogen; wohl auch Folge sehr unterschiedlicher prozeduraler Vorgehensweisen und Nachsorgekonzepte. Aber, mit den hier vorgelegten Ergebnissen an einer noch rel. kleinen Kohorte meldet die Hybrid-Ablation ihren Anspruch an! Es sollten multizentrische Untersuchungen an größeren Kollektiven mit standardisierter Linienführung erfolgen; bis dahin wird man die Hybrid-Ablation v. a. als Erstlinientherapie nur in Ausnahmefällen auswählen.

Medikamentöse Begleittherapie nach Vorhofflimmer-Ablation

Ahmed und Mitarbeiter berichten über die Randomisation von 139 Pat. mit einer Radiofrequenz-Vorhofflimmerablation; 66 wurden auf Standardbehandlung, 73 auf die Gabe von Colchizin nach Ablation randomisiert (44): Die Entwicklung einer Perikarditis innerhalb von 2 Wochen (primärer Endpunkt) nach Ablation lag bei der Standardgruppe bei 10.6 % vs. 9.6 % in der Behandlungsgruppe (ns); diese Gruppe wies dagegen signifikant mehr gastronintestinale Beschwerden auf (15 % Standard vs. 47 % Colchizin).

Benz und Koautoren randomisierten 199 Pat. nach RF- oder Cryoballonablation auf eine 10-tägige Colchizin-Behandlung vs. Standard unter der Frage, ob die Intervention Rezidive an atrialen Tachyarrhythmien > 30 sec innerhalb von 3 Monaten verhindert (primärer Endpunkt) (45): Diese medikamentöse Intervention konnte weder die Rezidivrate nach 2 Wochen (31 % vs. 32 %; hazard ratio [HR], 0.98 (95 % CI, 0.59–1.61); p = 0.92) noch nach 3 Monaten günstig beeinflussen (14 % vs. 15 %; HR, 0.95 [95 % CI, 0.45–2.02]; p = 0.89).

Demolder und Mitarbeiter randomisierten 200 Pat. mit pers. AF nach Ablationstherapie (nach dem CLOSE-Protokoll) auf die Terminierung einer antiarrhythmischen Begleittherapie nach 3 Monaten (ADT off) vs. Fortführung (ADT on) (46): Innerhalb von 12 Monaten kam es in beiden Gruppen bei ähnlich vielen Patienten zu einem Rückfall in Form einer dokumentierten atrialen Tachyarrhythmie (> 30 sec) (primärer Endpunkt): 20 % ADT off vs. 21.2 % ADT on (siehe Abb. 34).

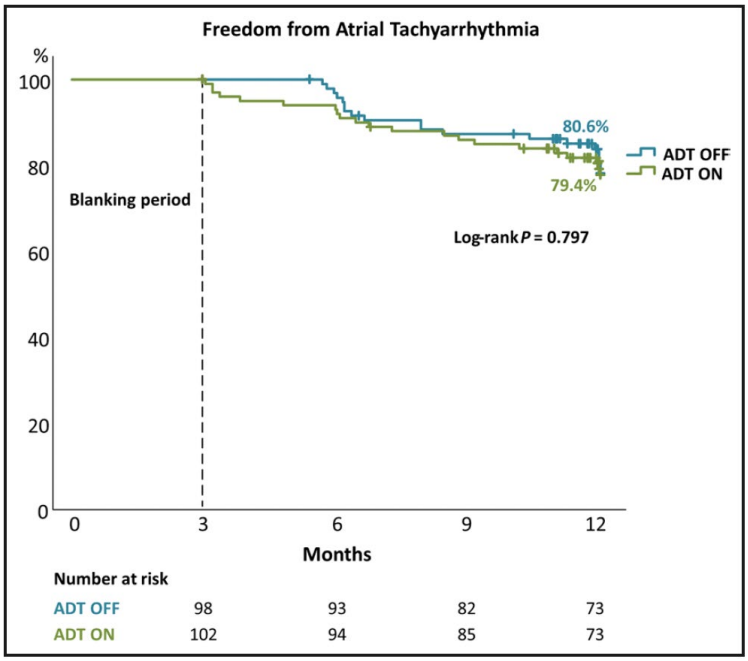


Abb. 34: Freiheit von Atrialer Tachyarrhythmie nach der 3-monatigen Blankingphase. Demolder A et al., Circ Arrhythm Electrophysiol. 2003; doi: 10.1161/CIRCEP.123.012043. epub ahead of print. (46)

Kommentar: Drei wichtige Untersuchungen zur Frage der Nach- bzw. Begleitbehandlung nach Ablation von Vorhofflimmern: Die Gabe von Colchizin reduziert weder relevant das Auftreten einer Post-Ablationsperikarditis, noch verbessert es das Ablationsergebnis, sondern führt nur zu gastrointestinalen Beschwerden

bei den so behandelten Patienten. Colchizin hat daher keinen Platz in der periablativen Therapie. Bei Pat. mit zwar persist. Vorhofflimmern (aber noch relativ kurzer Dauer (im Mittel betrug die Dauer des AF ca. 30 Tage)) macht es wenig Sinn, die AA Begleittherapie nach 3 Monaten noch fortzuführen; die Rezidivrate wird dadurch nicht relevant beeinflusst!

Komplikationen der AF-Ablation

Yorgun und Mitarbeiter berichten über 193 Pat. mit pers. AF, die sich einer PVI und LAA-Isolation mit dem Cryoballon unterzogen haben (47). Nach einer medianen Nachsorgedauer von 55 Monaten zeigten sich 85 Pat. (67.9 %) im SR (siehe Abb. 35); eine TIA oder Schlaganfall konnte bei 14 Pat. (7.2 %) beobachtet werden, davon 11 ischämische Schlaganfälle, die alle in einer Phase einer Unterbrechung der oralen Antikoagulation aufgetreten sind.

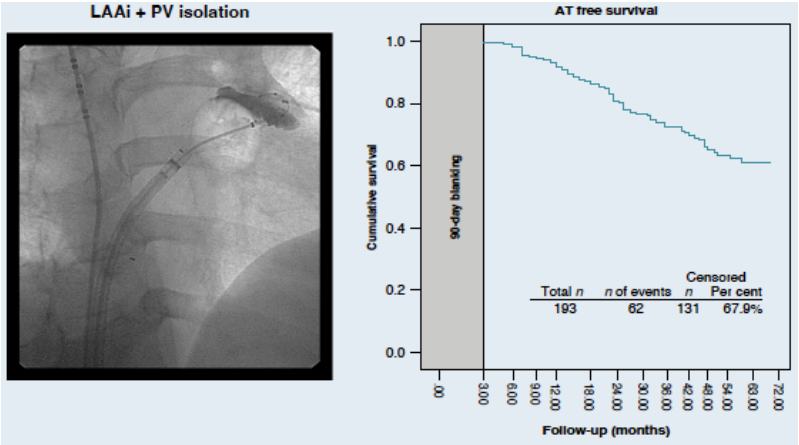


Abb. 35: Langzeitverlauf nach PVI plus Isolation des LAA. Yorgun H et al., Europace. 2023; 25:366-373. (47)

Ghannam und Koautoren berichten über 41 Pat. mit „versehentlicher“ LAA-Isolation im Vergleich zu einer „gematchten“ Kontrollgruppe von 82 Pat. ohne LAA-Isolation (48): Nach 4.2 ± 3.6 J. konnte eine Thromboembolie bei 7 von 41 Pat. (17 %) mit LAA-Isolation und in 3 von 82 Pat. (4 %) ohne LAA-Isolation beobachtet werden (log rank $p < 0.009$, HR 5.14, 95 % CI [1.32–19.94], $p = 0.02$). Die Thromboembolie trat bei 4 von 7 Pat. während einer temporären Pause der oralen Antikoagulation ein. Als kritische Ablationszonen für das Auftreten einer LAA-Isolation konnte die Basis des LAA, der Mitralisthmus, inferiorer LAA, das Bachmann-Bündel, der Koronarvenensinus und die „vein of Marshall“ identifiziert werden.

Kommentar: Zwei klinisch sehr wichtige Studien: Die „absichtliche“ Isolation des LAA ist offensichtlich gut mit dem Cryo-Ballon zu bewerkstelligen; das Risiko, einen Schlaganfall im Verlauf zu erleiden, ist dann aber deutlich erhöht, auch wenn hier überwiegend bei Pausieren der OAC eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Da ein Pausieren aber eben vorkommt, sollte man ernsthaft überlegen, Patienten mit LAA-Isolation standardmäßig mit einem LAA-Okkluder zu versorgen; auch wenn dieses Vorgehen noch nicht prospektiv randomisiert studiert worden ist. Dieses Vorgehen wird durch die Daten zur „versehentlichen“ Isolation unterstützt! Hier ist hervorzuheben, dass eine Isolation auch beobachtet wurde, wenn die Ablationslinien relativ weit entfernt von der LAA-

Basis gesetzt wurden, so dass man fordern muss, dass der elektrische Zustand des LAA nach Substratmodifikation auf jeden Fall geprüft werden sollte und bei elektrischer Isolation zumindest eine strikte Antikoagulation ohne Unterbrechung oder der LAA-Verschluss erfolgen sollte.

Eckardt und Mitarbeiter berichten über die Komplikationsrate (dokumentiert im DRG/OPS-System) in 4 deutschen Ablationszentren aus den Jahren 2005–2020 (49). Bei insgesamt 43,031 Ablationsbehandlungen (30,361 AF, 9,364 AFL und 3,306 VT) traten bei 594 Pat. (1.4 %) größere Komplikationen auf, dabei waren alle stationär aufgetretenen Tamponaden (0.7 %) und Schlaganfälle (0.2 %) ablationsbedingt (siehe Abb. 36).

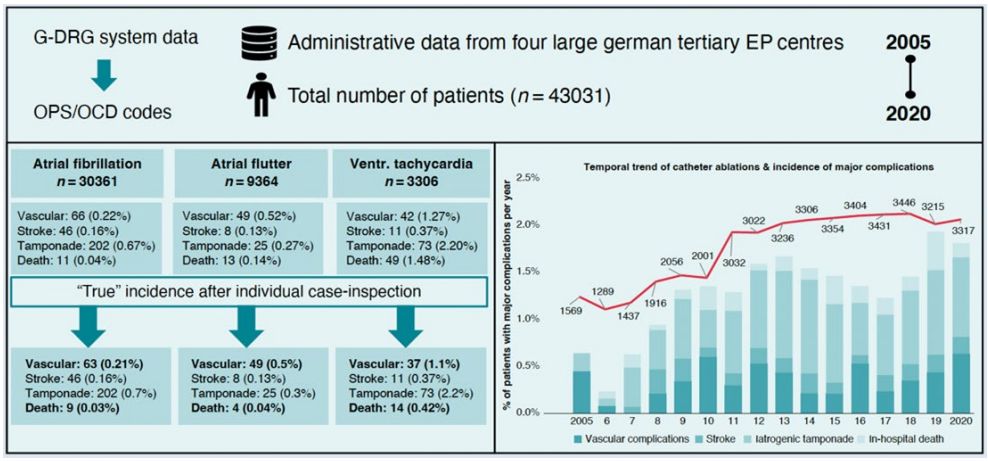


Abb. 36: Komplikationen aus den Jahren 2005 bis 2020 aus vier deutschen Ablationskliniken. Eckardt L et al., Europace. 2024; 26:1.12. (49)

Tan und Mitarbeiter berichten über die Mortalität der Vorhofflimmerablationen von 2013–2021, die an der Mayo-Klinik in Rochester, USA durchgeführt worden sind (50): die 90-Tages-Mortalität bei 6,723 AF-Ablationen lag bei 15 Pat. oder 0.22 %. 73.3 % dieser tödlichen Verläufe hatten keine direkte Verbindung zur Prozedur; der plötzliche Tod war insgesamt die häufigste Todesart (20 %), gefolgt von periproceduralem Schlaganfall, respiratorischem Versagen und atrioösophagealer Fistel (jeweils 13 %).

Kommentar: Die direkte AF-Ablationsbedingte Mortalität liegt mit 0.06 % sehr niedrig, dennoch sollte mehr über die Gesamtmortalität von 0.22 % innerhalb von 90 Tagen nach Prozedur sowie insbesondere über plötzliches Versterben innerhalb von 90 Tagen nach einer AF-Prozedur gelernt werden. Auch wenn hier kein direkter Zusammenhang zur Prozedur bescheinigt wird, ist v. a. für den Patienten auch ein indirekter Zusammenhang (späte Tamponade? Lungenembolie? Bradykardie?) genauso „tödlich" wie ein offensichtlich Ablationsbedingtes Geschehen. Insgesamt aber geben v. a. auch die großen Datenmengen aus der Versorgungsforschung die hohe Sicherheit der Ablationsbehandlung wieder.

8.2.4.5 Embolie- und Schlaganfallprophylaxe: Orale Antikoagulation und Vorhofohrokkluder

„State of the Art“

Orale Antikoagulation: Thromben entstehen im Körper, wenn die Faktoren der Virchow-Trias ungünstig zusammenwirken (Stase des Blutes, endotheliale Läsionen und gesteigerte Gerinnungsaktivität). Die Thrombenbildung bei Patienten mit AF spielt sich hauptsächlich im Bereich des LAA ab. Dabei ist das Risiko, eine thromboembolische Komplikation zu erleiden, abhängig von begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere vom Patientenalter. Für Patienten, welche nach dem CHA_2DS_2-VASc-Score ein erhöhtes Embolierisiko aufweisen **(Tab. 1)**, ist die Einleitung einer oralen Antikoagulation als Dauertherapie die Therapie der Wahl.

Risikoscore (CHA_2DS_2-VASc) zur Abschätzung des Thromboembolie-Risikos	
Risikofaktor	**Score**
Herzinsuffizienz/LV-Dysfunktion	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Vorhergehender apoplektischer Insult/TIA/Thromboembolie	2
Gefäßerkrankung	1
Alter 65-74	1
Geschlechtskategorie (weiblich)	1
Max Punktzahl	9

Tab. 1: Risikoscore zur Abschätzung des Thromboembolie-Risikos bei VHF mit dem englischen Akronym CHA_2DS_2-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age 75, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65–74, Sex category). Die maximale Punktzahl beträgt 9, da für das Alter 0, 1 oder 2 Punkte vergeben werden können. Hindricks G et al., European Heart Journal. 2020; 00:1-126. (20)

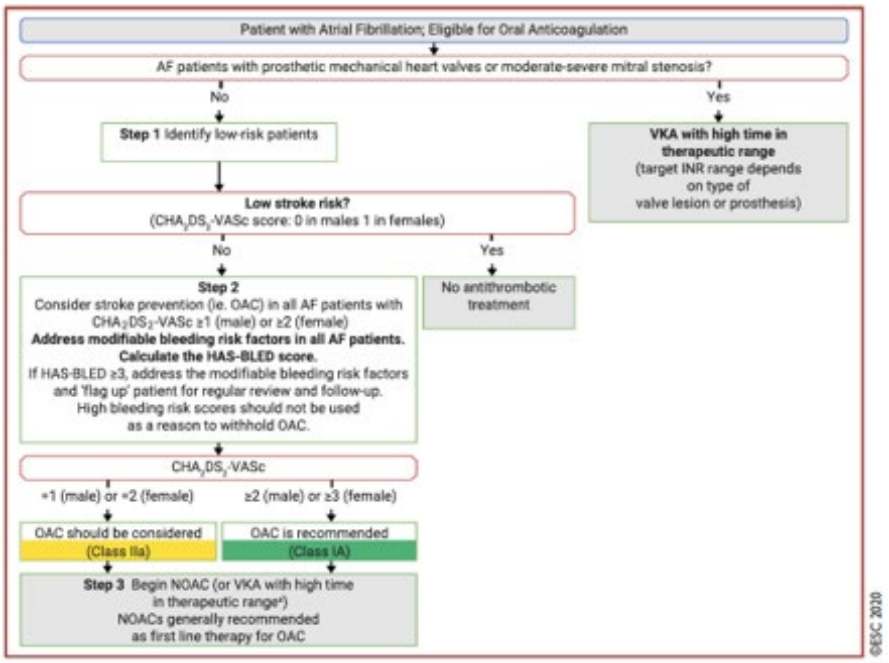


Abb. 37: Indikationsstellung zur Einleitung einer systemischen Antikoagulation bei Vorhofflimmern**.** Hindricks G et al., European Heart Journal. 2020; 00:1-126. (20)

Aktuelle Studien Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Im ODIn-AF trial wurden 200 Pat., die 6 Monate nach Katheterablation mit PVI bei AF Arrhythmie-frei waren entweder auf die Terminierung der OAC (OAC off) oder die Fortführung der OAC (OAC on) randomisiert (51). Der primäre Endpunkt war der Nachweis von neuen klinisch stummen embolischen Läsionen im MRT des Gehirns nach 12 Monaten; darüber hinaus wurden große Blutungen und klinisch auffällige embolische Ereignisse erfasst. Im primären Endpunkt ergab sich kein Unterschied OAC on vs. OAC off (2 (2 %) vs. 0 (0 %); p = 0.1517; siehe Abb.); Schlaganfälle und große Blutungen wiesen ebenfalls keinen Unterschied auf.

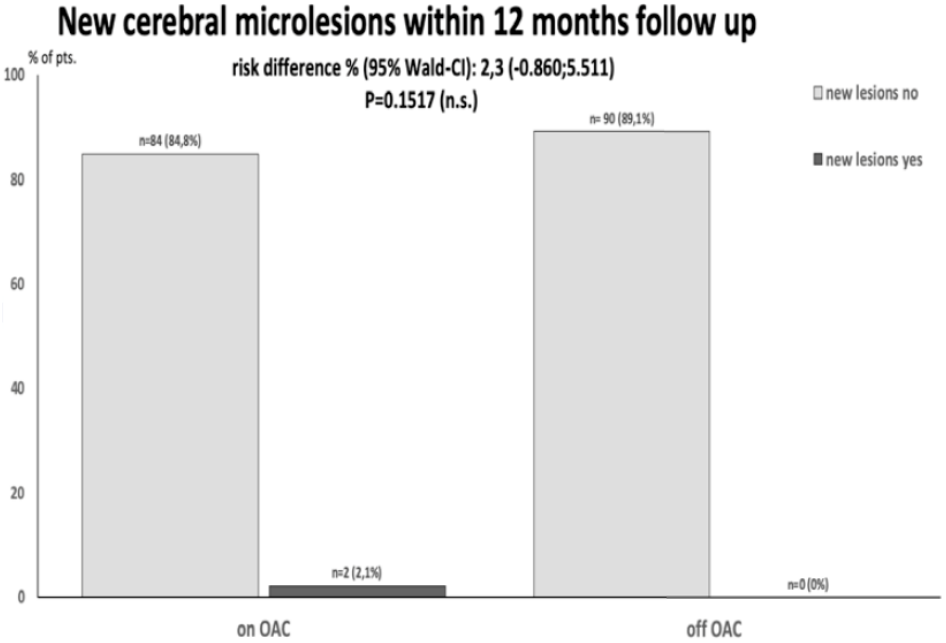


Abb. 38: Neue cerebrale Mikroläsionen nach 12 Monaten. Schrickel JW et al., Clinical Research in Cardiology. 2023. doi: 10.1007/s00392-023-02319-9. Epub ahead of print. (51)

Kommentar: Es gibt zwar in der aktuellen ESC-Leitlinie eine Klasse I-Empfehlung für die Fortführung der OAC nach Ablationstherapie gemäß CHA_2DS_2-VASc Score; diese beruht aber weitgehend auf Expertenmeinungen. Die ODIn-AF-Studie ist die erste randomisierte Untersuchung in diesem Feld; die randomisierten Patienten wiesen im Mittel eine CHA_2DS_2-VASc Score von 2.6 auf, so dass sie trotz erfolgreicher Ablation Kandidaten für eine dauerhafte OAC waren. Die Studie ergab kein Signal für eine erhöhte cerebrale Embolierate und sollte für das hier untersuchte Patientenkollektiv eine „kleine individuelle Tür“ öffnen die OAC im Einzelfall auch absetzen zu können. In der klinischen Praxis sollte man dies allerdings nicht tun, ohne ein Monitoring-Konzept (z. B. in Form einer Smartwatch) etabliert zu haben, um relevante AF-Rezidive rechtzeitig zu erfassen.

In dieser Analyse an 354,254 Pat. mit AF (medianes Alter 78 J., 49.2 % Frauen) ergab sich nach Adjustierung für Alter, Co-Morbidität und Ausmaß an ärztlicher Versorgung (Besuche einer Notaufnahme, fachkardiologische Konsultation),

dass weibliches Geschlecht bei einem Alter ≤ 80 J. nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erleben eines Schlaganfalls assoziiert war (52) (siehe Abb. 39).

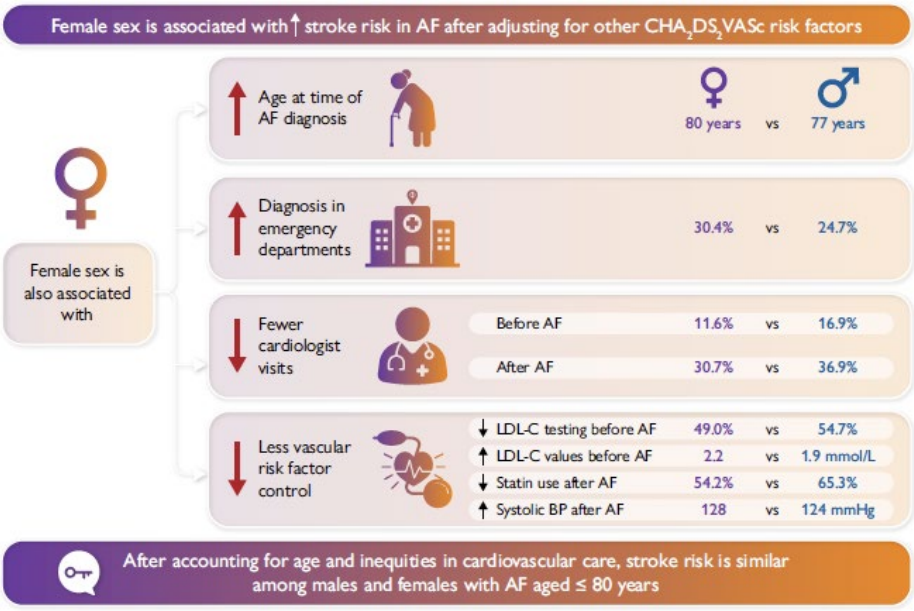


Abb. 39: Weibliches Geschlecht und das Risiko für Schlaganfall bei Vorhofflimmern. Buhari H et al., EHJ. 2024; 45:104-113. (52)

Kommentar: Sofern diese Daten einer breiten Diskussion standhalten, muss der CHA_2DS_2-VASc Score überarbeitet werden! Für die Praxis hätte dies nur begrenzte Auswirkungen, da ja das weibliche Geschlecht nur bei Vorliegen anderer Risikofaktoren als Punkt im CHA_2DS_2-VASc Score gezählt wird und üblicherweise ab einem Punkt bereits die OAC durchgeführt wird.

„State of the Art" – Vorhofohrokkluder

Unter den „mechanischen" Lösungsansätzen zur Verhinderung einer Thromboembolie stellt der Verschluss des linksatrialen Vorhofohres den wichtigsten Therapieansatz dar (siehe **Abb. 24**). Die chirurgische Exzision des Vorhofohres oder auch das Clipping des Vorhofohres folgt hierbei dem gedanklichen Ansatz der transvenösen Vorhofohrexklusion.

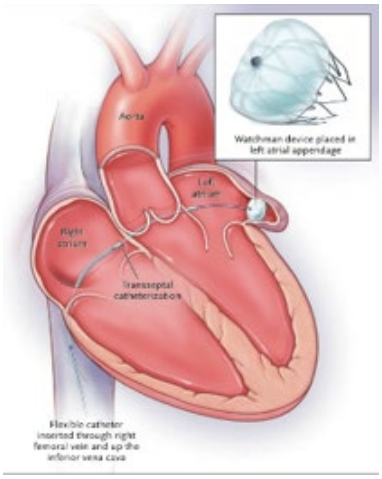


Abb. 40: Konzept des transvenösen Verschlusses des Vorhofohres. Maisel WH et al., N Engl J Med. 2009; 360:2061-2063. (53).

In einem Expertenkonsensus wurde die aktuelle Indikationsstellung aktualisiert und damit die neueren Studienergebnisse berücksichtigt (54) (siehe **Abb. 41**). Neben der klassischen Indikation für den Vorhofohrokkluder, nämlich das Vorliegen einer absoluten oder oralen Kontraindikation gegenüber einer oralen Antikoagulation, kommen Indikationsfelder wie fehlende lokale Effizienz der systemischen Behandlung oder auch fehlende Patientencompliance hinzu.

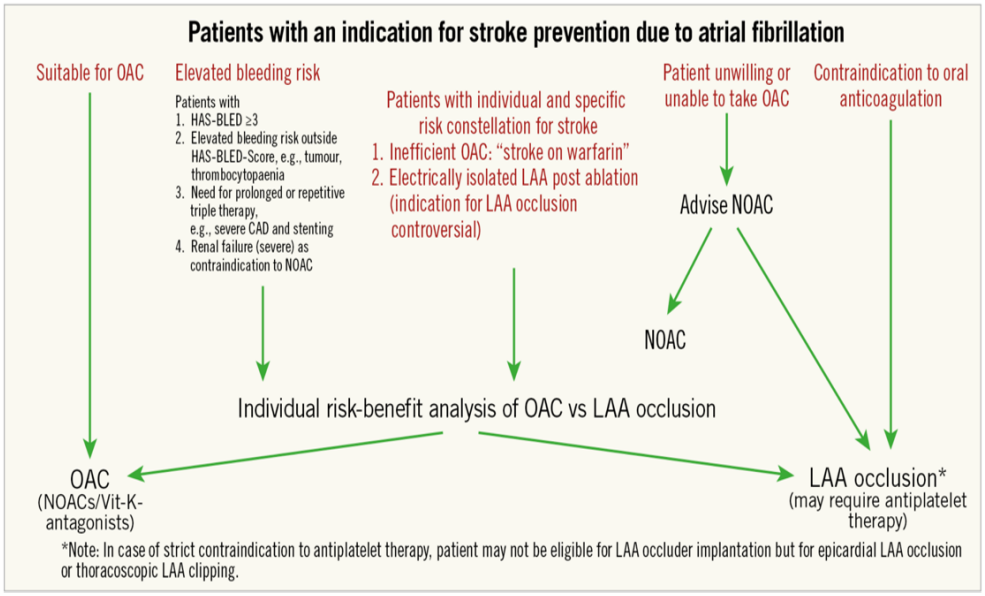


Abb. 41: Differentialtherapeutisches Vorgehen bei Patienten mit AF und Indikation zur Thromboembolieprophylaxe, Stellenwert des linksatrialen Vorhofohrverschlusses. Glikson M et al., EuroIntervention. 2020; 15(13):1133-1180. (54)

8.3 Atrioventrikuläre Reentrytachykardien

8.3.1 AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT)

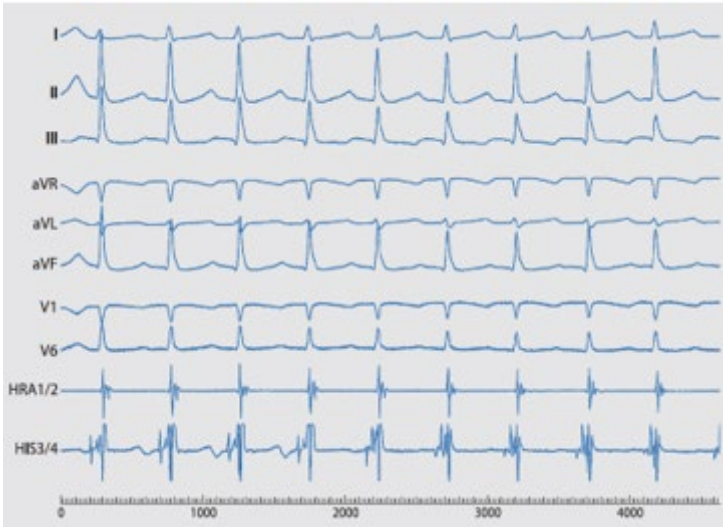


Abb. 42: EKG bei typischer „Slow-fast"-AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT): Oberflächen-EKG-Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V6 sowie intrakardiale Elektrogramme; Registriergeschwindigkeit 50 mm/s (HRA hoher rechter Vorhof, HIS His-Bündel-Elektrogramm): Tachykardie mit schmalen QRS-Komplexen (QRS 96 ms), HF 140/min, regelmäßige RR-Abstände, keine P-Welle im Oberflächen-EKG identifizierbar. Die intrakardiale Ableitung aus dem hohen rechten Vorhof und aus der His-Bündelregion beweist die simultane Vorhof- und Kammererregung. (Quelle T. Lewalter)

Die pathophysiologische Basis einer AVNRT ist das Vorliegen einer langsamen und schnellen AV-nodalen Leitungsbahn. Die häufigste extrasystolisch-induzierte Reentrytachykardie ist die „slow-fast"-Form, selten dagegen die „fast-slow"- oder auch „slow-slow"-Form:

– Typische „Slow-fast-AVNRT": keine P-Welle sicher ausmachbar (fällt mit dem QRS-Komplex zusammen); evtl. retrograde P-Welle unmittelbar vor dem QRS-Komplex (Pseudo-Q) oder unmittelbar nach dem QRS-Komplex (Pseudo-S).

– Atypische „Fast-slow-AVNRT": retrograde P-Welle vor dem darauffolgenden QRS-Komplex (RP > P-R); differentialdiagnostisch kommen hier eine atriale Tachykardie sowie eine permanente junktionale Reentrytachykardie in Frage.

– Atypische „Slow-slow-AVNRT": retrograde P-Welle liegt hier zwischen beiden QRS-Komplexen (R-P = P-R).

Therapie der ersten Wahl bei rezidivierenden therapiebedürftigen AV-Knoten-Reentrytachykardien stellt die Katheterablation dar. Als medikamentöse Rezidivprophylaxe – die nur noch selten durchgeführt wird – sollte primär auf Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ oder ß-Rezeptorenblocker zurückgegriffen werden. In Einzelfällen kann die Gabe von Klasse-IC- (z. B. Flecainid 100–200 mg tgl. p. o. oder Propafenon 450–900 mg tgl. p. o.) oder Klasse-III-Antiarrhythmika erforderlich werden.

8.3.2 Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Mahaim-Tachykardie, Permanente Junktionale Reentrytachykardie (PJRT)

Die Gruppe der atrioventrikulären Reentrytachykardien umfasst neben dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom mit ortho- und antidromer Tachykardie die Tachykardie bei Mahaim-Faser und die permanente junktionale Reentrytachykardie (PJRT). Allen Formen ist das Vorliegen einer akzessorischen Erregungsleitung zwischen Vorhof und Ventrikel mit dem Auftreten ortho- oder antidromer Tachykardien gemeinsam.

Wolff-Parkinson-White-Syndrom

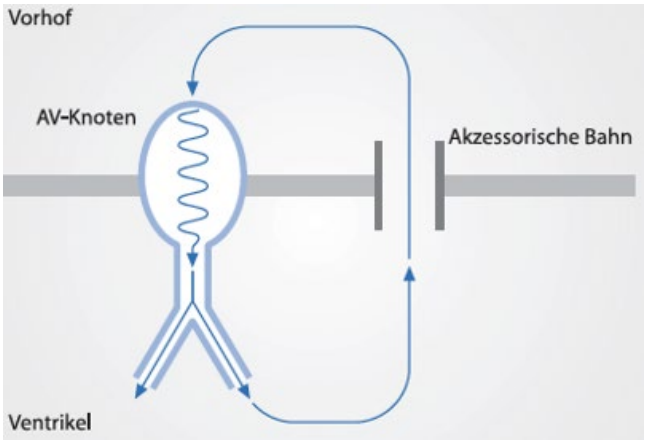


Abb. 43: Erregungsablauf einer orthodromen atrioventrikulären Reentrytachykardie: Der AV-Knoten wird in antegrader („orthodromer“) Richtung durchlaufen, nach Aktivierung von ventrikulärem Myokard wird die akzessorische Faser (Kent-Faser) in retrograder Richtung durchlaufen, nach atrialer Aktivierung erreicht die Erregung wieder den AV-Knoten und beschreitet die Kreisbahn erneut. (Quelle T. Lewalter)

Bei rezidivierenden therapiebedürftigen Reentrytachykardien, dokumentierter rascher akzessorischer Überleitung von AF, sowie antegrad leitfähigen Kent-fasern mit kurzer Refraktärzeit sollte eine kurative Katheterablation durchgeführt werden. Im Falle einer medikamentösen Rezidivprophylaxe kann bei nicht bedrohlichen Tachykardien initial der Versuch einer ß-Blockertherapie erfolgen. Die effektivste medikamentöse Rezidivprophylaxe ist jedoch von Propafenon, Ajmalin, Sotalol oder Flecainid, die empirisch nach Maßgabe der kardialen und extrakardialen Begleitbefunde ausgewählt werden müssen, zu erwarten.

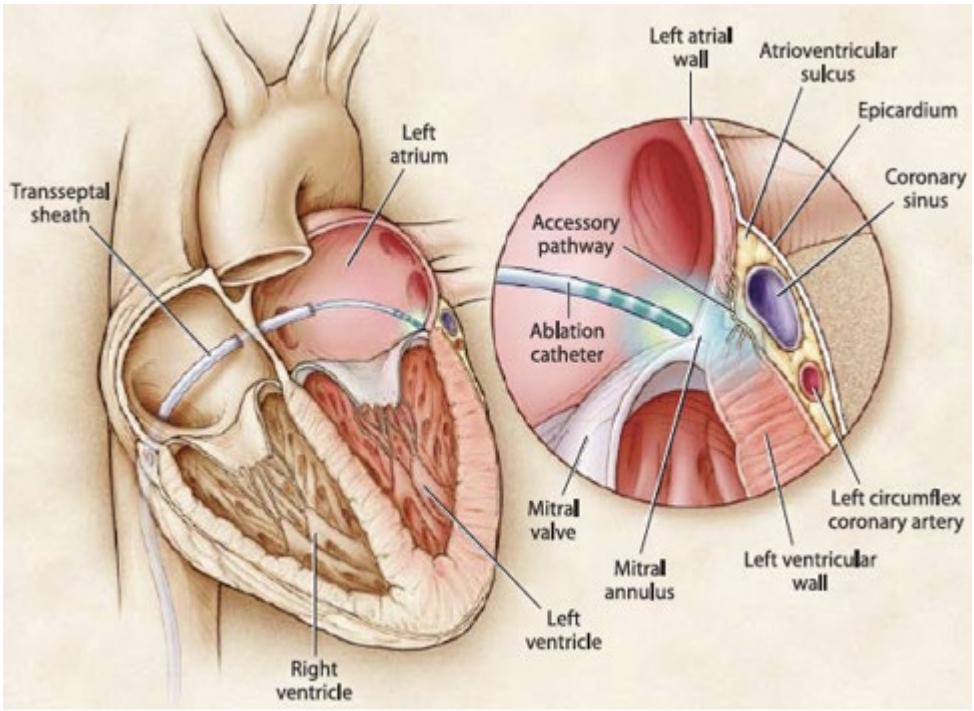


Abb. 44: Graphische Darstellung einer Katheterablation einer akzessorischen Leitungsbahn in transseptaler Technik am Mitralklappenring. Der Katheter muss in unmittelbarer Nähe der Leitungsbahn („accessory pathway“) positioniert werden, um dann durch Erwärmung des Gewebes eine lokal begrenzte Hitzenekrose zu induzieren. Morady F et al., N Engl J Med. 1999; 340(7):534-44. (55)

8.4 Synkope und Bradykardie

Aktuelle Studie

Kronborg und Koautoren randomisierten 540 Pat. mit Sinusknoten-funktionsstörung und Schrittmachertherapie auf DDD-40/min ohne frequenz-adaptive Stimulation vs. DDDR-60/min (56). Als primärer Endpunkt fungierte die erste AF-Episode > 6 min; als Sicherheitsendpunkt wurde das Auftreten einer Präsynkope oder Synkope erfasst: Pat. mit DDD-40 wurden im median nur in 1 % atrial stimuliert, Pat. in der DDDR-60-Gruppe dagegen mit 49 %. Der primäre Endpunkt erstmalige AF-Episode trat in beiden Gruppen bei 124 Pat. auf (hazard ratio [HR] 0.97, 95 % confidence interval [CI] 0.76–1.25, p = 0.83) (siehe Abb. 45). Auch beim Auftreten von persist. AF oder der Notwendigkeit zur Kardioversion zeigte sich kein Unterschied. Die Häufigkeit einer Synkope oder Präsynkope war bei Pat. in der Gruppe DDD-40 signifikant grösser (DDD-40 (HR 1.71, 95 % CI 1.13–2.59, p = 0.01)).

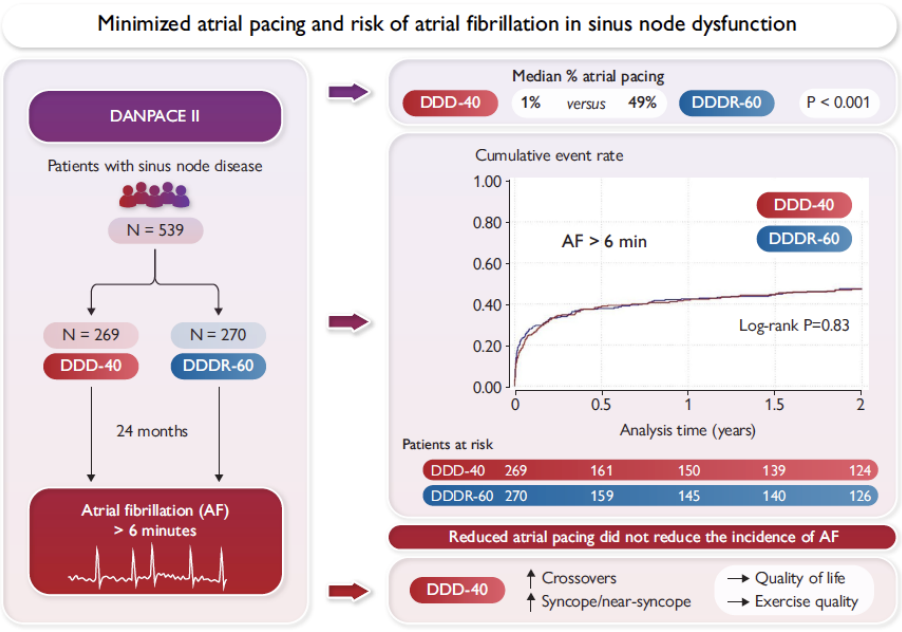


Abb. 45: Das Risiko von Vorhofflimmern bei Pat. mit Sinusknotenfunktionsstörung in Abhängigkeit von der Schrittmacherprogrammierung. Kronborg MB et al., EHJ. 2023; 44:4246-4255. (57)

Kommentar: Der Versuch mit einer niedrigen Grundfrequenz das Ausmaß an atrialer Stimulation zu reduzieren funktioniert zwar, aber es kommt darunter nicht zu weniger Vorhofflimmern, sondern lediglich zu mehr Synkopen!

Für die klinische Praxis bedeutet dies generell eine übliche untere Grenzfrequenz bei Pat. mit Zweikammerschrittmachern zu wählen. In Einzelfällen mag es aber dennoch sinnvoll sein, die atriale Stimulation gering zu halten, wenn der Patient „gezeigt" hat, dass er darauf mit mehr Vorhofflimmern reagiert.

Bei 309 konsekutiven Patienten mit unklarer Synkope mit Verletzungsfolge bei bifaszikulärem Schenckelblock (77.2 ± 12.2 J.) konnten 89 „matched pairs" gebildet werden (57): Nach einem Follow-up von im median 33 Monaten zeigte sich nach Schrittmacherimplantation ein signifikant niedrigeres Synkopenrisiko als nach subkutaner Looo-Rekorderimplantation (19.1 vs. 46.1 %; $p < 0.001$). Bei 35 Pat. mit Loop-Rekorder (39.3 %) fand sich eine Schrittmacherbedürftige Bradykardie.

Kommentar: Bei Synkope mit Verletzungsfolge und bifaszikulärer Blockierung kann in der klinischen Praxis über die direkte Schrittmacherimplantation ernsthaft nachgedacht werden!

In einer aktuellen Übersicht wurden die aktuellen Empfehlungen zur Fahreignung bei kardiovaskulärer Erkrankung dargestellt (58). Von rechtlicher Relevanz ist hier die Fahrerlaubnisverordnung mit der Anlage 4 in der die Umstände aufgelistet sind, unter denen bei kardiovaskulärer Erkrankung eine Fahreignung vorliegt. Des Weiteren muss die Begutachtungsleitlinie der Bundesanstalt für Straßenwesen berücksichtigt werden.

Kommentar: Es ist ärztliche Pflicht, den Patienten über eine fehlende Fahreignung zu informieren. Dies muss in der Akte dokumentiert sein! Bei fehlender Information oder Dokumentation kann sich eine Haftung des Arztes für etwaige Unfälle des Patienten ergeben. Eine Mitteilungspflicht an Dritte oder Behörden besteht für den Arzt jedoch nicht.

8.5 Literatur

1. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(5),655-720.

2. Ip J, Coutu B, Bennett MT, et al. Etripamil nasal spray for conversion of repeated spontaneous episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia during long-term follow-up: results from the NODE-302 study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2023:12:e028227.

3. Abuelazm M, Kambalapalli S, Saleh O, et al. The efficady and safety of etripamil nasal spray for acute paroxysmal supraventricular tachycardia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Cardiovasc Drug 2023;23:379-391.

4. Hooker E, Liebman J. Termination of paroxysmal supraventricular tachycardia by intranasal swab insertion. Am J Emerg Med 2023;72:222.

5. Abou R, Louwe LA, Jukema J, et al. Atrioventricular nodal reentry tachycardia in pregnancy: “I have ice for you”. EHJ-Case Reports 2023:7:1-4.

6. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients with Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019 Aug 20;74(7):932-987.

7. Hassan F, Bogossian H, Lemke B: [Acute bradycardia]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2020 Mar;31(1):3-9.

8. Bhattad P, Jha A, Wholey R (April 12, 2023) Bradycardia-Induced Torsades de Pointes in Atrioventricular Block. Cureus 15(4): e37507. DOI 10.7759/cureus.37507.

9. Bun S, Heme N, Asarisi F, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Patients with Torsades de Pointes Complicating Acquired Atrioventricular Block. J. Clin. Med. 2023, 12, 1067.

10. Zarse M, Hasan F, Khan A, et al. Elektrischer Sturm. HerzschrElektrophys 2020;31:55-63.

11. Jentzer JC, Noseworthy PA, Kashou A, et al. Contemporary multidisciplinary critical care management of electrical storm. J Am Coll Cardiol 2023;81:2189-2206.

12. Dusi V, Angelini F, Gravinese C, et al.. Electrical storm management in structural heart disease. EHJ Suppl;25:C242-248.

13. Baldi E, Conte G, Zeppenfeld, K, et al.. Contemporary management of ventricular electrical storm in Europe: results of a European Heart Rhythm Association Survey. Europace 2023;25:1277-1283.

14. Alkhalaileh F, Wazni O, Kiang A, et al.. Ischemic or Coronary Evaluations in Patients With Monomorphic VT Electrical Storm Undergoing VT Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2023;9:1890-1899.

15. Rao BH, Lokre A, Patnala N, et al.. Stellate ganglion ablation by conventional radiofrequency in patients with electrical storm. Europace 2024;25:1-4.

16. Martins R, Hamel-Bougault M, Bessière F, et al.. Heart transplantation as a rescue strategy for patients with refractory electrical storm. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2023;25:571-581.

17. Takigawa M, Kamakura T, Martin C, et al.. Detailed analysis of tachycardia cycle length aids diagnosis of the mechanism and location of atrial tachycardias. Europace 2023;25:1-11.

18. Nakatani Y, Takigawa M, Ramirez FD, et al.. Electrophysiologic Determinants of Isoelectric Intervals on Surface Electrocardiograms During Atrial Tachycardia: Insights From High-Density Mapping. JACC Clin Electrophysiol 2023;9:2054-2066.

19. Penela D, Chauca A, Fernandez-Armenta J, et al.. Outcomes of cavotricuspid isthmus-dependent flutter ablation: randomized study comparing single vs. multiple catheter procedures-the SIMPLE study. J Interv Card Electrophysiol. 2023;66:1979-1988.

20. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal2020;00:1-126.

21. Lancini D, Tan W, Guppy-Coles K, et al.. Critical illness associated new onset atrial fibrillation: subsequent atrial fibrillation diagnoses and other adverse outcomes. Europace 2023;25:300-307.

22. Chyou J, Barkoudah E, Dukes J, et al.. Atrial fibrillation occurring during acute hospitalization: a scientific statement from the American Heart Organisation. Circulation 2023;147:e676-e698.

23. Skibsted CV, Korsholm K, Pedersen L, et al.. Long-term risk of atrial fibrillation or flutter after transcatheter patent foramen ovale closure: a nationwide Danish study. EHJ 2023;44:3469-3477.

24. Camm AJ. Should the risk of atrial fibrillation deter PFO closure for cryptogenic ischaemic stroke? EHJ 2023;44:3478-3480.

25. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al.. Anticoagulation with Edoxaban in patients with atrial high rate episodes. N Engl J Med 2023;389:1167-79.

26. Becher N, Toennis T, Bertaglia E, eet al.. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥ 24 hours. EHJ 2023; epubahead. doi: 10.1093/eurheartj/ehad771. Epub ahead of print.

27. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al.. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. NEJM epub ahead. 390(2):107-117.

28. Svennberg E. What lies beneath the surface – treatment of subclinical atrial fibrillation. NEJM2023, 390(2):175-177.

29. McIntyre WF, Benz AP, Becher N, et al.. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with Device-detected atrial fibrillation: a study-level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESIA Trials. Circulation 2023; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067512. Epub ahead of print.

30. Nasser JA, Lee E, Scott CG, et al.. Prevalence and incidence of diastolic dysfunction in atrial fibrillation: clinical implications. Eur Heart J 2023;44:5049-5060.

31. Jensen M, Suling A, Metzner A, et al.. Early rhythm-control for atrial fibrillation in patients with a history of stroke: a subgroup analysis of the EAST-AFNET 4 trial. Lancet Neurol 2023;22:45-54.

32. Lee SR, Choi EK, Lee SW, et al.. Early rhythm control in patients with incident atrial fibrillation who had a prior stroke. JACC EP. 2023;9:1121-1133.

33. Westergaard LM, Alhakak A, Rorth R, et al.. Ventricular rate in atrial fibrillation and the risk of heart failure and death. Europace 2023;25:1-9.

34. Elliott A, Verdicchio C, Mahajan R, et al.. An exercise and physical activity program in patients with atrial fibrillation: the ACTIVE-AF randomized controlled trial. JACC EO 2023;9:455-465.

35. Reiffel A, Blomström-Lundquist C, Boriani G, et al.. Real-world utilization of the pill-in-the-pocket methos for terminating episodes of atrial fibrillation: data from the multinational antiarrhythmic Interventions for managing atrial fibrillation (AIM-AF) survey. Europace 2023;25,1-8.

36. Basza M, Maciejewski C, Bojanowicz W, et al.. Flecainide in clinical practice. Cardiology Journal 2023;:30:473-482.

37. Kiani S, Sayegh MN, Ibrahim R, et al.. The feasibility and safety of flecainide use among patients with varying degrees of coronary disease. JACC EP 2023;9:1172-1180.

38. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. Europace. 2018 Jan 1;20(1):157-208.

39. Kalman J, Al-Kaisey AM, Parameswaran R, et al. Impact of early vs. delayed atrial fibrillation catheter ablation on atrial arrhythmia recurrences. Eur Heart J 2023;44:2447-2454.

40. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation. NEJM 2023;389-1660-71.

41. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al.. Catheter ablation in end stage heart failure with atrial fibrillation. N Engl J Med 2023;389:1380-9.

42. Simader FA, Howart JP, Ahmad Y, et al.. Catheter ablation improves cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Europace 2023;25:341-350.

43. van der Heijden CAJ, Weberndörfer V, Vroomen M, et al.. Hybrid Ablation versus repeated catheter ablation in persistent atrial fibrillation. JACC EP 2023;9:1013-1023.

44. Ahmed AS, Miller J, Foreman J, et al.. Prophylactic cochicine after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: the PAPERS Study. JACC EP 2023:9:1060-1066.

45. Benz A, Amit G, Connolly S, et al.. Colchizine to prevent atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a randomized, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2023; 17(1):e01238.

46. Demolder A, O'Neill L, El Haddad, et al.. No effect of continued antiarrhythmic drug treatment on top of optimized pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation: results from the POWDER-AF2 Trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2003; epub ahead. doi: 10.1161/CIRCEP.123.012043.

47. Yorgun H, Sener YZ, Tanese N, et al.. Long-term outcomes of left atrial appendage isolation using cryoballoon in persistent atrial fibrillation. Europace 2023;25:366-373.

48. Ghannam M, Jongnarangsin K, Emami H, et al.. Incidental left atrial appendage isolation after catheter ablation of persistent atrial fibrillation: mechanisms and long-term risk of thromboembolism. J Cardiovasc Electrophysiol 2023;35:1152-1161.

49. Eckardt L, Doldi F, Anwar O, et al.. Major in-hospital complications after catheter ablation of cardiac arrhythmias: individual case analysis of 43031 procedures. Europace 2024;26:1.12.

50. Tan MC, Rattanawong P, Karikalan S, et al. Causes of early mortality after catheter ablation of atrial fibrillation. Circ Arrhyhm 2023;5; 16(5):e011365.

51. Schrickel JW, Beiert T, Linhart M, et al.. Prevention of cerebral thromboembolism by oral anticoagulation with dabigatran after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the ODIn-AF trial. Clinical Research in Cardiology 2023; doi: 10.1007/s00392-023-02319-9. Epub ahead of print.

52. Buhari H, Fang J, Han L, et al.. Stroke risk in women with atrial fibrillation. EHJ 2024;45:104-113.

53. Maisel WH. Left atrial appendage occlusion – Closure or just the beginning? N Engl J Med 2009;360:2061-2063.

54. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. EuroIntervention 2020;15(13):1133-1180.

55. Morady F. at al., Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. N Engl J Med. 1999;340(7):534-44.

56. Kronborg MB, Frausing MH, Malczynski J, et al.. Atrial pacing minimization in sinus node dysfunction and risk of incident atrial fibrillation: a randomized trial. EHJ 2023; 44:4246-4255.

57. Palmisano P, et al.. Mangement of older patients with unexplained, recurrent, traumatic syncope and bifascicular block: implantable loop recorder vs empiric pacemekter implantation. Heart Rhythm 2022;19:1696-1703.

58. Kupusovic J, Erath-Honold JW, Wakili R. Rechtliche Aspekte der Fahreignung. Herzschr Elektrophys 2023;34:198-204.

9 KRITISCHE FÄLLE UND KOMPLIKATIONEN

Die interaktiven Fallvorstellungen sind nicht in einem Manuskript festgehalten, sondern werden live auf dem Cardio Update präsentiert.

10 HOT TOPIC: HERZCHIRURGIE

10.1 Behandlung der koronaren Herzkrankheit
10.1.1 Vergleich PCI versus CABG
10.1.2 Komplette Revaskularisation
10.1.3 Graft Selection – die Frage nach dem besten Bypassmaterial
10.1.4 Minimalinvasive Bypasschirurgie

10.2 Chirurgie von Mitral- und Trikuspidalklappe
10.2.1 Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion
10.2.2 Mitralklappe – Verschiedenes
10.2.3 Trikuspidalklappenchirurgie – Risikostratifizierung

10.3 Erkrankungen von Aortenklappe und Aortenwurzel
10.3.1 Aortenklappenersatz
10.3.2 Vergleich SAVR vs. TAVI
10.3.3 Aortenklappenrekonstruktion
10.3.4 Ersatz der Aortenwurzel

10.4 Erkrankungen der thorakalen Aorta
10.4.1 Indikationsstellung zum Aortenersatz
10.4.2 Behandlung der akuten Typ-A-Aortendissektion

10.5 Chirurgische Therapie der terminalen Herzinsuffizienz – Mechanische Kreislaufunterstützung und Transplantation
10.5.1 Linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD)
10.5.2 Xenotransplantation und Total Artificial Heart
10.5.3 Rhythmuschirurgie

10.6 Literatur

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: keine

Abkürzungen

ACR	Anatomic Complete Revascularization (Anatomische komplette Revaskularisation)
ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
aHR	Adjusted Hazard Ratio
aOR	Adjustes Odds Ratio
BITA	Bilateral Internal Thoracic Artery
CABG	Coronary Artery Bypassgrafting Koronare Bypassoperation
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CR	Complete Revascularization (Komplette Revaskularisation)
DES	Drug-eluting Stent
ECLS	Extracorporeal Life Support
ES II	EuroScore II
FCR	Functional Complete Revascularization (Funktionell komplette Revaskularisation)
FFR	Fractional Flow Reserve
FSS	Functional Syntax Score
GARY	German Aortic Valve Registry (Deutsches Aortenklappenregister)
HR	Hazard Ratio
ICR	Incomplete Revascularization (Inkomplette Revaskularisation)
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IPW	Inverse Probability Weighting
LAD	Left Anterior Descending Artery
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MIC	Minimalinvasive Chirurgie
MIDCAB	Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass
MMIR	Mini Mitral International Registry
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MVD	Multivessel Disease (Koronare Mehrgefäßerkrankung)
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)
PPM	Patient-Prosthesis Mismatch
RVAD	Right Ventricular Assist Device
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement (Chirurgischer Aortenklappenersatz)
SHR	Subdistribution Hazard Ratio
SITA	Single Internal Thoracic Artery
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAH	Total Artificial Heart (Totaler Herzersatz)
TIA	Transiente Ischämische Attacke
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie

10.1 Behandlung der koronaren Herzkrankheit

10.1.1 Vergleich PCI versus CABG

Mehrere randomisierte Studien haben in den vergangenen Jahren die invasive Therapie der koronaren Herzkrankheit untersucht bzw. Intervention und Operation bei verschiedenen Patientenkollektiven untersucht. In bisherigen Analysen war die Bypasschirurgie der Intervention bei MVD wiederholt im Hinblick auf Mortalität und MACE überlegen (1,2,3). Da sich durch die stete Weiterentwicklung der angewandten Techniken und klinischen Praktiken neue Erkenntnisse gewinnen bzw. abweichende Resultate vermuten lassen, ist ein aktualisierter Blick auf den Vergleich PCI versus CABG wertvoll.

Der FAME 3 Trial (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) vergleicht die FFR-gesteuerte PCI mittels DES der aktuellen Generation (Zotarolimus) mit der Bypassoperation bei Patienten mit koronarer Dreigefäßerkrankung ohne Beteiligung des linken Hauptstamms. Nun wurden die Drei-Jahres-Daten bei einem Kollektiv von 1.500 Patienten publiziert (4) und es zeigte sich bzgl. des kombinierten primären Endpunktes, Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, kein Unterschied zwischen PCI und CABG (12,0 % vs. 9,2 %; HR, 1,3 [95 % CI, 0,98–1,83]; *P* = 0,07), wenngleich im mittelfristigen Verlauf ein Trend pro Bypasschirurgie auszumachen ist (Abbildung 1A).

Die Einzelbetrachtung der individuellen Komponenten ergab keinen Unterschied zwischen PCI und CABG bezüglich Mortalität (4,1 % vs. 3,9 %; HR, 1,0 [95 %-CI, 0,6-1,7]) und Schlaganfall (1,6 % vs. 2,0 %; HR, 0,8 [95 %-CI, 0,4-1,7]), aber höhere Inzidenzen für Myokardinfarkt (7,0 % vs. 4,2 %; HR, 1,7 [95 %-CI, 1,1–2,7]; *P* = 0,02) und erneuter Revaskularisation (11,1 % vs. 5,9 %; HR, 1,9 [95 %-CI, 1,3–2,7]; *P* = 0,001) für PCI. Daraus resultiert eine höhere Inzidenz des kombinierten sekundären Endpunkts aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder erneuter Revaskularisation nach PCI (18,6 % vs. 12,5 %; HR, 1,5 [95 %-CI, 1,2–2,0]; *P* = 0,002).

Der Vergleich wird umso interessanter, wenn man die anatomische Komplexität der KHK anhand des FSS betrachtet. Bei hohen Scores (FSS > 22) verdeutlicht sich der Vorteil für die Bypassoperation durch niedrigere Inzidenz des kombinierten primären Endpunktes Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Abbildung 1B).

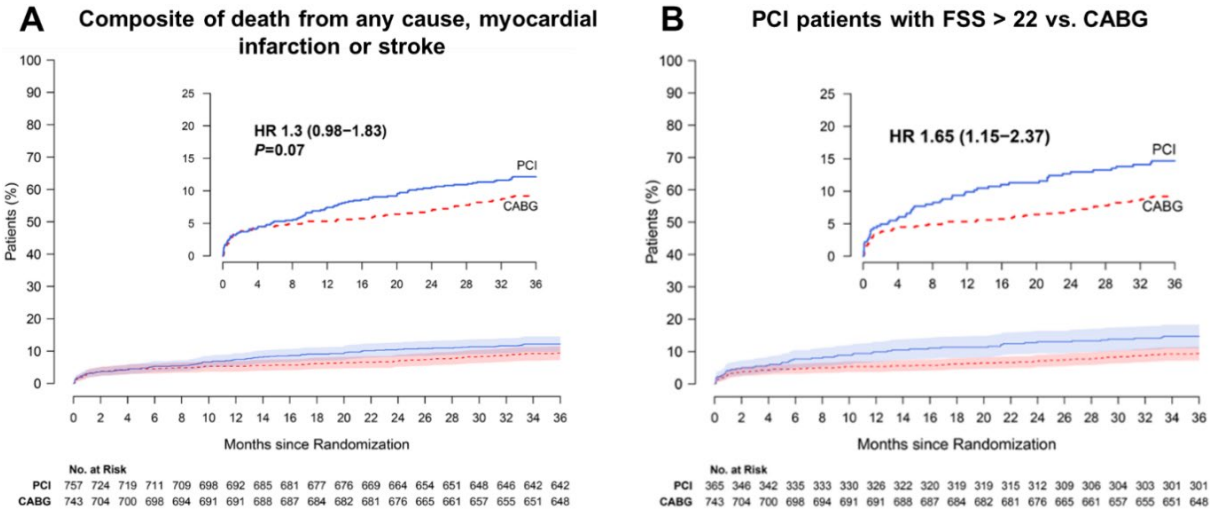


Abb. 1: Vergleich PCI vs. CABG (A: Gesamtkollektiv, B: FSS > 22); Zimmermann et al., Circulation. 2023 Sep 19;148(12):950-958. (4)

Aus dem SWEDEHEART Register wurden nicht-randomisierte, aber dadurch sog. „Real Word Data" zum Vergleich zwischen PCI und CABG bei signifikanter Hauptstammstenose mit einem medianen Follow-up von 4,7 Jahren veröffentlicht (n = 11.137, PCI: 1.773, CABG: 9.364) (5). Sowohl im direkten als auch im IPW-adjustierten Vergleich beider Behandlungsmöglichkeiten zeigten sich für PCI-Patienten durchweg höhere MACCE-Raten (IPW-adjustierte Ergebnisse zu Mortalität: aHR 2,0, 95 %-CI 1,5–2,7, Myokardinfarkt: aHR 4,0, 95 %-CI 2,9–5,5, erneute Revaskularisation: aHR 5,1, 95 %-CI 3,8–7,0, MACCE: aHR 2,5, 95 %-CI 1,9–3,2).

In weiteren Subanalysen konnte der Überlebensvorteil bypassoperierter Patienten unabhängig von der Schwere der KHK (Hauptstamm ± Zwei-/Dreigefäßerkrankung), dem Geschlecht oder Alter (≤ 70 vs. > 70 Jahre) nachgewiesen werden (Abbildung 2). Besonders hervorzuheben ist der Unterschied bei Diabetikern, wo sich ein medianer Überlebensvorteil von 3,6 Jahren nach CABG im Vergleich zu PCI zeigte.

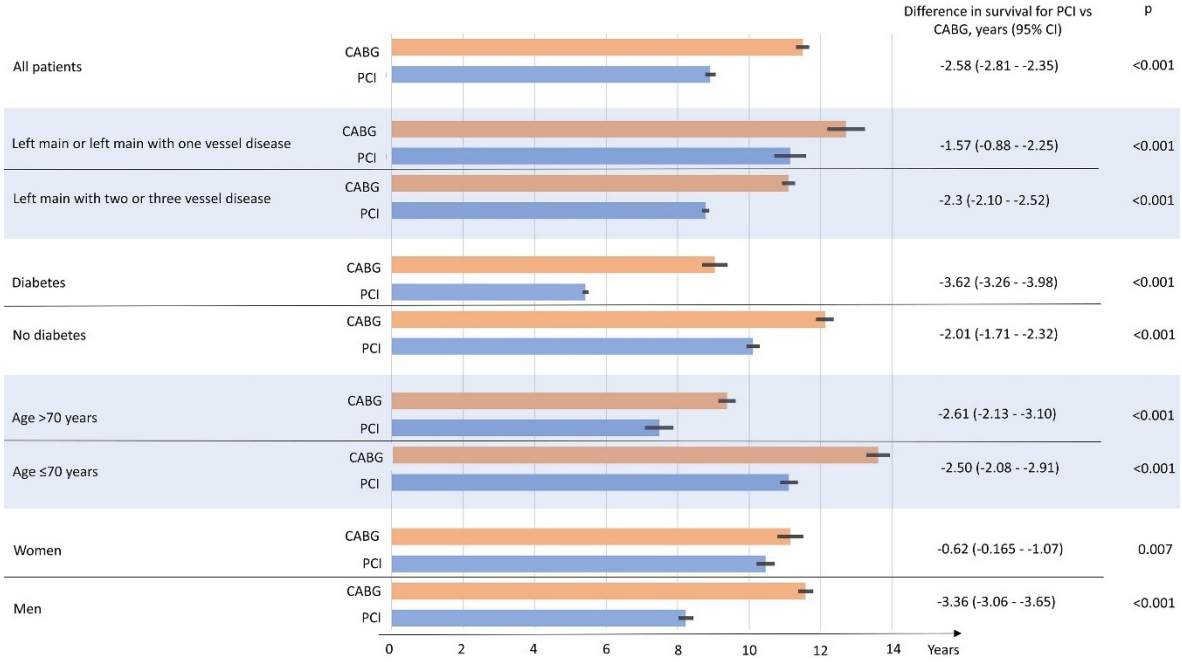


Abb. 2: IPW-adjustiertes medianes Überleben für Mortalität für PCI vs. CABG; Persson et al., Eur Heart J. 2023 Aug 7;44(30):2833-2842. (5)

Weitere 2023 publizierte Studien adressierten den Vergleich PCI vs. CABG mit unterschiedlichem Fokus, bestätigten aber wiederholt bessere Ergebnisse für die Bypasschirurgie. Mehaffey und Kollegen (6) beschrieben in einer retrospektiven Analyse der Medicare and Medicaid US-Database niedrigere Krankenhaussterblichkeit, weniger Rehospitalisierungen oder Revaskularisationen und niedrigere Drei-Jahres-Mortalität bei mehr als 100.000 Patienten mit ACS. Rocha und Kollegen (7) bestätigten mit ihrer retrospektiven multizentrischen Analyse aus Ontario den Vorteil der Bypasschirurgie bei Patienten mit MVD mit dem Fokus auf vollarterielle Revaskularisation. Diese Patienten wiesen besseres Überleben und weniger MACE im Vergleich zu PCI mittels DES der zweiten Generation auf. Hannan und Kollegen (8) publizieren interessante Ergebnisse hinsichtlich der Behandlung von Frauen mit MVD. In

einer retrospektiven und propensity-gematchten Analyse aus Daten des New York State Cardiac Registers zeigten Frauen nach Bypassoperation ebenfalls bessere Ergebnisse mit niedrigerer Sechs-Jahres-Mortalität, weniger Infarkten oder erneuten Revaskularisationen im Vergleich zur PCI mit Everolimus-Eluting-Stents.

Im Rahmen einer Meta-Analyse untersuchten Gaudino und Kollegen (9) den Einfluss spontaner Myokardinfarkte nach Bypassoperation und PCI auf die postprozedurale Sterblichkeit. Es wurden 20 randomisierte Studien zum Vergleich CABG versus PCI mit mehr als 12.000 Patienten in die Analyse eingeschlossen (PCI: 6.190, CABG: 6.144), das Follow-up lag im Mittel bei 3,9 Jahren. Insgesamt ergab sich für CABG eine insgesamt geringere Mortalität. Geht man weiter ins Detail, konnte der Überlebensvorteil für die Bypassoperation ausschließlich in Studien gezeigt werden, die geringere postoperative Infarktraten beschrieben (Abbildung 3). Die Autoren schlussfolgerten, dass sich der Überlebensvorteil der Bypassoperation in einigen Studien aus dem Konzept der „chirurgischen Kollateralisierung“ mit ihrem protektiven Effekt hinsichtlich spontaner Myokardinfarkte ergibt.

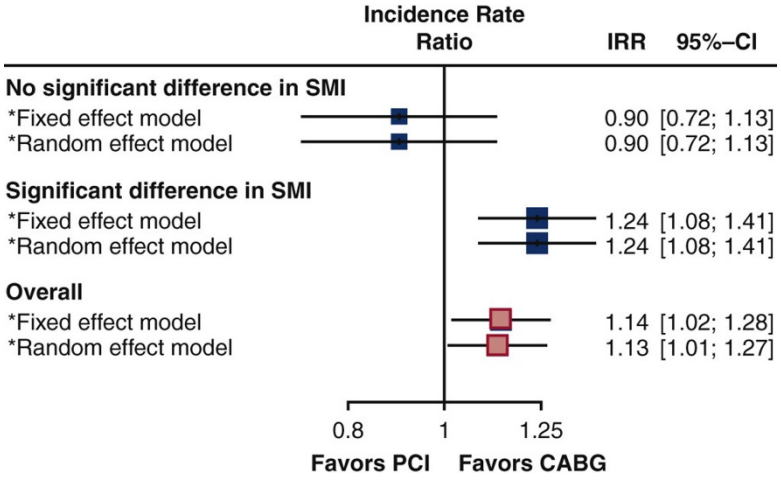


Abb. 3: Signifikanter Einfluss spontaner Myokardinfarkte nach PCI und CABG auf die Sterblichkeit. SMI: spontaner Myokardinfarkt; Gaudino et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Feb;165(2):662-669.e14. (9)

10.1.2 Komplette Revaskularisation

Im Vergleich zwischen PCI und CABG, aber auch insgesamt stellt sich immer wieder die Frage, welche Parameter und funktionellen Aspekte bei der Versorgung der KHK möglicherweise ursächlich für die prognostischen Unterschiede sind. Ein potenziell ursächliches Faktum und ein definitives Hot Topic der invasiven Therapie der KHK ist die Frage nach der kompletten Revaskularisation (CR). Bisher wurden zwar prognostische Vorteile kompletter Revaskularisation mit reduzierter Mortalität und weniger Folgeinfarkten in verschiedenen Szenarien beschrieben, allerdings existiert dahingehend bisher noch keine klare Evidenz.

Stone und Kollegen (10) adressierten diese Thematik im Rahmen des ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) Trials. Für diese Studie waren mehr als 5.000 Patienten mit chronischem Koronarsyndrom und mindestens moderatem

Ischämienachweis im Stresstest 1:1 zu invasiver (PCI oder CABG) oder rein medikamentöser Therapie randomisiert worden (320 Kliniken, 37 Länder). In der aktuellen Veröffentlichung wurden zwei generelle Analysen durchgeführt: Ergebnisse nach CR verglichen mit denen nach inkompletter Revaskularisation (ICR) und der Vergleich der Ergebnisse nach CR mit medikamentöser Therapie. Es wurde zudem noch zwischen anatomischer (ACR) und funktioneller kompletter Revaskularisation (FCR) (11) differenziert, die für letztere notwendige Ischämiediagnostik folgte einem komplexen Algorithmus entsprechend dem publizierten Standard (11). Eine komplette Revaskularisation, ob durch PCI, CABG oder als Hybrid-Prozedur, wurde nur in ca. der Hälfte der Fälle erzielt (ACR 43,4 %, FCR 58,4 %). Im Fünf-Jahres-Follow-up konnte für die komplette Revaskularisation (ACR und FCR) eine geringere Mortalitäts- und/oder Myokardinfarktrate nachgewiesen werden (Abbildung 4). Ähnliches ergab sich im Vergleich von CR und medikamentöser Therapie, wo im Vier-Jahres-Follow-up erneut geringere Mortalitäts- und/oder Myokardinfarktraten nachgewiesen werden konnten (ACR -3,5 %, FCR -2,4 %). Interessanterweise wurde nach statistischer Adjustierung CABG, und nicht PCI, als Prädiktor für eine komplette Revaskularisation identifiziert.

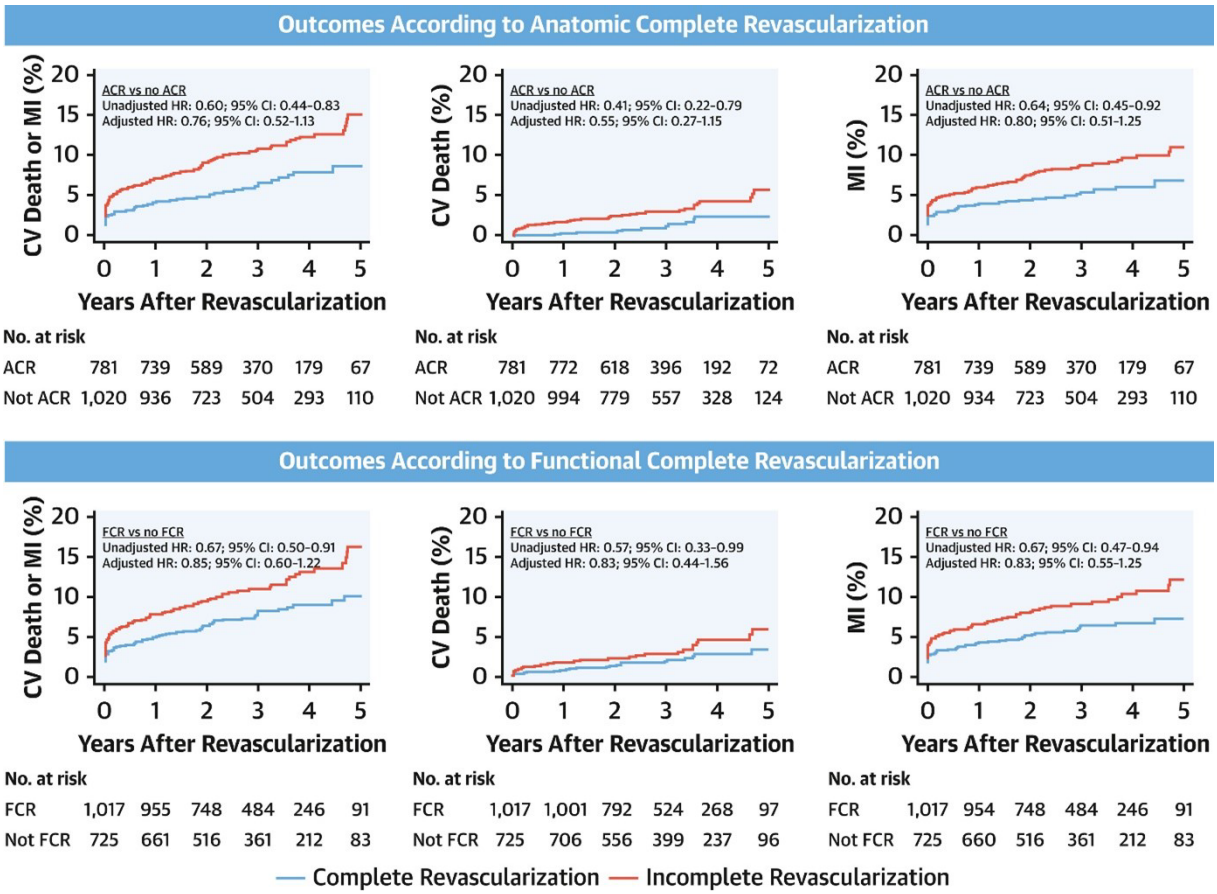


Abb. 4: Fünf-Jahres-Ergebnisse im Rahmen des ISCHEMIA Trials (n = 1.824 Patienten) für kardiovaskuläre Sterblichkeit (CV Death) und/oder Myokardinfarkt (MI). Eine komplette Revaskularisation war mit niedrigeren MACCE-Raten assoziiert. Stone et al., J Am Coll Cardiol. 2023 Sep 19;82(12):1175-1188. (10)

In einer weiteren Publikation wurde sich ebenfalls dem Einfluss der kompletten Revaskularisation auf die mittelfristige Prognose gewidmet, diesmal allerdings explizit bei Bypasspatienten. Bianco und Kollegen (12) analysierten die Ergebnisse einer retrospektiven Single-Center-Studie mit 3.356 Patienten nach

CABG. Bei knapp Dreiviertel der Patienten wurde eine CR erreicht (73,5 %). Im Ein- und Fünf-Jahres-Follow-up konnte für komplett revaskularisierte Patienten der Überlebensvorteil (94,6 % vs. 92,5 % und 86,5 % vs. 82,1 %; $P = 0,05$) sowie eine niedrigere MACCE-Rate (89,2 % vs. 84,2 % und 72,5 % vs. 66,7 %; $P < 0,001$) im Vergleich zur inkompletten Revaskularisation bestätigt werden.

Mavromatis und Kollegen (13) analysierten die Vorteile der kompletten Revaskularisation auf das Auftreten von Angina pectoris (SAQ) und der damit verbundenen Lebensqualität anhand des ISCHEMIA Trials. Patienten mit kompletter Revaskularisation hatten den größten Benefit, gefolgt von inkompletter Revaskularisation und rein medikamentöser Therapie. Patienten mit ursprünglich hoher AP-Frequenz profitierten am meisten, was sich entsprechend positiv auf die Lebensqualität auswirkte.

10.1.3 Graft Selection – die Frage nach dem besten Bypassmaterial

Bei der isolierten Betrachtung der Bypasschirurgie können sich prognostische Unterschiede auch durch die Art der Bypassgrafts und Technik im Rahmen der Operation ergeben. Die Frage der optimalen Selektion des Bypassgraftmaterials ist Jahrzehnte alt und bis heute nicht abgeschlossen. Während die Verwendung der linken Arteria mammaria interna als Primärgraft aufgrund der vielfach beschriebenen hervorragenden Ergebnisse und hohen Offenheitsrate unbestritten ist, besteht bis heute keine klare Evidenz bzgl. weiterer Bypassgefäße. Die vollarterielle Revaskularisation stellt zwar den Goldstandard dar, aber die Evidenzlage ist dünn. Randomisierte Daten werden aktuell im Rahmen des ROMA trials (14) erhoben.

Zusammenfassend lässt sich vorwegnehmen, dass die verschiedenen Publikationen von 2023 den Goldstandard der vollarteriellen Revaskularisation bestätigen. Barili und Kollegen (15) publizierten Ergebnisse im Rahmen des PRIORITY Projekts (PRedictIng long term Outcomes afteR Isolated coronary arTery bypass surgerY) und verglichen die Resultate nach Verwendung nur einer A. mammaria interna (SITA) oder beider (BITA). Die Population dieser Kohortenstudie bestand aus knapp 11.000 Patienten, wobei bei etwa zu einem Viertel BITA verwendet wurde. Sowohl nicht-adjustiert, als auch nach IPTW zeigte sich für BITA eine niedrigere Zehn-Jahres-Mortalität im Vergleich zu SITA (Abbildung 4). Ebenso zeigten sich niedrigere Inzidenzen von MACCE, erneuter Revaskularisation und Myokardinfarkt. Quasi noch einen Schritt weiter geht die Meta-Analyse von Formica et al. (16), die sich mit der Frage des dritten Grafts in Addition zu BITA beschäftigt. In die Analyse wurden sechs propensity-gematchte Studien mit insgesamt 2.500 Patienten eingeschlossen. Auch hier zeigte die vollarterielle Revaskularisation mittels BITA und zusätzlicher Verwendung der Arteria radialis einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber BITA und zusätzlicher Verwendung von Venengrafts.

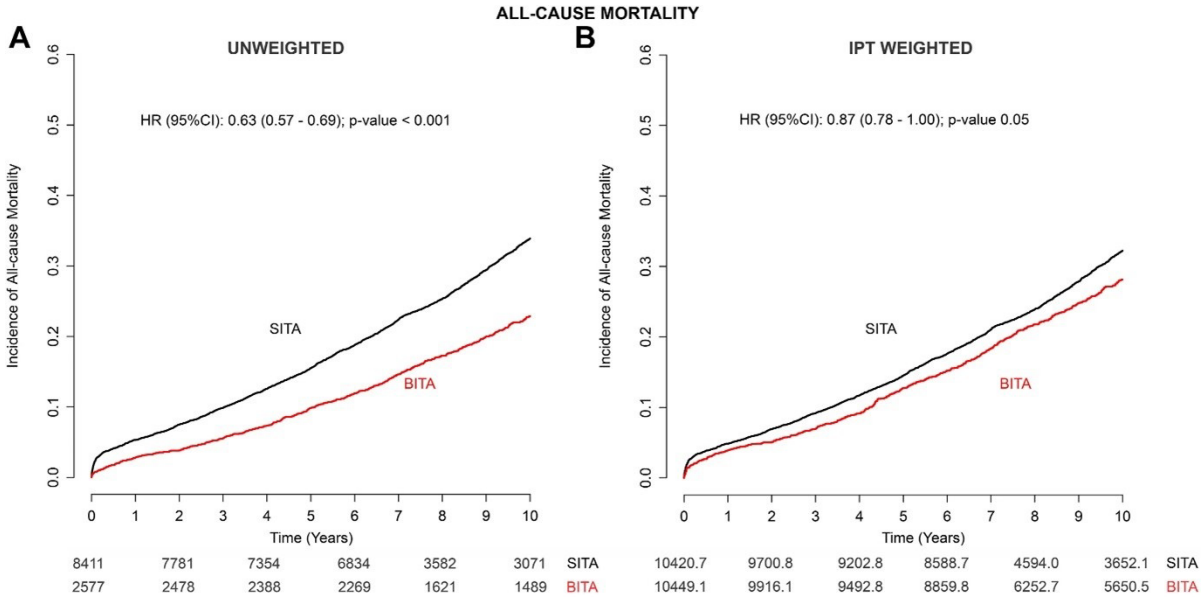


Abb. 5: A: nicht-adjustierte 10-Jahres-Mortalität, B: IPTW multivariable 10-Jahres-Mortalität nach Verwendung nur einer (SITA) der beider (BITA) Aa. Mammariae. Barili et al., Ann Thorac Surg. 2023 Jul;116(1):52-60. (15)

In einer weiteren Meta-Analyse von Robinson et al. (17) wurde explizit bei Frauen die Graftselektion untersucht. In dieser Meta-Analyse wurden sechs Beobachtungsstudien mit knapp 33.000 Patientinnen einbezogen. Auch bei Frauen konnten Überlebensvorteile und geringere Myokardinfarktraten bei vollarterieller Revaskularisation nachgewiesen werden. Allerdings muss hier einschränkend angemerkt werden, dass dieser Unterschied hauptsächlich in vergleichsweise kleinen Kohorten beobachtet wurde und künftig auch in diesem Bereich entsprechende Evidenz zu generieren ist, wie es im Sub-Trial ROMA (14) Women aktuell geschieht.

10.1.4 Minimalinvasive Bypasschirurgie

Minimalinvasive herzchirurgische Verfahren sind zwar in der Behandlung von Klappenvitien deutlich präsenter und frequenter, aber auch im Bereich der Bypasschirugie haben sich über die vergangenen zwei Jahrzehnte reproduzierbare Konzepte entwickelt und bewährt mit dem Ziel, Schmerzen und Wundheilungsstörungen zu reduzieren sowie bessere kosmetische Ergebnisse zu erzielen.

Im vergangenen Jahr publizierten u. a. Dawierwala und Kollegen (18) die 20-Jahres-Daten von 2.667 Patienten nach MIDCAB-Prozedur am Herzzentrum Leipzig. Alle Patienten erhielten einen LITA-Bypass ad LAD, ggf. mit zusätzlicher Bypassierung eines Diagonalastes. Die meisten Operationen wurde ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (off-pump), bei nur 22 Patienten (0,8 %) war eine Konversion zu on-pump, d. h. ein Anschluss der Herz-Lungen-Maschine notwendig, und bei 31 Patienten (1,2 %) wurde zu Sternotomie konvertiert.

Während des Follow-ups verstarben 640 Patienten (23,9 %), das mediane Überleben lag bei 22 Jahren. Das Fünf-, Zehn-, Fünfzehn- und Zwanzig-Jahres Überleben lag bei 88 ± 0,6 %, 77,7 ± 0,9 %, 66,1 ± 1,2 % und 55,6 ± 1,6 %, was über dem der Alters- und Geschlechts-gematchten deutschen Normalbevölkerung liegt (Abbildung 6). Subanalysen zeigten niedrigeres

Überleben bei Patienten mit Diabetes, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Funktion. Somit kann diese Publikation als Referenz der minimalinvasiven Bypasschirurgie dienen und beschreibt ein generell niedriges Risikoprofil für diese Art der der Therapie.

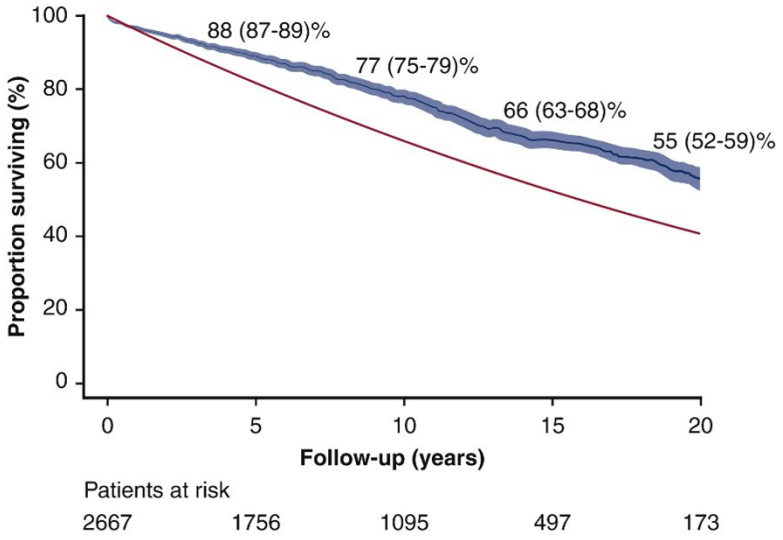


Abb. 6: Überleben nach MIDCAB (blau) verglichen mit dem der Alters- und Geschlechts-gematchten deutschen Normalbevölkerung (rot). Davierwala et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jan;165(1):115-127.e4. (18)

Zusammenfassung

Die invasive Therapie der koronaren Herzkrankheit ist und bleibt ein steter Quell der Diskussion, aber die Daten aus FAME 3, dem SWEDEHEART Register und anderen Datenbanken sagen relativ deutlich, dass die Bypasschirurgie der PCI bei komplexer KHK und erhöhtem Risikoprofil der Patienten vorzuziehen ist. Insbesondere der protektive Effekt der Chirurgie hinsichtlich erneutem Infarkt scheint hier der „Driver“ zu sein, was sich v. a. auf Lebensqualität und Überleben positiv auswirkt. Was die chirurgischen Techniken anbelangt, liegt der Teufel wie so oft im Detail, dies haben auch die letztjährigen Daten erneut gezeigt. Die Selektion der Bypassgrafts ist für das Outcome von erheblicher Wichtigkeit und alle Daten, wenn auch noch nicht randomisiert, sprechen die gleiche Sprache: Vollarteriell ist der Nimbus! Als weitere wichtige Größe im Koronargeschäft ist die komplette Revaskularisation anzusehen. Eine nur inkomplette invasive Therapie der KHK, ob durch PCI oder CABG, führt zu schlechterem Überleben und mehr Komplikationen. Deshalb: Bypass, vollarteriell, komplett!

10.2 Chirurgie von Mitral- und Trikuspidalklappe

10.2.1 Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion

Die Rekonstruktion der Mitralklappe ist heute der Goldstandard bei degenerativer Mitralklappeninsuffizienz mit wiederholt gezeigter niedrigerer Mortalität und weniger MACCE im Vergleich zum Klappenersatz. Zudem hat die minimalinvasive Mitralklappenchirurgie seit knapp 30 Jahren Einzug in die tägliche Praxis erhalten und gilt quasi als Flaggschiff der Sternotomie-freien Herzchirurgie. Allerdings ist die Evidenz zu diesem Thema dünn, sodass immer wieder die Pros und Cons von MIC diskutiert werden. Insbesondere die chirurgische Komplexität und das vermeintlich höhere Risiko perioperativer Komplikationen wie Schlaganfall oder vaskulären Problemen werden kritisiert.

Zu diesem Zweck wurde der randomisierte multizentrische UK Mini Mitral Trial konzipiert. Die Studie wurde in zehn Zentren im United Kingdom durchgeführt mit dem Ziel, die Effektivität und Sicherheit von minimalinvasiver MKR mit konventioneller MKR in Sternotomie zu vergleichen. Im vergangenen Jahr wurden die Ein-Jahres-Ergebnisse von Akowuah et al. (19) im JAMA publiziert. Von November 2016 bis Januar 2021 wurden 330 Patienten eingeschlossen (MIC: 166, Sternotomie: 164), wovon 309 letztlich operiert wurden (MKR: 296). Der physische Zustand bzw. die Rückkehr zur Normalbelastung und Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten nach zwölf Wochen (primärer Endpunkt) wurden anhand der „SF-36 physical functioning scale“ erhoben. Der MIC Zugang zeigte mindestens gleichwertige Resultate mit hohen MKR-Raten und Safety-Outcome Parametern (postoperative Komplikationen nach zwölf Wochen: Schlaganfall mit permanentem neurologischen Defizit (MIC: 1 (0,6 %) vs. Sternotomie: 5 (3,5 %)), Myokardinfarkt (MIC: 0 (0 %) vs. Sternotomie: 1 (0,6 %)), Nierenversagen (MIC: 3 (1,8 %) vs. Sternotomie: 4 (2,5 %)), Beatmungsdauer > 48 h (MIC: 1 (0,6 %) vs. Sternotomie: 5 (3,5 %)), Blutungskomplikationen (MIC: 1 (0,6 %) vs. Sternotomie: 4 (2,5 %)). Die postoperative körperliche Belastbarkeit/Rekonvaleszenz war in beiden Gruppen vergleichbar gut, wenngleich die Rate frühpostoperativer Entlassung (< 5 Tage) bei MIC Patienten höhter war. Ebenso wiesen MIC Patienten eine geringere Sterblichkeit und Wundinfektionsrate in der frühpostoperativen Phase auf. Nach einem Jahr waren jeweils vier Patienten pro Gruppe verstorben, 92 % aller Patienten zeigten eine MI ≤ I ohne Unterschied zwischen MIC und Sternotomie (Abbildung 7).

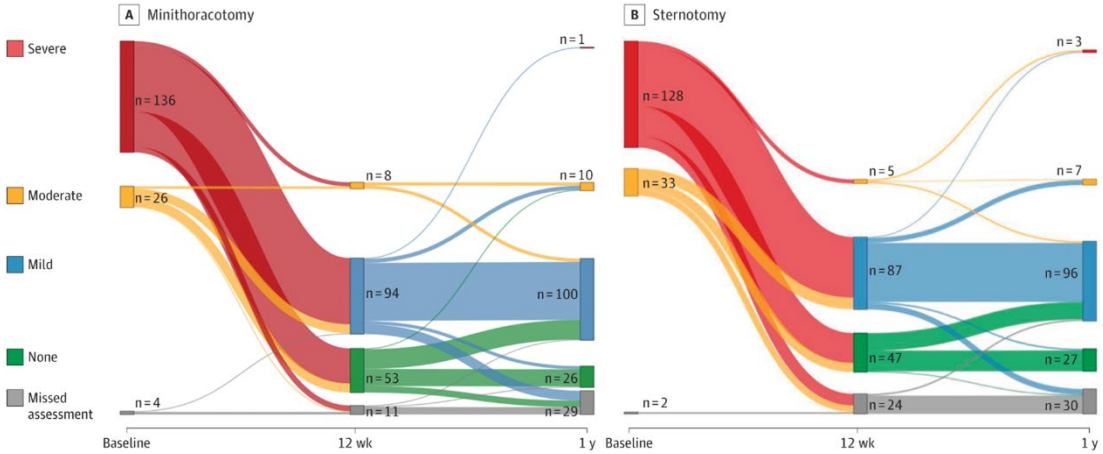


Abb. 7: Grad der MI: präoperativ (Baseline), nach 12 Wochen und einem Jahr mit Reduktion der MI auf ≤ I in 92 % aller Patienten ohne Unterschied zwischen MIC (links) und Sternotomie (rechts). Akowuah et al., JAMA. 2023 Jun 13;329(22):1957-1966. (19)

Abseits von randomisierten Studien wurden wichtige Erkenntnisse aus den Daten der Mini Mitral International Registry gewonnen und publiziert. Dieses Register wurde 2020 gegründet, aktuell sind 17 internationale Zentren beteiligt. Aus den Registerdaten analysierten Berretta und Kollegen (20) die Resultate minimalinvasiver Mitralklappenoperationen anhand des individuellen Risikoprofils. Mehr als 6.500 Patienten wurden gemäß ihrem ES II stratifiziert und das zu erwartende Risiko wurde mit dem tatsächlichen verglichen (O/E). Die postoperative Gesamtsterblichkeit lag bei 1,7 %, wobei die Sterblichkeit parallel mit dem ES II anstieg (low risk: 1 %, intermediate risk: 3,4 %, high risk: 3,7 %, extreme risk: 14,3 %; $P < 0{,}001$). Interessanterweise lag das O/E-Verhältnis durchweg unter 1, d. h. die tatsächliche Sterblichkeit lag niedriger als das prognostizierte Sterblichkeitsrisiko (low risk: 0,71 [95 % CI, 0,63-0,82], moderate risk: 0,61 [95 %-CI 0,55-0,79], high risk: 0,38 [95 %-CI, 0,21-0,62], extreme risk: 0,64 [95 %-CI, 0,52-0,79]). Cresce und Kollegen (21) konnten in einer weiteren Publikation aus dem Register zeigen, dass MIC nicht mit einer erhöhten Schlaganfallrate assoziiert ist. In 7.343 MIC MKR operierten Patienten betrug die Schlaganfallrate 1,3 %. Alter und Mitralklappenersatz wurden als Prädiktoren identifiziert. Schlaganfallpatienten hatten eine höhere Krankenhaussterblichkeit (11,6 % vs. 1,5 %; $P < 0{,}001$) und längere Beatmungs-, Intensiv- bzw. Krankenhausaufenthaltsdauer.

10.2.2 Mitralklappe – Verschiedenes

Eine funktionelle/sekundäre MI ist per se mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet, was in der Genese der Erkrankung begründet liegt, d. h. die MI als Folge einer ventrikulären Erkrankung bzw. myokardialen Insuffizienz. Die Wertigkeit der MKR bei dieser Pathologie ist nicht abschließend geklärt, auch wenn verschiedene Studien gute und stabile MKR-Ergebnisse zeigen konnten.

Watt und Kollegen griffen in ihrer Publikation (22) die Frage auf, ob bzw. inwiefern eine verbleibende MI bei funktioneller Mitralklappenpathologie nach MKR das Überleben beeinflusst. In ihrer retrospektiven Single-Center Studie (n = 201) lag die 30-Tages-, Ein- und Fünf-Jahres-Mortalität bei 2 %, 10 % und 30 %. Bei 45 % der Patienten lag während des Follow-ups keine residuelle MI vor, 29 % zeigten MI I, 20 % MI II, 2 % MI III und bei acht Patienten (4 %) kam es zu rekurrenter MI IV. Nach zehn Jahren betrug die Reoperationsrate bei Patienten mit rekurrenter MI ≥ III 44,6 %, im Vergleich dazu lag die Reoperationsrate bei Patienten mit MI ≤ II bei 14,8 % (SHR 3,69 [95 %-CI, 1,17-11,6]; $P = 0{,}026$). Der Grad der rekurrenten MI korrelierte direkt mit dem Sterblichkeits- bzw. Reoperationsrisiko (MI ≥ III vs. MI ≤ II 5-Jahre-Überlebensrate: 63 % vs. 31 %, Zehn-Jahre-Überlebensrate: 39 % vs. 10 %; Abbildung 8). In der multivariablen Analyse war der Grad der postoperativen MI mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (HR 1,30 [95 %-CI, 1,07-1,59], $P = 0{,}009$).

Die vorherigen Analysen sind auch insbesondere in Anbetracht der immer häufiger und breiter angewendeten interventionellen Verfahren zur Mitralklappentherapie von entsprechender Wichtigkeit. Eine Studie von Ueyama und Kollegen (23) verglich bei Patienten degenerierter Mitralprothesen die

chirurgische Reoperation mit der Transkatheter-Mitralklappenimplantation. Bei einer Population von knapp 4.300 Patienten zeigte sich nach Propensity-Matching in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren kein Unterschied hinsichtlich MACE (aHR 0,92; 95 %-CI: 0,80-1,04; *P* = 0,2). Interessanterweise zeigte das interventionelle Vorgehen in den ersten sechs postprozeduralen Monaten ein niedrigeres MACE-Risiko (aHR: 0,75; 95 %-CI: 0,63-0,88; *P* < 0.001), was sich aber nach diesen sechs Monaten in höheres MACE-Risiko umkehrte (aHR: 1,28; 95 %-CI: 1,04-1,58; *P* = 0,02).

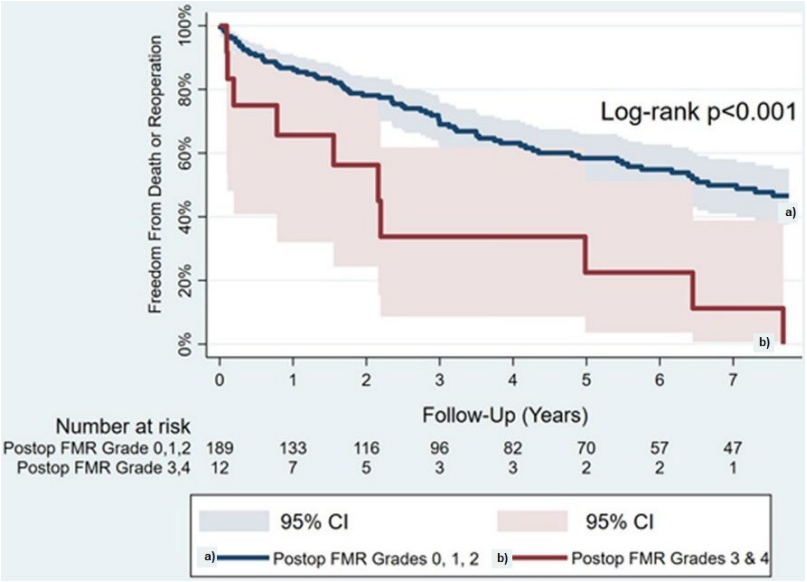


Abb. 8: Höheres Sterblichkeits- bzw. Reoperationrisiko bei Patienten nach MKR bei funktioneller MI. Patienten mit rekurrenter MI ≥ III verglichen mit Patienten mit erneuter MI ≤ II. Watt et al., Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Nov 2:S1043-0679(23)00087-4. (22)

10.2.3 Trikuspidalklappenchirurgie – Risikostratifizierung

Im Bereich der Trikuspidalklappenchirurgie sind zwei Studien aus 2023 hervorzuheben. Eine Analyse der STS-Datenbank mit gut 6.500 Patienten von Chen und Kollegen (24) untersuchte die operative Mortalität und Inzidenz postoperativer Komplikationen bei isolierter Trikuspidalklappenoperation. Bei 11,3 % der Patienten wurde die Operation minimalinvasiv durchgeführt, 60 % wurden im kardioplegischen Herzstillstand operiert und bei 37.4 % wurde die Operation am schlagenden Herzen durchgeführt. Etwa die Hälfte der Patienten (50,8 %) erhielten eine TKR. Die operative Mortalität lag bei 7,3 % und bei 10,8 % wurde eine permanente Schrittmacherimplantation notwendig. Nach TKR zeigten sich bessere Ergebnisse als nach Klappenersatz hinsichtlich operativer Mortalität (aOR: 1,56; 95 %-CI, 1,25-1,94; *P* < 0,001) und schweren Komplikationen (aOR: 2,22; 95 %-CI, 1,92-2,57; *P* < 0,001). Die operative Mortalität wurde auch anhand des MELD-Scores untersucht und stieg mit erhöhtem Score ebenfalls an (MELD < 10: 3,2 %; MELD ≥ 20: 15,9 %; *P* < 0,001). Es konnte eine Korrelation des präoperativen MELD-Scores und der operativen Mortalität und Komplikationsrate (MELD 10-14: aOR 1,69; MELD 15-19: aOR 2,21; MELD ≥ 20: aOR 3,13; *P* < 0,01) dargestellt werden.

Die Risikostratifizierung isolierter Trikuspidalklappenchirurgie anhand des MELD-Scores wurde auch von Färber und Kollegen (25) in einer retrospektiven

Studie untersucht. Die Patienten wurden anhand ihres MELD-Scores stratifiziert (MELD < 10: niedrig, 10 bis < 20: mittel, ≥ 20: hoch) und das O/E anhand von ES II und STS-Score analysiert. Es zeigte sich, dass ES II und STS-Score die 30-Tages-Mortalität in der niedrigen und mittleren MELD-Gruppe gut präjudizierten, diese aber in der Gruppe mit hohem MELD-Score durch die gängigen Scores deutlich unterschätzt wurde (O/E ES II: 3,0, STS-Score: 4,7; Abbildung 9A). Das Fünf-Jahres-Überleben war umso geringer, je höher die MELD-Kategorie war (Abbildung 9B), dementsprechend lag das mediane Überleben für Patienten mit niedrigem, mittleren und hohem MELD-Score bei 6,8, 3,7 und 0,6 Jahren. Zudem zeigte der MELD-Score den besten prädiktiven Wert bzgl. der 30-Tages-Mortalität.

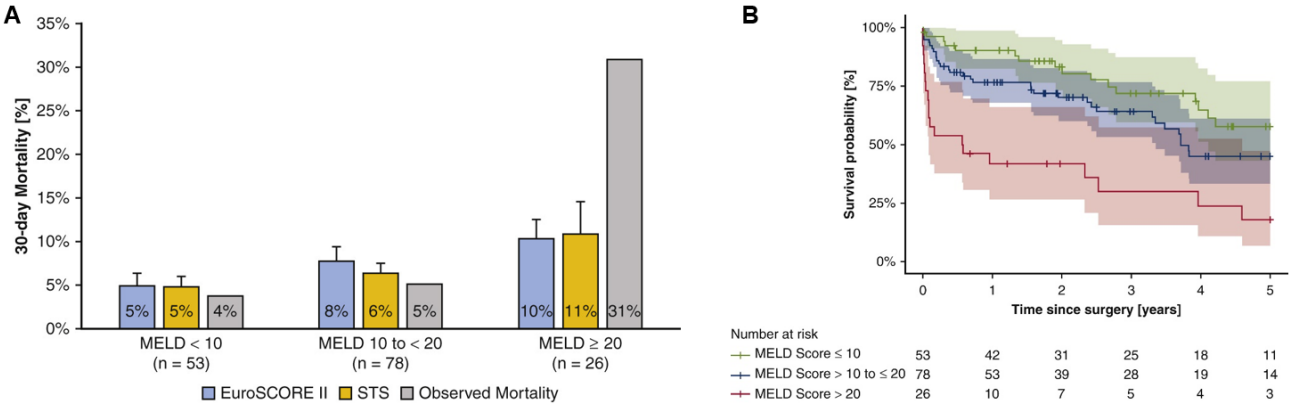


Abb. 9: A: 30-Tages-Mortalität (grau) und ES II (blau) und STS-Score (gelb) kalkulierte Mortalität stratifiziert anhand des präoperativen MELD-Scores. B: 5-Jahres-Überleben anhand des präoperativen MELD-Scores. Färber et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Nov;166(5):1433-1441.e1. (25)

Zusammenfassung

Die Kritik an der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie wurde relativ eindrücklich widerlegt: Sie ist keine Eintagsfliege, d. h. MIC kann an verschiedenen Zentren von unterschiedlichen Chirurginnen und Chirurgen auf einem adäquaten Niveau durchgeführt werden. Die physische Rekonvaleszenz ist mindestens gleichwertig zur Sternotomie, die Entlassung geht vielleicht sogar schneller und die Mortalität ist niedrig, ebenso wie die Inzidenz perioperativer Komplikationen. In die andere Richtung kann man aber zusätzlich konstatieren, dass die Sternotomie, der erheblich invasivere Zugang in den Thorax, mit ebenso guten Ergebnissen und niedrigem Risiko einhergeht. Die Herzchirurgie der letzten Jahrzehnte war gar nicht so schlecht! Bei der Trikuspidalklappenchirurgie ist nicht nur die Operation die Herausforderung, sondern das Patientenprofil. Aufgrund konsekutiver Leber- und weiterer Endorganschädigung durch Trikuspidalklappenvitien ist das Operationsrisiko mitunter sehr hoch und das Heranziehen des MELD-Scores ist sicherlich ein einfaches und hilfreiches Tool in der klinischen Evaluierung und Entscheidungsfindung.

10.3 Erkrankungen von Aortenklappe und Aortenwurzel

10.3.1 Aortenklappenersatz

Der offen-chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) gilt zwar nach wie vor als Goldstandard zur Therapie von Vitien der Aortenklappe, aber die interventionelle Klappenimplantation (TAVI) gewinnt zunehmend an Bedeutung. Es ist deshalb für die individuelle Behandlungsstrategie und Entscheidungsfindung von entsprechender Relevanz, Langzeitresultate nach AKE zu analysieren und in Perspektive zu setzen. Zwei Publikationen mit Analysen zu Daten aus der STS-Datenbank widmeten sich 2023 dieser Thematik.

Thourani et al. (26) fokussierten sich auf das Langzeitüberleben nach SAVR bei Patienten mit niedrigem Risiko. Hierfür wurden 42.586 Patienten (durchschnittliches Alter 74,3 ± 5,7 Jahre) mit einem maximalen STS-Score von 4 % in die Analyse eingeschlossen, die anhand des Alters, des STS-Scores (STS PROM) und der LVEF weiter stratifiziert wurden. Bei der Gesamtpopulation betrug die Mortalität nach einem Jahr 2,6 %, nach drei Jahren 4,5 %, nach fünf Jahren 7,1 % und nach acht Jahren 12,4 % (Abbildung 10). Weitere Subanalysen zeigten ein deutlich besseres Überleben bei niedrigerem STS PROM ($P < 0{,}001$), jüngerem Patientenalter ($P < 0{,}001$) und höherer LVEF ($P < 0{,}001$). Bei Patienten mit einem STS PROM < 1 % und jünger als 75 Jahre lag das Acht-Jahres-Überleben bei 95 %. Die Patientencharakteristika in dieser Analyse entsprechen sehr genau denen in den aktuellen randomisierten Studien zum Vergleich SAVR mit TAVI, weshalb die beschriebenen Daten als Referenz gesehen werden können.

Abb. 10: Überleben nach SAVR. Thourani et al., Ann Thorac Surg. 2024 Jan;117(1):106-112. (26)

Hirji und Kollegen (27) fokussierten sich im Rahmen ihrer STS-Datenbank-Analyse auf den Vergleich von SAVR bei bikuspider (BAV) oder trikuspider Aortenklappenanlage. Bei mehr als 65.000 Patienten, davon gut 9.000 mit

bikuspider Aortenklappe (Durchschnittsalter 70 Jahre), zeigte sich ein 28 % niedrigeres Mortalitätsrisiko für Patienten mit BAV (aHR: 0,72; 95 %-CI, 0,66-0,77). Die Fünf-Jahres-Mortalität war signifikant niedriger bei Patienten mit BAV und zeigte zudem einen zum STS PROM korrespondierenden Trend (Abbildung 11). Ähnlich wie die Daten der vorherigen Analyse haben diese Resultate Referenzcharakter für die klinische und akademische Diskussion.

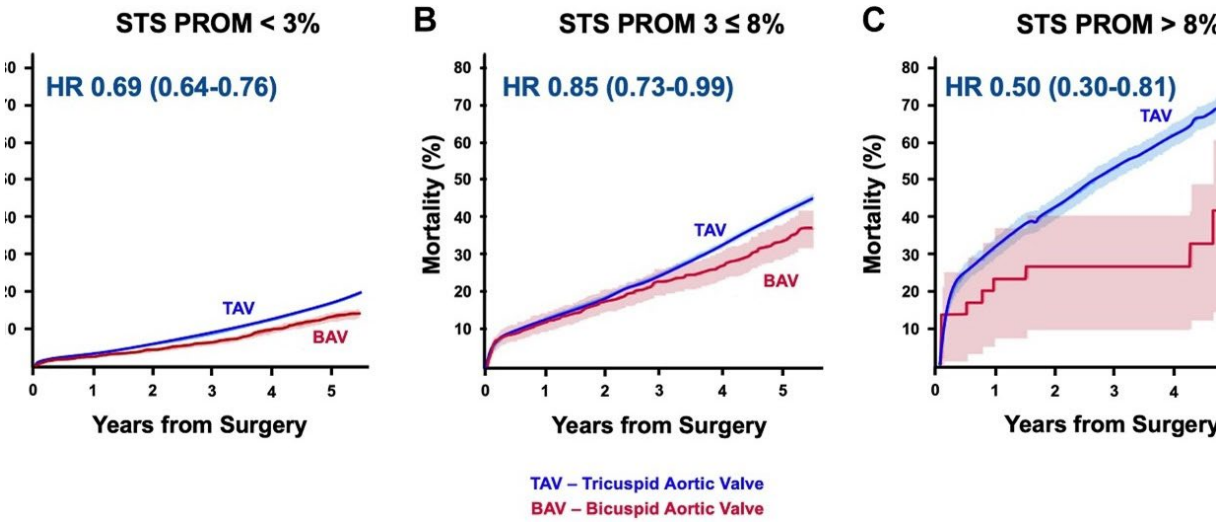


Abb. 11: Cox-Modell für Fünf-Jahres-Mortalität anhand des STS PROM für Patienten mit bikuspider (BAV) und trikuspider (TAV) Aortenklappe. Hirji et al., Ann Thorac Surg. 2023 Dec;116(6):1222-1231. (27)

Ein weiterer wissenschaftlicher Schwerpunkt lag 2023 in der Analyse der Haltbarkeit verschiedener Bioprothesen in Aortenposition. Anselmi et al. (28) berichteten Langzeitergebnisse zur Magna Ease Prothese und konnten bei 1.016 Patienten (mittleres Alter 73,4 ± 9,5 Jahre) eine Zehn-Jahres-Freiheit von SVD von über 95 % zeigen, die Freiheit von Reoperation lag nach zehn Jahren bei 97,8 % ± 0,6. Kiaii und Kollegen (29) berichteten Fünf-Jahres-Ergebnisse zur Avalus Bioprothese (Medtronic) und konnten bei 1.118 Patienten keinen Fall von SVD, unabhängig vom Patientenalter, detektieren. Weitere Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich zwischen porcinen und bovinen Bioprothesen, von denen zwei Studien einen Vorteil der bovinen Variante belegten. Kim et al. (30) beschrieben in einer Kohortenstudie aus Südkorea ein höheres Reoperationsrisiko nach porcinem AKE, ebenso berichteten Jung et al. (31) höhere kumulative Inzidenzen von mindestens moderater struktureller und hämodynamischer Degeneration für porcine Bioprothesen. Für die neueste bovine Bioprothese mit RESILIA Technologie (INSPIRIS RESILIA, Edwards Lifesciences) wurden von Bavaria et al. hervorragende Fünf-Jahres-Ergebnisse mit knapp 90 % Überlebensraten im Rahmen des multizentrischen COMMENCE Trials gezeigt. Sowohl für die Gesamtpopulation von 689 Patienten (32), als auch für eine Subpopulation mit bikuspider Aortenklappe (33) konnte keine SVD nachgewiesen werden. Beaver und Kollegen (34) beschrieben die bisher verfügbaren Sieben-Jahres-Resultate des COMMENCE Trials, der erneut eine herausragende Freiheit von SVD von 99,3 % bei einer Population mit mittlerem Alter von 65,1 ± 10,9 Jahren zeigte. Rund 40 % der Patienten waren 65 Jahre oder jünger.

10.3.2 Vergleich SAVR vs. TAVI

Letztes Jahr wurden Daten aus den zwei großen randomisierten Studien bzw. Studienprojekten (PARTNER und Evolut) zum Vergleich von SAVR vs. TAVI publiziert.

Forrest et al. (35) zeigten Analysen des Evolut Low Risk Trials, in dessen Rahmen mehr als 1.400 Patienten mit schwerer trikuspider Aortenklappenstenose und niedrigem Risikoprofil (STS < 3 %) zu TAVI mit supra-anulärer selbstexpandierender Klappe (CoreValve, Evolut R oder Evolut PRO, Medtronic) oder zum SAVR (Bioprothese) randomisiert und entsprechend therapiert wurden. Das mittlere Alter lag bei 74 Jahren, der STS-Score bei 2,0 % (TAVI) bzw. 1,9 % (SAVR). Nach drei Jahren zeigte sich eine leicht niedrigere Inzidenz des kombinierten Endpunkts aus Mortalität und schwerem Schlaganfall für TAVI versus SAVR (7,4 % vs. 10,4 %; HR: 0,70; 95 %-CI: 0,49-1,00; *P* = 0,051). Im Einzelvergleich zeigte sich weder für Mortalität (6,3 % vs. 8,3 %, *P* = 0,16) noch für schweren Schlaganfall (2,3 % vs. 3,4 %, *P* = 0,19) ein Unterschied zwischen den Gruppen. Auch bzgl. Reintervention waren beide Verfahren gleichwertig (1,0 % vs. 0,9 %, *P* = 0,92). Wie in anderen Studien ebenfalls beschrieben, zeigte sich nach TAVI eine deutlich höhere Rate an paravalvulären Lecks (21,3 % vs. 2,7 %, *P* < 0,001) und permanenten Schrittmacherimplantationen (23,2 % vs. 9,1 %, *P* < 0,001), Patienten mit Schrittmacherimplantation zeigten höhere Drei-Jahres-Mortalität (9,8 % vs. 4,6 %), SAVR-Patienten hatten häufiger Vorhofflimmern (40,0 % vs. 13,1 %; *P* < 0,001). In der Vier-Jahres-Analyse (36) bestätigte sich die niedrigere Inzidenz des kombinierten Endpunkts für TAVI (TAVI: 10,7 %, SAVR: 14,1 %; HR: 0,74; 95 %-CI: 0,54-1,00; *P* = 0,05), der Vergleich bzgl. der einzelnen Kriterien erbrachte erneut keine signifikanten Unterschiede (Gesamtsterblichkeit 9,0 % vs. 12,1 %; *P* = 0,07, schwerer Schlaganfall 2,9 % vs. 3,8 %; *P* = 0.32). Auch hinsichtlich der Aortenklappenassoziierten Rehospitalisierung gab es keine Unterschiede (10,3 % vs. 12,1 %; *P* < 0,001). TAVI Patienten zeigten weiterhin höhere Schrittmacher- und paravalvuläre Leckageraten und geringere mittlere transvalvuläre Klappengradienten.

Madhavan et al. (37) verglichen die Fünf-Jahres-Ergebnisse von Patienten mit mittlerem operativen Risiko nach TAVI mit ballonexpandierender Klappe (SAPIEN 3, Edwards Lifesciences) versus SAVR. An 783 propensity-gematchten Patientenpaaren (mittleres Alter 82 Jahre) aus der PARTNER Studienpopulation (2A – SAVR Patienten; S3i – TAVI Patienten) konnte kein Unterschied hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod und schwerem Schlaganfall dargestellt werden (TAVI: 40,2 %, SAVR: 42,7 %; HR: 0,87; 95 %-CI: 0,74-1,03; *P* = 0,10; Abbildung 12). Auch die isolierte Betrachtung der Fünf-Jahres-Mortalität ergab keinen Unterschied (TAVI: 39,2 %, SAVR: 41,4 %; HR: 0,90; 95 %-CI: 0,76-1,06; *P* = 0,21).

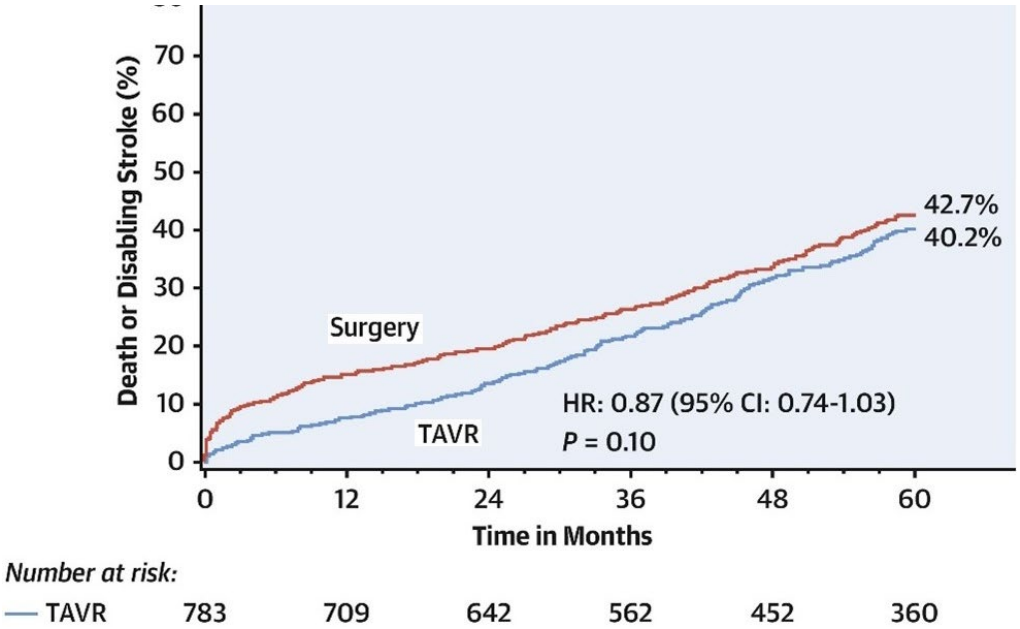


Abb. 12: 5-Jahres-Daten des gemeinsamen Endpunkts aus Tod oder schwerem Schlaganfall für TAVI (blau) und SAVR (rot). Madhavan et al., J Am Coll Cardiol. 2023 Jul 11;82(2):109-123. (37)

In weiteren Studien wurde der Vergleich TAVI versus SAVR auch für spezielle Szenarien bzw. Patientenkollektive angestellt. Rodés-Cabau und Kollegen (38) verglichen im Rahmen einer prospektiv-multizentrischen Studie mit 151 Patienten beide Therapieoptionen bei Patienten mit kleinem Aortenanulus (Median 21,1 mm). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, weder für PPM, noch für Mortalität oder Schlaganfallrate (30 Tage und zwei Jahre), allerdings müssen diese Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl (Unterpowerung) mit Bedacht interpretiert werden.

Zwei Registeranalysen verglichen TAVI und SAVR bei bikuspider Aortenklappenstenose. Chen und Kollegen (39) analysierten Daten von 6.450 Patienten und zeigten ein initial gleiches Mortalitätsrisiko zwischen den Behandlungsgruppen, im längeren Verlauf (sechs Monate bis drei Jahre) wiesen TAVI Patienten ein höheres Mortalitätsrisiko auf (HR: 2,16, 95 % CI, 1,22-3,83; Abbildung 13). Die Drei-Jahres-Risiken für Reintervention und Schlaganfall waren gleich. Sanaiha et al. (49) beschrieben anhand von Daten der Nationwide Readmissions Database ähnliche Resultate mit vergleichbarer Krankenhaussterblichkeit, aber höherem Risiko für Reintervention und Schrittmacherimplantation nach TAVI.

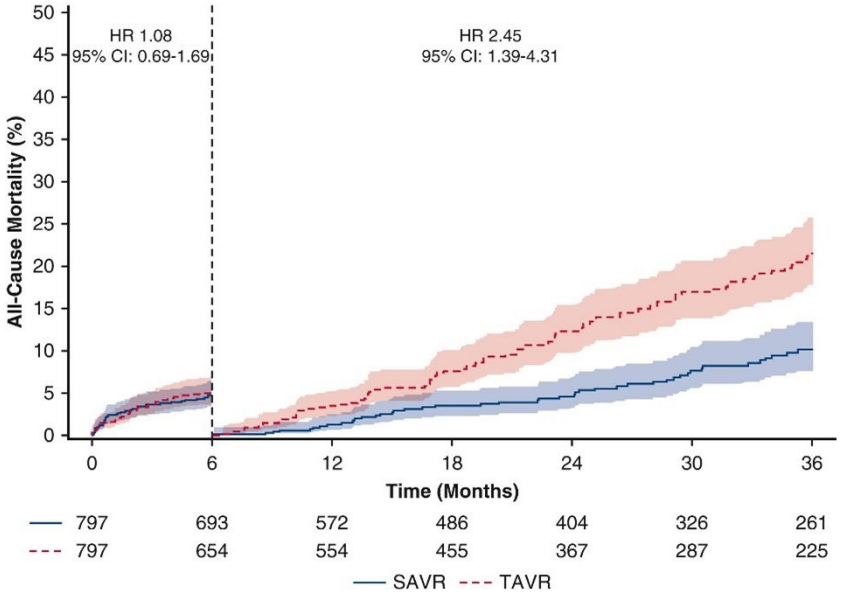


Abb. 13: Höhere Mortalität jenseits 6 Monate Follow-up nach TAVI (rot) vs. SAVR (blau). Chen et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Dec 6:S0022-5223(23)01131-5. (39)

Mentias und Kollegen (41) untersuchten die Effektivität von TAVI versus SAVR bei Patienten mit isolierter AI. An 11.027 Patienten (TAVI: 1.147) konnte nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten für TAVI ein höheres adjustiertes Risiko für Tod (HR: 1,41; 95 %-CI, 1,03-1,93; *P* = 0,02) und Reintervention (HR: 2,13; 95 %-CI, 1,05-4,34; *P* = 0,03) dargestellt werden. Die Risiken für Schlaganfall und Endokarditis waren zwar numerisch höher, es zeigte sich aber keine statistische Signifikanz.

Der Vergleich TAVI versus SAVR wurde auch für reoperative Szenarien durchgeführt, d. h. bei Aortenklappenprothesendegeneration. Yousef et al. (42) zeigten bei knapp 350 Patienten nach entweder Valve-in-Valve TAVI oder Re-SAVR vergleichbare Ein-Jahres-Überlebensraten (91,3 % vs. 92,4 %), Re-SAVR Patienten wiesen geringere transvalvuläre Gradienten (8mmHg vs. 14mmHg; *P* = 0,001) und bessere Fünf-Jahres-Überlebensraten (80,8 % vs. 56,1 %; *P* = 0,001) auf. Re-SAVR Patienten hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit unmittelbarer postoperativer Komplikationen, TAVI Patienten mittelfristig mehr herzinsuffizienzbedingte Wiederaufnahmen. Nagasaka et al. (43) lieferten mit ihrer Single-Center-Studie an 256 Patienten vergleichbare Ergebnisse. Sie konnten gleiche Zwei-Jahres-Mortalitäten und Inzidenzen von Schlaganfall oder Rehospitalisierung darstellen, wenngleich die früh-postoperative Komplikationsrate nach Re-SAVR höher war. Auch die Meta-Analyse aus 16 Studien und 4.373 Patienten von Sá und Kollegen (44) kam zu dem Schluss, dass das direkt postprozedurale Überleben nach TAVI zwar besser ist, sich aber mit längerer Nachverfolgungsdauer ein Vorteil für Re-SAVR zeigt.

10.3.3 Aortenklappenrekonstruktion

Als Alternative zum Klappenersatz hat sich bei Aortenklappeninsuffizienz die Rekonstruktion etabliert. Seit Beginn der 1990er Jahre wurden die angewandten Techniken sukzessive weiterentwickelt und standardisiert. Risikofaktoren bzw. positive Prädiktoren wurden identifiziert, sodass von verschiedenen Gruppen wiederholt sehr gute mittel- und langfristige Ergebnisse gezeigt werden konnten.

Bei der AI wird die Indikation zur operativen Korrektur des Klappenvitiums durch das Vorliegen von Herzinsuffizienzsymptomen, linksventrikulärer Dysfunktion oder pathologischer Dilatation des linken Ventrikels gestellt. Zuletzt wurde sowohl in den europäischen (45) als auch nordamerikanischen (46) Leitlinien ähnlich wie bei der strukturellen Mitralklappeninsuffizienz eine ggf. liberalere Indikationsstellung zur Operation empfohlen.

Ein Konsortium aus internationalen Experten untersuchte den Einfluss einer früheren Indikationsstellung und Operation verglichen mit Klasse-I-indizierter Operation bei Patienten mit schwerer AI (47). Die Analysen erfolgten zu Daten von 1.899 Patienten aus dem AVIATOR Register (Aortic Valve Insufficiency and Ascending Aorta Aneurysm International Registry). Die meisten Registerpatienten erfüllten Klasse-I-Indikatoren, aber ein relevanter Teil auch ausschließlich Klasse-II-Indikatoren oder auch keine. Bei 92 % der Patienten wurde eine Aortenklappenrekonstruktion durchgeführt. Patienten mit Klasse-I-Indikation zeigten im Zehn-Jahres-Follow-up ein signifikant schlechteres Überleben (Abbildung 14). Auch in verschiedenen Subanalysen für unterschiedliche Indikationsparameter ergab sich durchweg ein schlechteres Überleben bei Patienten mit Klasse-I-Indikation verglichen mit Patienten mit „früheren“ Indikatoren. Diese Daten sprechen dafür, dass eine frühere Operation, zumindest in sog. Expertenzentren, mit einem Überlebensvorteil einherginge.

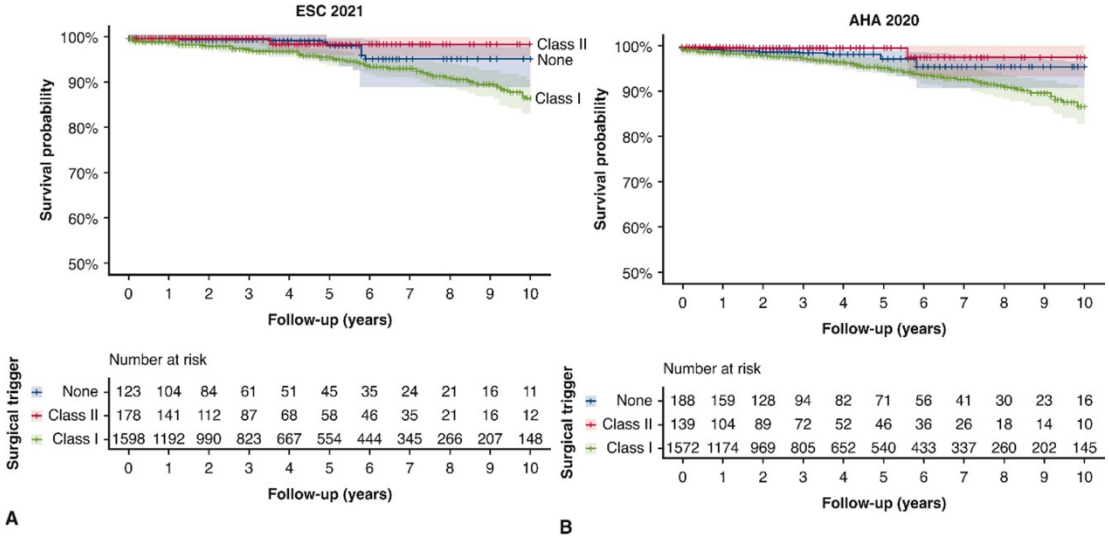


Abb. 14: Nicht-adjustiertes Überleben nach Aortenklappenoperation bei hochgradiger AI und Indikationsstellung anhand des Evidenzlevels. A: ESC/EACTS Guidelines, B: ACC/AHA Guidelines. Hanet et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jul 7:S0022-5223(23)00545-7. (47)

Analog zur Mitralklappenninsuffizienz wird für den Vergleich Aortenklappenrekonstruktion vs. Klappenersatz ein Überlebensvorteil der

Rekonstruktion diskutiert, wobei hierzu wenig Evidenz existiert. Aktuelle Ergebnisse wurden von Girdauskas und Kollegen (48) gezeigt, die Daten von 8.076 Patienten des Deutschen Aortenklappenregisters (GARY) analysierten. Bei knapp einem Drittel war eine Aortenklappenrekonstruktion durchgeführt worden. Nach Propensity-Matching zeigte sich ein minimaler, aber statistisch signifikanter Ein-Jahres-Überlebensvorteil nach AKR verglichen mit AKE (97,7 % vs. 96,4 %; $P < 0{,}001$). Auch das Ein-Jahres-Überleben frei von kardialen Komplikationen war nach AKR besser (85,7 % vs. 81,7 %; $P < 0{,}001$), sodass die ursprüngliche Hypothese im Kurzzeiten Follow-up bestätigt werden konnte.

Langzeitergebnisse zur isolierten Aortenklappenrekonstruktion existieren von mehreren Referenzzentren zu unterschiedlichen Pathologien und Entitäten. Giebels et al. (49) berichteten 2023 20-Jahres-Resultate zur isolierten AKR bei trikuspider Aortenklappe und Taschenprolaps als ursächliche Pathologie. Bei 237 Patienten (mittleres Alter 62 ± 11 Jahre) lag das Zehn-Jahres-Überleben bei 77,8 %, das Vorliegen kardialer Komorbiditäten war der stärkste negative Prädiktor (89,2 % vs 67,0 %; $P = 0{,}002$). In einer Competing-Risks-Analyse (Reoperation, Tod) wurde ein reoperationsfreies Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben von 87,2 % und 66,9 % gezeigt (Abbildung 15). Die Freiheit von klappenassoziierten Komplikationen lag nach zehn Jahren bei knapp 80 %. Die Autoren hatten in ihren Analysen die zugrundeliegende Taschenpathologie (Fenestration, myxomatöse Degeneration) miteinbezogen und es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Reoperation, erneuter AI oder klappenassoziierter Komplikationen.

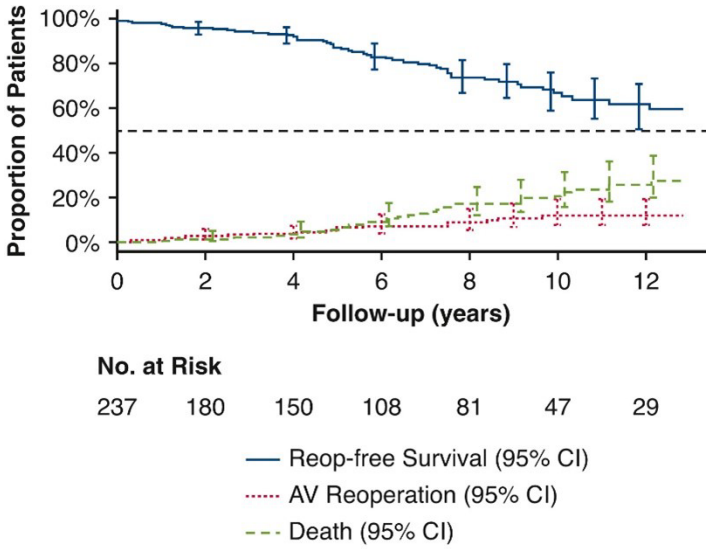


Abb. 15: Competing-Risks-Analyse zu Reoperation und Tod. Giebels et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jun 10:S0022-5223(23)00463-4. (49)

Weitere pathologische Charakteristika der Klappentaschen im Hinblick auf die Prognose der Aortenklappenrekonstruktion wurden von El Mathari et al. (50) in einem multizentrischen Projekt (Aortic Valve Research Network, n = 2.082) analysiert. Aortenklappenrekonstruktion bei Verkalkung, Fenestration und Retraktion der Taschen wurde mit einer Vergleichsgruppe ohne AI oder mit Taschenprolaps untersucht (Abbildung 16). Bei Verkalkung oder Retraktion zeigte sich ein höheres Risiko für die Entwicklung einer hochgradigen Re-Insuffizienz (Verkalkung: OR, 6.67; $P \leq 0{,}001$; Retraktion: OR, 4,13; $P = 0{,}038$),

bei Taschenretraktion war auch das Risiko für Reoperation nach ein oder zwei Jahren signifikant höher (1 Jahr: HR, 5,66; $P \leq 0{,}001$; 2 Jahre: HR, 3,22, $P = 0{,}007$). Analog zur vorherigen Studie stellte eine Taschenfenestration kein erhöhtes Risiko für Re-Insuffizienz oder Reoperation im Vergleich zum normalen Taschenprolaps dar. Diese Resultate können somit als „Wegweiser" bei Aortenklappenrekonstruktion dienen, was sich u. U. positiv auf Stabilität und Sicherheit des Verfahrens auswirkt.

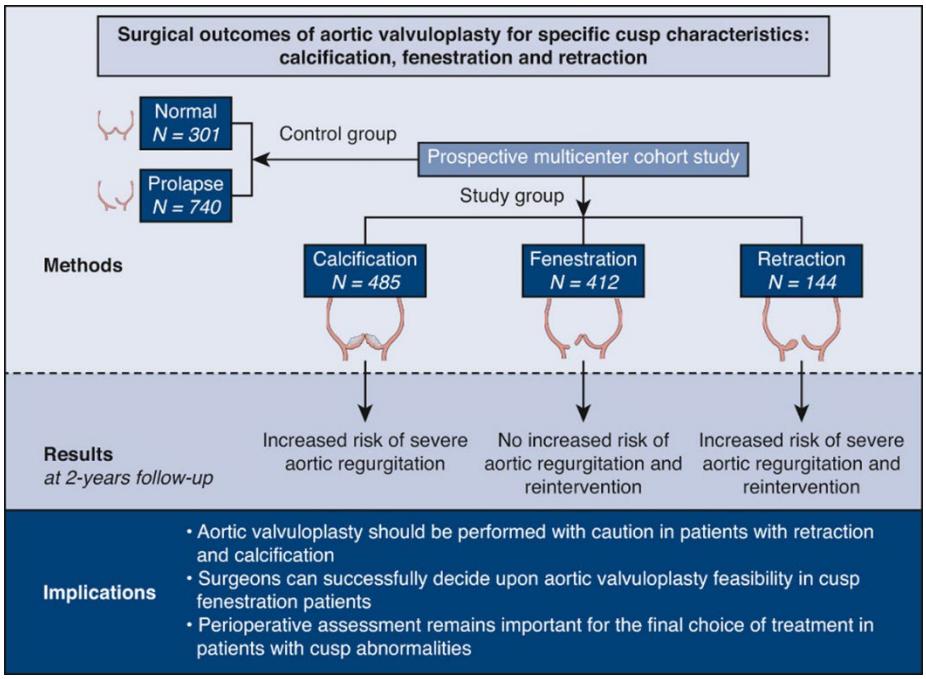


Abb. 16: Resultate nach Aortenklappenrekonstruktion für spezifische Taschencharakeristika (Verkalkung, Fenestration, Retraktion), „Wegweiser" für die Aortenklappenrekonstruktion. El Mathari et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Dec;166(6):1627-1634.e3. (50)

10.3.4 Ersatz der Aortenwurzel

Das Jahr 2023 erscheint als Jahr der Aortenwurzel und insbesondere des klappenerhaltenden Wurzelersatzes, da aus den verschiedenen Referenzzentren Publikationen zu großen Kohorten erschienen. Die Annals of Cardiothoracic Surgery widmeten diesem Thema sogar mehrere Ausgaben. In der Vergangenheit und aktuell konnten hervorragende Ergebnisse für den klappenerhaltenden Aortenwurzelersatz gezeigt werden. Im Folgenden soll auf ausgewählte prominente Veröffentlichungen aus dem vergangenen Jahr eingegangen werden, wobei diese den Gesamteindruck bestätigen.

Beim klappenerhaltenden Aortenwurzelersatz existieren prinzipiell zwei mögliche Techniken, die Reimplantation nach David oder das Remodeling nach Yacoub. Jahanyar et al. (51) berichteten deren Ergebnisse mit einer Erfahrung von knapp drei Jahrzehnten bei 652 Patienten mit einem Zehn-Jahres-Überleben von 95,2 %, was vergleichbar mit dem der Normalbevölkerung war. Nach zwölf Jahren lag die Freiheit von Reoperation bei 90,4 %, Alter und linksventrikuläre Dilatation waren mit Reoperation assoziiert. Den Einfluss des Alters untersuchten auch Ehrlich und Kollegen (52) an einer Kohorte von 1.156 Patienten nach Aortenwurzelremodeling über einen Zeitraum von 25 Jahren. Bei Patienten unter 61 Jahren war das 15-Jahres-Überleben signifikant besser

(87,1 ± 2,8 %), als bei älteren (55,3 ± 4,3 %, $P < 0{,}001$). Die Freiheit von Reoperation lag nach 15 Jahren bei über 90 % und zeigte keine Unterschiede in Abhängigkeit des Patientenalters (Abbildung 17). Die Inzidenz klappenassoziierter Komplikationen war im 23-Jahre-Follow-up sehr niedrig (5,2 %). Aus Italien wurden von Chirichilli et al. (53) ähnliche Resultate für die Reimplantationstechnik bei 265 Patienten gezeigt. Das Überleben lag nach 15 Jahren bei knapp 90 % und die Freiheit von Reoperation bei > 95 %.

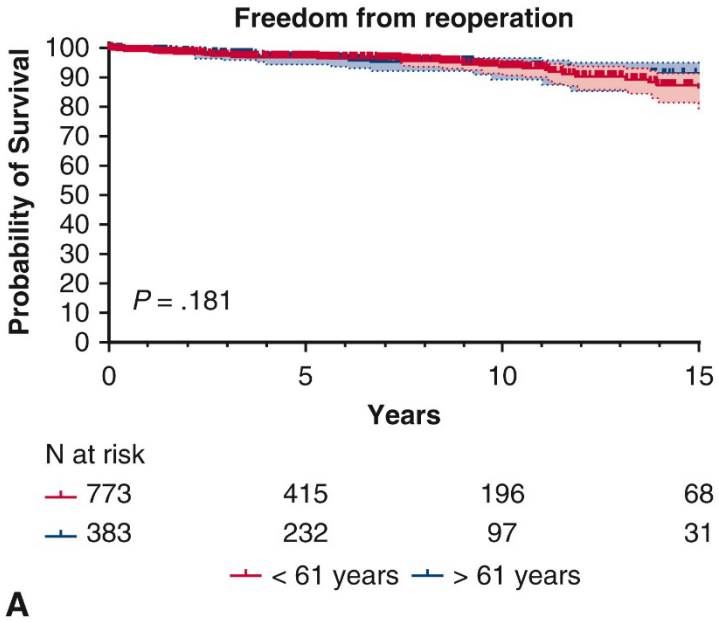


Abb. 17: Freiheit von Reoperation nach klappenerhaltendem Wurzelersatz (Remodeling) stratifiziert nach Patientenalter (< / > 61 Jahre). Ehrlich et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Sep 9:S0022-5223(23)00781-X. (52)

Mehrere Studien untersuchten auch die Resultate nach klappenerhaltendem Wurzelersatz bei Patienten mit Bindegewebserkrankung, wobei die Publikation von David und Kollegen (54) herausragende Ergebnisse zeigt und als Referenz gelten kann. Bei einem Kollektiv von 189 Patienten mit Marfan-Syndrom (medianes Follow-up 14 Jahre) lag die Mortalität nach 20 Jahren bei 21,5 %, die kumulative Inzidenz erneuter AI ≥ II bei 14,5 %. Nur zehn Patienten mussten an der Aortenklappe reoperiert werden, was zu einer niedrigen Reoperations-Inzidenz von 7,5 % nach 20 Jahren führte. In Anbetracht des generell hohen Risikoprofils von Marfan-Patienten sind dies sehr gute Daten und Ergebnisse und der Stellenwert rekonstruktiver Aortenklappenchirurgie bei Patienten mit Bindegewebserkrankung wird damit erneut unterstrichen.

Levine und Kollegen (55) verglichen den klappenerhaltenden Aortenwurzelersatz mit dem konventionellen Composite-Ersatz mit biologischer oder mechanischer Klappenprothese. Bei mehr als 1.500 Patienten zeigte sich sowohl für das mechanische Conduit als auch die biologische Variante eine höhere Zwölf-Jahres-Mortalität (biol.: HR, 1,91, $P = 0{,}001$; mech.: HR, 2,62, $P = 0{,}005$). Auch nach Propensity-Matching zeigte sich ein besseres Zwölf-Jahres-Überleben nach klappenerhaltendem Wurzelersatz verglichen mit dem biologischen Conduit (87,9 % vs. 78,8 %, $P = 0{,}033$). Bei diesem Vergleich zeigte die klappenerhaltende Variante auch eine niedrigere Reoperations-Inzidenz (7 % vs. 17 %), am niedrigsten war diese nach mechanischem Conduit (2 %). Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen Sá et al. (56) in einer Meta-

Analyse, wo sowohl bzgl. des Überlebens, als auch der späten Reoperation, signifikant bessere Ergebnisse nach klappenerhaltendem Wurzelersatz im Vergleich zum Composite-Ersatz gezeigt werden konnten (Abbildung 18).

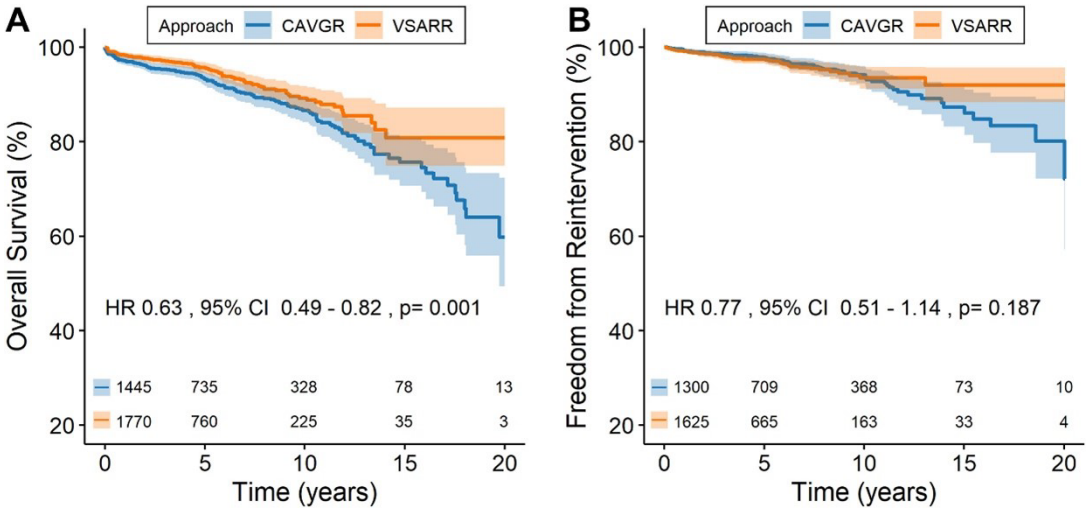


Abb. 18: Überleben und Freiheit von Reoperation nach klappenerhaltendem Aortenwurzelersatz (VSARR) oder Composite-Ersatz (CAVGR). Sá et al., Am J Surg. 2023 Sep;226(3):371-378. (56)

Zusammenfassung

Der Aortenklappenersatz ist neben der Bypassoperation die herzchirurgische Standardprozedur schlechthin und die aktuellen Daten zeigen hervorragende Langzeitergebnisse. Insbesondere die neuesten bovinen Bioprothesen mit RESILIA-Technik sind hinsichtlich ihrer strukturellen Integrität interessant und bisher halten sie, was die Firma versprach. Der Vergleich TAVI vs. SAVR wird wahrscheinlich eine ähnliche „Ongoing Debate“ wie PCI vs. CABG, aber auch dieser Vergleich ist spannend und wichtig und sollte vielmehr als gegenseitiger Stimulus gesehen werden, prozedurale Details und Ergebnisse zu verbessern. Die bisherigen Daten lassen kaum eine Schlussfolgerung in die eine oder andere Richtung zu, es sei denn man fokussiert sich auf Schrittmacherimplantationen, paravalvuläre Lecks, Vorhofflimmern, Blutungskomplikationen, bikuspide Aortenklappen oder reine Aorteninsuffizienz. Die Aortenklappenrekonstruktion, ob als Wurzelersatz oder isoliert, ob mit Marfan-Syndrom oder ohne Fenestration, hat sich bei Patienten mit reiner AI und/oder Wurzelaneurysma als hervorragende Alternative zum Klappenersatz etabliert. Die Daten aus dem letzten Jahr legen sogar eine frühzeitigere Indikationsstellung bei AI nahe und möglicherweise ist auch das Überleben nach AKR dem nach Klappenersatz überlegen.

10.4 Erkrankungen der thorakalen Aorta

10.4.1 Indikationsstellung zum Aortenersatz

Laut der aktuellen europäischen Leitlinien (57) wird die Indikation zum elektiven Ersatz der Aorta ascendens ab einem Diameter von 55 mm gestellt, es sei denn es liegen Risikofaktoren für aortale Komplikationen vor. Dieser Cut-off beruht auf relativ alten Daten und basierend auf aktuelleren klinischen Daten und Beobachtungen wurde in den letzten Jahren vermehrt der Ruf nach früherer Indikationsstellung laut. Als Konsequenz haben die aktuellen amerikanischen Leitlinien (58) diesen Cut-off Wert für eine OP-Indikation bereits auf 50 mm reduziert.

Im vergangen Jahr wurden aktuelle Daten zum natürlichen Verlauf und dem Auftreten von Komplikationen bei thorakalem Aortenaneurysma anhand von knapp 1.000 Patienten von Wu et al. (59) publiziert. Die historischen Daten, auf die sich bisherige Leitlinien stützen, stammen von der gleichen Arbeitsgruppe der Yale Universität. Die Autoren konnten eindrücklich zeigen, dass bis zu einem Aortendiameter von 50 mm das Risiko für aortale Komplikationen (d. h. hauptsächlich Aortendissektion oder Ruptur) nur sehr langsam ansteigt, ab 50 mm allerdings signifikant zunimmt (Abbildung 19). Unabhängig von aortalen Komplikationen hatte der aortale Diameter auch Einfluss auf die Mortalität, welche mit steigendem Aortendiameter ebenfalls anstieg. Die jährliche aortale Größenprogredienz wurde mit 0,10 ± 0,01 cm beschrieben. Eine Zunahme des Diameters um mehr als 2 mm pro Jahr war sehr selten und wurde von den Autoren als Indikator für eine OP-Indikation in Frage gestellt.

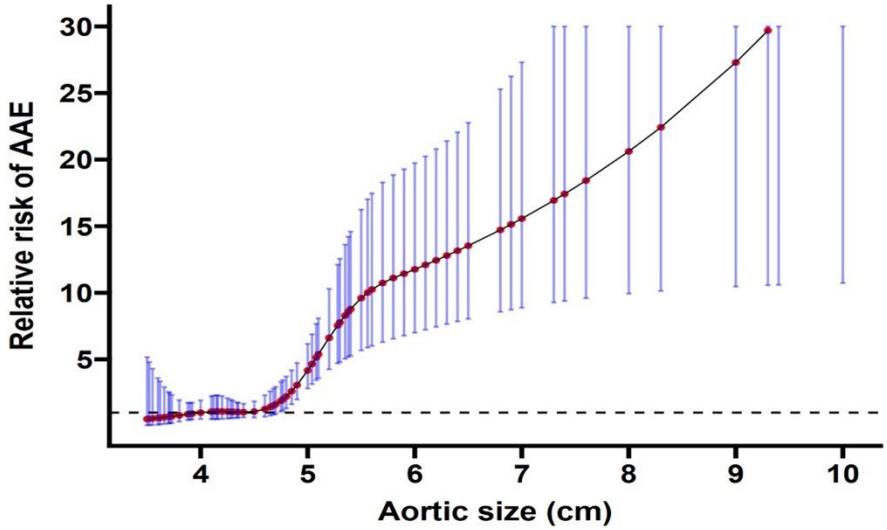


Abb 19: Risiko aortaler Komplikationen in Abhängigkeit des Aortendiameters. Ab einem Diameter von ca. 50 mm zeigte sich ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko (*P* für Non-Linearity < 0,001). Wu et al., Eur Heart J. 2023 Nov 14;44(43):4579-4588. (59)

Weitere Analysen der gleichen Gruppe (60) untersuchten überdies den Aortendurchmesser zum Zeitpunkt einer Aortendissektion. Die Autoren beschrieben, dass 69 % der 246 im Rahmen der Studie analysierten Typ-A-Aortendissektionen bei einem Diameter ≤ 55 mm auftraten. Risikofaktoren für das Auftreten einer Typ-A-Dissektion bei maximalem Diameter ≤ 55 mm waren

weibliches Geschlecht, Rauchen oder Hypertonie. Interessanterweise zeigten Patienten mit bikuspider Aortenklappe ein reduziertes Dissektionsrisiko. Durch frühzeitigere elektive Aortenoperationen hätten in dieser Kohorte 29,3 % an Typ-A-Dissektionen vermieden werden können.

In Zusammenfassung kann anhand dieser Beobachtungen 50 mm als sinnvoller Cut-off und Indikationspunkt zum elektiven Aortenersatz gelten und künftige Leitlinien sollten dies auf alle Fälle berücksichtigen. Die jährliche Größenzunahme ist allerdings aufgrund der hier beobachteten sehr langsamen Progredienz als Operations-Indikator fraglich.

10.4.2 Behandlung der akuten Typ-A-Aortendissektion

Es herrscht internationale Uneinigkeit ob der adäquaten chirurgischen Behandlung der akuten Aortendissektion Stanford A was das Ausmaß des Bogenersatzes angeht. Die klassiche operative Therapie sieht einen suprakommissuralen Ersatz der Aorta ascendens und einen partiellen Ersatz des Aortenbogens vor, ggf. mit Ausweitung nach proximal oder distal je nach Befund und Diameter. Ein invasiveres und deutlich umfangreicheres Vorgehen mit totalem Bogenersatz, ggf. mit Verlängerung in die Aorta descendes (Elephant Trunk), wird wiederholt postuliert, dahingehende Evidenz gibt es nur spärlich.

Elbatarny et al. (61) verglichen die Daten von 929 Patienten nach operativer Sanierung einer Typ-A-Dissektion mit entweder partiellem oder totalem Bogenersatz. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich perioperativer Mortalität oder neurologischem Defizit, allerdings traten postoperative Komplikationen signifikant häufiger nach totalem Bogenersatz auf (OR: 1,47; 95 %-CI, 1,16-1,87; *P* = 0.001).

In einer Publikation aus der Cleveland Clinic von Roselli et al. (62) wurden exzellente Ergebnisse nach totalem Aortenbogenersatz mittels Frozen Elephant Trunk gezeigt, die im Langzeitverlauf sowohl dem klassischen totalen Bogenersatz, als auch dem limitierten Vorgehen mit partiellem Bogenersatz im Kurz- und Langzeit-Überleben überlegen waren. Die Autoren postulieren deshalb einen möglichen Vorteil eines derart ausgedehnten operativen Prozederes bei akuter Dissektion.

Im Gegensatz dazu zeigten Daten aus der Medizinischen Hochschule Hannover von Natanov et al. (63) bei Patienten unter 60 Jahren nach limitiertem Bogenersatz kürzere Beatmungs- und Intensivbehandlungszeiten mit partiellem Bogenersatz bei gleichen Überlebensraten im Vergleich zum totalen Bogenersatz. Aufgrund der präoperativ ausgedehnteren Befunde in der Gruppe mit partiellem Bogenersatz schlussfolgern die Autoren, dass ein eher konservatives chirurgisches Vorgehen möglicherweise zu favorisieren sei.

Ergebnisse zur Aortendissektion bei sehr jungen Patienten (≤ 30 Jahre) wurde von Lühr und Kollegen (64) anhand von Daten aus 16 internationalen Aortenzentren gezeigt. Die Gesamtprävalenz einer akuten Typ-A-Dissektion bei Patienten ≤ 30 Jahren lag bei 1,8 %, wobei bei gut einem Drittel eine Bindegewebserkrankung vorlag. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 8,6 % und war bei Patienten mit oder ohne Bindegewebserkrankung vergleichbar (*P* = 0,758), nach zehn Jahren betrug das Überleben 80 % für beide Gruppen (*P* = 0.646).

Zusammenfassung

Nicht zu lange warten, lieber operieren! So oder so ähnlich sollte das Fazit aus den Daten des vergangenen Jahres zum Aortenersatz lauten. Aber man sollte dieses Dogma auch nicht überstrapazieren, denn jede Elektivoperation birgt ein Risiko, auch wenn es vergleichsweise niedrig ist. Dank der Daten aus der Yale Universität ist es möglich, sinnvolle OP-Indikatoren zu eruieren und 5 cm erscheint als guter „Cut in die Aorta“.

10.5 Chirurgische Therapie der terminalen Herzinsuffizienz – Mechanische Kreislaufunterstützung und Transplantation

10.5.1 Linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD)

Die chirurgische Therapie der terminalen Herzinsuffizienz hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten durch die zunehmende Therapiestandardisierung und technische Weiterentwicklung von ventrikulären Unterstützungssystemen erheblich verändert. Waren diese Systeme initial allein zur Überbrückung der Zeit bis zur Herztransplantation indiziert (Bridge-to-Transplant), so wird ein Großteil der heutigen Patienten damit definitiv versorgt (Destination Therapy).

Das aktuell einzig kommerziell erhältliche LVAD ist das HeartMate3 (Abbott). Der MOMENTUM 3 Trial wurde konzipiert, um die Sicherheit und Effektivität des HeartMate 3 im Vergleich zum Vorgängermodell, dem HeartMate 2, bei Patienten mit therapierefraktärer terminaler Herzinsuffizienz zu eruieren. In einer Publikation aus dem MOMENTUM 3 Trial beschrieben Nayak und Kollegen (65) basierend auf Daten von 485 Patienten nach HeartMate-3-Implantation perioperative Prädiktoren für Fünf-Jahres-Mortalität. Die Gesamtsterblichkeit nach fünf Jahren lag bei 38 %. Es konnten insgesamt fünf Mortalitätsprädiktoren identifiziert werden, davon zwei präoperative und drei postoperative Charakteristika: erhöhter Blut-Harnstoff und vorherige Bypass- oder Herzklappenoperation (präoperativ), sowie ventrikuläre Arrhythmie, reduzierte glomeruläre Filtrationsrate und hämokompatibilitätsassoziierte Komplikationen (postoperativ). Bei Patienten ohne diese Risikofaktoren lag die Fünf-Jahres-Mortalität bei nur 22,6 % und selbst mit einem oder mehr Prädiktoren lag diese unter 50 % (Abbildung 20). Diese herausragenden Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der HeartMate-3-Implantation als Therapieoption bei terminaler Herzinsuffizienz.

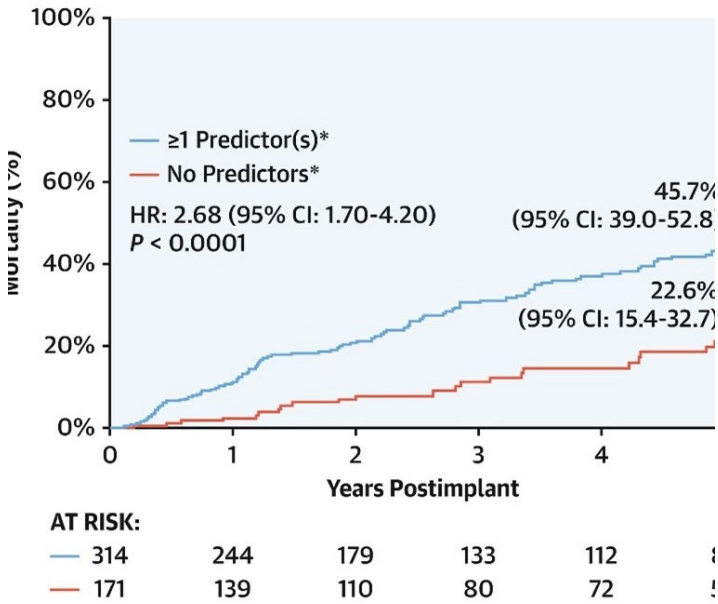


Abb 20: 5-Jahres-Mortalität nach HeartMate-3-Implantation. Patienten ohne zusätzlichen Risikofaktor zeigten eine deutlich niedrigere Mortalität. Nayak et al., J Am Coll Cardiol. 2023 Aug 29;82(9):771-781. (65)

Ähnlich starke Daten für das HeartMate 3 wurden von Saeed et al. (66) in einer multizentrischen Registerstudie für 337 Patienten nach vorherigem ECLS gezeigt, wovon bei 140 Patienten das HeartMate 3 implantiert wurde, 170 erhielten HeartWare HVAD (Medtronic), 14 HeartMate II und 13 andere Devices. Bei 60 HeartMate 3 Patienten (47 %) war die Implantation eines temporären RVADs bei Rechtsherzversagen notwendig. Im Vergleich zu anderen LVADs zeigten sich mit dem HeartMate 3 postoperativ weniger Schlaganfälle (16 % vs. 28 %, $P = 0{,}01$) und Pumpenthrombosen (3 % vs. 8 %, $P = 0{,}02$). Das Drei-Jahres-Überleben lag nach HeartMate 3 bei 65 % und war demnach Implantation anderer Devices überlegen ($P = 0{,}0041$).

10.5.2 Xenotransplantation und Total Artificial Heart

In Anbetracht des weltweiten Mangels an Spenderorganen werden Alternativen zur konventionellen Herztransplantation immer notwendiger. Aktuell sind die Xenotransplantation mittels genetisch veränderter Schweineherzen sowie der komplette Herzersatz (Total Artificial Heart, TAH) stark im Fokus.

Am 7. Januar 2022 wurde weltweit erstmalig eine kardiale Xenotransplantation durchgeführt, die primär erfolgreich verlief und der Empfänger überlebte fast zwei Monate. Seitdem ist dieses Gebiet der Transplantationsmedizin aktueller denn je, dennoch weiterhin keinesfalls unumstritten, so auch die Umstände der ersten Transplantation. Im vergangenen Jahr wurden mehrere Artikel publiziert, die dieses Thema generell aufgriffen und in Perspektive setzten, so von Reichart et al. (67) und Jou et al. (68). Die Gruppe um Bartley Griffith, der die erste Xenotransplantation durchführte, setzte sich in einem Artikel im The Lancet (69) intensiv mit dem postoperativen Verlauf des ersten transplantierten Patienten auseinander, insbesondere mit den Faktoren, die letztlich zum Versagen des Transplantates führten, mitunter antikörpervermittelte Abstoßung und, wie auch landläufig in den Medien postuliert, Replikation von porcinem Cytomegalie- und Herpesvirus. Weitere Berichte kamen von Moazami et al. (70), die ihre

Erfahrungen nach kardialer Xenotransplantation bei zwei hirntoten Empfängern beschrieben.

Als mögliche (überbrückende) Alternative zur Herztransplantation gibt es derzeit nur das CARMAT Aeson Device. Es ist aktuell das einzige kommerziell erhältliche Total Artificial Heart mit CE-Zertifizierung in Europa. Prinzipiell sind die Indikationen zum TAH eher selten und liegen im einstelligen Prozentbereich. Mögliche Indikationen, das eigene Herz durch ein komplett künstliches zu ersetzten, ergeben sich beispielsweise bei therapierefraktärem biventrikulärem Pumpversagen, ausgedehntem ventrikulärem Myokardinfarkt mit massivem Myokardschaden (z. B. VSD), komplexen kongenitalen Vitien, restriktiven/hypertrophen Kardiomyopathien oder Transplantatversagen. In Deutschland ist die Implantation aktuell ausschließlich mit Bridge-to-Transplant-Indikation zugelassen, die bundesweite Erfahrung ist mit rund zehn Fällen noch limitiert und basiert im Wesentlichen auf Einzelfallberichten. Huenges und Kollegen (71) publizierten 2023 einen Kasus, bei dem ein CARMAT Aeson bei einem Patienten mit ischämischer Septumruptur nach Infarkt als Bridge-to-Transplant implantiert wurde. Der Patient war zuvor an ECLS stabil, aufgrund von Blutungskomplikationen und Infektionen durch die einliegenden Kanülen konnte diese Stabilisierung aber nicht mehr aufrechterhalten werden. In dieser Situation die Indikation zum kompletten Herzersatz zu stellen war ungewöhnlich, aber nach vier Wochen am Device konnte der Patient erfolgreich transplantiert werden.

Zusammenfassung

Die erste kardiale Xenotransplantation wirft weiterhin ihr Licht und ihren Schatten auf die Chirurgie der terminalen Herzinsuffizienz. Zweifellos ist dies ein extrem spannendes Gebiet der Medizin und sicherlich zukunftsträchtig, insbesondere in Anbetracht des weltweiten Mangels an Spenderorganen. Die Umstände der ersten Transplantation, der internationale Wettbewerb zwischen den Expertenteams und das Versterben der ersten Transplantierten überschatten dieses medizinische Großereignis. Linksventrikuläre Unterstützungssysteme sind für viele terminal kranke Patienten sehr gute und prognostisch vielversprechende Therapievarianten und die aktuellen Daten zum HeartMate 3 unterstreichen dies. Abschließend stellt sich nur noch die Frage: Wann gibt es das schnurlose LVAD?

10.5.3 Rhythmuschirurgie

Im Bereich der Rhythmuschirurgie gab es im vergangenen Jahr zwei prominente Publikationen, die den Einfluss des begleitenden Herzohrverschlusses bei Patienten ohne Vorhofflimmern adressierten. Chikwe und Kollegen (72) analysierten Registerdaten zu 764 Patienten nach roboterassistierter Mitralklappenrekonstruktion und Herzohrverschluss ohne Vorliegen von Vorhofflimmern. Die kumulative Acht-Jahres-Inzidenz von Schlaganfall oder TIA war signifikant geringer nach Herzohrverschluss (HR: 0,3; 95 %-CI, 0,14-0,85; P = 0,02).

Ähnliche Beobachtungen machten Gerçek et al. (73), die eine Kohorte von 1.522 off-pump Bypasspatienten ohne anamnestisches Vorhofflimmern untersuchten, wovon 255 eine gleichzeitige Herzohramputation erhielten. Nach Propensity-Matching (243 Paare) zeigten Patienten mit Herzohrverschluss eine niedrigere Fünf-Jahres-Rate an Schlaganfällen (7,0 % vs. 2,9 %, HR: 0,41; 95 %-CI, 0,17-

0,98, *P* = 0,045). Subanalysen zeigten zudem, dass der Herzohrverschluss bei Patienten mit einem CHA_2DS_2-VASc-Score ≥ 3 mit einer signifikanten Reduktion des Schlaganfallrisikos assoziiert war (9,4 % vs. 3,1 %, HR: 0,33; 95 %-CI, 0,12-0,92, *P* = 0,034). In einer Folgepublikation (74) der gleichen Gruppe untersuchten die Autoren die Resultate von neu aufgetretenem postoperativem Vorhofflimmern bei derselben Bypass-Kohorte mit zusätzlichem Herzohrverschluss. Der gemeinsame Endpunkt setzte sich aus Mortalität, Schlaganfall und Rehospitalisierung zusammen. Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern ohne Herzohrverschluss zeigten eine signifikant höhere Rate des kombinierten Endpunktes verglichen mit Patienten mit Sinusrhythmus (32,1 % vs. 17,3 %, *P* = 0,007; Abbildung 21), während sich bei Patienten nach Herzohrverschluss kein Unterschied zeigte (*P* = 0,56; Abbildung 20).

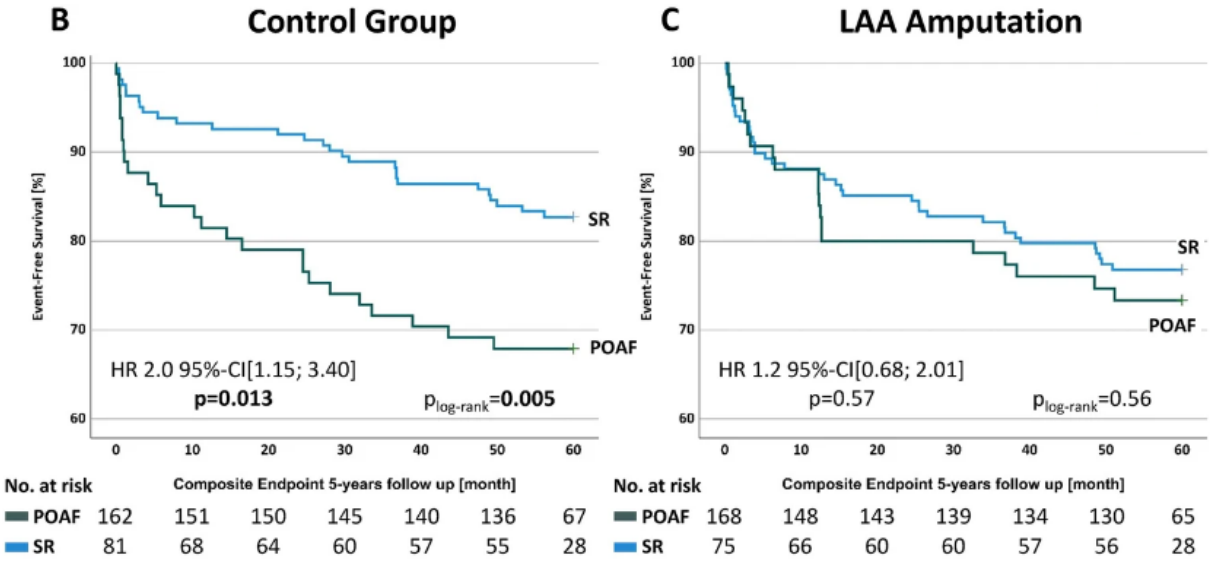


Abb. 21: Überleben in Abhängigkeit vom kombinierten Endpunkt (Tod, Schlaganfall, Rehospitalisierung). Gerçek et al., Clin Res Cardiol. 2023 Dec;112(12):1800-1811. (73)

Zusammenfassung

Die Zusammenfassung gestaltet sich kurz: Wenn es sich anbietet, schneiden Sie das Herzohr weg! Insbesondere Patienten mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen werden es Ihnen danken.

10.6 Literatur

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 360:961–972.

2. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, et al; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012; 367:2375–2384.

3. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, et al; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease.N Engl J Med. 2015; 372:1204–1212.

4. Zimmermann FM, Ding VY, Pijls NHJ, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, Davidavicius G, Kalinauskas G, Mansour S, Kharbanda R, Östlund-Papadogeorgos N, Aminian A, Oldroyd KG, Al-Attar N, Jagic N, Dambrink JE, Kala P, Angeras O, MacCarthy P, Wendler O, Casselman F, Witt N, Mavromatis K, Miner SES, Sarma J, Engstrøm T, Christiansen EH, Tonino PAL, Reardon MJ, Otsuki H, Kobayashi Y, Hlatky MA, Mahaffey KW, Desai M, Woo YJ, Yeung AC, De Bruyne B, Fearon WF; FAME 3 Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided PCI or Coronary Bypass Surgery for 3-Vessel Coronary Artery Disease: 3-Year Follow-Up of the FAME 3 Trial. Circulation. 2023 Sep 19;148(12):950-958.

5. Persson J, Yan J, Angerås O, Venetsanos D, Jeppsson A, Sjögren I, Linder R, Erlinge D, Ivert T, Omerovic E. PCI or CABG for left main coronary artery disease: the SWEDEHEART registry. Eur Heart J. 2023 Aug 7;44(30):2833-2842.

6. Mehaffey JH, Hayanga JWA, Kawsara M, Sakhuja A, Mascio C, Rankin JS, Badhwar V. Contemporary Coronary Artery Bypass Grafting vs Multivessel Percutaneous Coronary Intervention. Ann Thorac Surg. 2023 Dec;116(6):1213-1220.

7. Rocha RV, Fang J, Tam DY, Elbatarny M, Austin PC, Gaudino MFL, Lee DS, Fremes SE. Multiple arterial coronary bypass grafting is associated with better survival compared with second-generation drug-eluting stents in patients with stable multivessel coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Sep;166(3):782-790.e7.

8. Hannan EL, Wu Y, Harik L, Tamis-Holland J, Jacobs AK, Chikwe J, Cozzens KS, Gaudino M. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous interventions for women with multivessel coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Dec 14:S0022-5223(23)01196-0.

9. Gaudino M, Di Franco A, Spadaccio C, Rahouma M, Robinson NB, Demetres M, Fremes S, Doenst T. Difference in spontaneous myocardial infarction and mortality in percutaneous versus surgical revascularization trials: A systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Feb;165(2):662-669.e14.

10. Stone GW, Ali ZA, O'Brien SM, Rhodes G, Genereux P, Bangalore S, Mavromatis K, Horst J, Dressler O, Poh KK, Nath RK, Moorthy N, Witkowski A, Dwivedi SK, Bockeria O, Chen J, Smanio PEP, Picard MH, Chaitman BR, Berman DS, Shaw LJ, Boden WE, White HD, Fremes SE, Rosenberg Y, Reynolds HR, Spertus JA, Hochman JS, Maron DJ; ISCHEMIA Research Group. Impact of Complete Revascularization in the ISCHEMIA Trial. J Am Coll Cardiol. 2023 Sep 19;82(12):1175-1188.

11. Ali ZA, Horst J, Gaba P, Shaw LJ, Bangalore S, Hochman JS, Maron DJ, Moses JW, Alfonso MA, Madhavan MV, Dressler O, Reynolds H, Stone GW. Standardizing the Definition and Analysis Methodology for Complete Coronary Artery Revascularization. J Am Heart Assoc. 2021 May 4;10(9):e020110.

12. Bianco V, Kilic A, Aranda-Michel E, Serna-Gallegos D, Ferdinand F, Dunn-Lewis C, Wang Y, Thoma F, Navid F, Sultan I. Complete revascularization during coronary artery bypass grafting is associated with reduced major adverse events. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jul;166(1):104-113.e5.

13. Mavromatis K, Jones PG, Ali ZA, Stone GW, Rhodes GM, Bangalore S, O'Brien S, Genereux P, Horst J, Dressler O, Goodman S, Alexander K, Mathew A, Chen J, Bhargava B, Uxa A, Boden WE, Mark DB, Reynolds HR, Maron DJ, Hochman JS, Spertus JA; ISCHEMIA Research Group. Complete Revascularization and Angina-Related Health Status in the ISCHEMIA Trial. J Am Coll Cardiol. 2023 Jul 25;82(4):295-313.

14. Gaudino M, Alexander JH, Bakaeen FG, Ballman K, Barili F, Calafiore AM, Davierwala P, Goldman S, Kappetein P, Lorusso R, Mylotte D, Pagano D, Ruel M, Schwann T, Suma H, Taggart DP, Tranbaugh RF, Fremes S. Randomized comparison of the clinical outcome of single versus multiple arterial grafts: the ROMA trial-rationale and study protocol. Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Dec 1;52(6):1031-1040.

15. Barili F, Onorati F, D'Errigo P, Rosato S, Biancari F, Baglio G, Badoni G, Parolari A, Seccareccia F. Bilateral Internal Thoracic Arteries Improve 10-Year Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Thorac Surg. 2023 Jul;116(1):52-60.

16. Formica F, Maestri F, D'Alessandro S, Di Mauro M, Singh G, Gallingani A, Nicolini F. Survival effect of radial artery usage in addition to bilateral internal thoracic arterial grafting: A meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jun;165(6):2076-2085.e9.

17. Robinson NB, Lia H, Rahouma M, Audisio K, Soletti G Jr, Demetres M, Leonard JR, Fremes SE, Girardi LN, Gaudino M. Coronary artery bypass with single versus multiple arterial grafts in women: A meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Mar;165(3):1093-1098.

18. Davierwala PM, Verevkin A, Bergien L, von Aspern K, Deo SV, Misfeld M, Holzhey D, Borger MA. Twenty-year outcomes of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery: The Leipzig experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jan;165(1):115-127.e4.

19. Akowuah EF, Maier RH, Hancock HC, Kharatikoopaei E, Vale L, Fernandez-Garcia C, Ogundimu E, Wagnild J, Mathias A, Walmsley Z, Howe N, Kasim A, Graham R, Murphy GJ, Zacharias J; UK Mini Mitral Trial Investigators. Minithoracotomy vs Conventional Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Jun 13;329(22):1957-1966.

20. Berretta P, Kempfert J, Van Praet F, Salvador L, Lamelas J, Nguyen TC, Wilbring M, Gerdisch M, Rinaldi M, Bonaros N, Folliguet T, Doenst T, Nguyen DH, Stefano P, Yan T, Savini C, Pitsis A, Di Eusanio M. Risk-related clinical outcomes after minimally invasive mitral valve surgery: insights from the Mini-Mitral International Registry. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Jun 1;63(6):ezad090.

21. Cresce GD, Berretta P, Fiore A, Wilbring M, Gerdisch M, Pitsis A, Rinaldi M, Bonaros N, Kempfert J, Yan T, Van Praet F, Nguyen HD, Savini C, Lamelas J, Nguyen TC, Stefano P, Färber G, Salvador L, Di Eusanio M. Neurological outcomes in minimally invasive mitral valve surgery: risk factors analysis from the Mini-Mitral International Registry. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Oct 4;64(4):ezad336.

22. Watt TMF, Brescia AA, Murray SL, Rosenbloom LM, Wisnielwski A, Burn D, Romano MA, Bolling SF. Does Sustained Reduction of Functional Mitral Regurgitation Impact Survival? Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Nov 2:S1043-0679(23)00087-4.

23. Ueyama HA, Miyamoto Y, Watanabe A, Gotanda H, Lerakis S, Latib A, Kaneko T, Kuno T, Tsugawa Y. Cardiac Reoperation or Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Failed Mitral Prostheses. J Am Coll Cardiol. 2024 Jan 16;83(2):317-330.

24. Chen Q, Bowdish ME, Malas J, Roach A, Gill G, Rowe G, Thomas J, Emerson D, Trento A, Egorova N, Chikwe J. Isolated Tricuspid Operations: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis. Ann Thorac Surg. 2023 May;115(5):1162-1170.

25. Färber G, Marx J, Scherag A, Saqer I, Diab M, Sponholz C, Doenst T. Risk stratification for isolated tricuspid valve surgery assisted using the Model for End-Stage Liver Disease score. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Nov;166(5):1433-1441.e1.

26. Thourani VH, Habib R, Szeto WY, Sabik JF, Romano JC, MacGillivray TE, Badhwar V. Survival After Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: A Contemporary Trial Benchmark. Ann Thorac Surg. 2024 Jan;117(1):106-112.

27. Hirji SA, Wegermann Z, Vemulapalli S, Newell P, Grau-Sepulveda M, O'Brien S, Thourani VH, Badhwar V, Kaneko T. Benchmarking Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valves. Ann Thorac Surg. 2023 Dec;116(6):1222-1231.

28. Anselmi A, Aymami M, Tomasi J, D'Alessandro G, Langanay T, Corbineau H, Mancini J, Flecher E, Verhoye JP. Late Clinical and Echocardiographic Results with the Magna Ease© Pericardial Aortic Bioprosthesis. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Nov 24:ezad351.

29. Kiaii BB, Moront MG, Patel HJ, Ruel M, Bensari FN, Kress DC, Liu F, Klautz RJM, Sabik JF 3rd. Outcomes of Surgical Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Patients Aged ≤ 65 and > 65 Years. Ann Thorac Surg. 2023 Sep;116(3):483-490.

30. Kim HR, Kim HJ, Kim S, Kim Y, Ahn JM, Kim JB, Kim DH. Bovine pericardial versus porcine bioprosthetic aortic valves: A nationwide population-based cohort study in Korea. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Nov 4:S0022-5223(23)01017-6.

31. Jung YJ, Choi JW, Kang Y, Kim JS, Sohn SH, Hwang HY, Kim KH. Long-term results of a stented bioprosthetic valve in the aortic position: structural valve deterioration and valve haemodynamic deterioration of bovine pericardial and porcine valves. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Feb 3;63(2):ezac506.

32. Bavaria JE, Griffith B, Heimansohn DA, Rozanski J, Johnston DR, Bartus K, Girardi LN, Beaver T, Takayama H, Mumtaz MA, Rosengart TK, Starnes V, Timek TA, Boateng P, Ryan W, Cornwell LD, Blackstone EH, Borger MA, Pibarot P, Thourani VH, Svensson LG, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators. Five-year Outcomes of the COMMENCE Trial Investigating Aortic Valve Replacement With RESILIA Tissue. Ann Thorac Surg. 2023 Jun;115(6):1429-1436.

33. Bavaria JE, Mumtaz MA, Griffith B, Svensson LG, Pibarot P, Borger MA, Thourani VH, Blackstone EH, Puskas JD. Five-Year Outcomes After Bicuspid Aortic Valve Replacement With a Novel Tissue Bioprosthesis. Ann Thorac Surg. 2023 Dec 21:S0003-4975(23)01298-5.

34. Beaver T, Bavaria JE, Griffith B, Svensson LG, Pibarot P, Borger MA, Sharaf OM, Heimansohn DA, Thourani VH, Blackstone EH, Puskas JD; COMMENCE Trial Investigators.

Seven-year outcomes following aortic valve replacement with a novel tissue bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Sep 29:S0022-5223(23)00873-5.

35. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B, Bajwa T, Teirstein PS, DeFrain M, Muppala M, Rutkin BJ, Chawla A, Jenson B, Chetcuti SJ, Stoler RC, Poulin MF, Khabbaz K, Levack M, Goel K, Tchétché D, Lam KY, Tonino PAL, Ito S, Oh JK, Huang J, Popma JJ, Kleiman N, Reardon MJ; Low Risk Trial Investigators. 3-Year Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2023 May 2;81(17):1663-1674.

36. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B, Bajwa T, Teirstein PS, Tchétché D, Huang J, Reardon MJ; Evolut Low Risk Trial Investigators. 4-Year Outcomes of Patients With Aortic Stenosis in the Evolut Low Risk Trial. J Am Coll Cardiol. 2023 Nov 28;82(22):2163-2165.

37. Madhavan MV, Kodali SK, Thourani VH, Makkar R, Mack MJ, Kapadia S, Webb JG, Cohen DJ, Herrmann HC, Williams M, Greason K, Pibarot P, Hahn RT, Jaber W, Xu K, Alu M, Smith CR, Leon MB. Outcomes of SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Surgical Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. J Am Coll Cardiol. 2023 Jul 11;82(2):109-123.

38. Rodés-Cabau J, Ribeiro H, Mohammadi S, Serra V, Al-Atassi T, Iniguez A, Vilalta V, Nombela-Franco L, Saez de Ibarra JI, Auffret V, Forcillo J, Conradi L, Urena M, Moris C, Muñoz-Garcia A, Paradis JM, Dumont E, Kalavrouziotis D, Pomerantzeff PM, Rosa VEE, Lopes MP, Sureda C, Jimenez Diaz VA, Giuliani C, Avvedimento M, Pelletier-Beaumont E, Pibarot P; VIVA Trial Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis and Small Aortic Annulus: A Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023 Oct 26.

39. Chen Q, Malas J, Megna D, Tam DY, Gill G, Rowe G, Premananthan S, Krishnan A, Peiris A, Emerson D, Gupta A, Catarino P, Egorova N, Chikwe J, Bowdish ME. Bicuspid aortic stenosis: National three-year outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement among Medicare beneficiaries. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Dec 6:S0022-5223(23)01131-5.

40. Sanaiha Y, Hadaya JE, Tran Z, Shemin RJ, Benharash P. Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Stenosis. Ann Thorac Surg. 2023 Mar;115(3):611-618.

41. Mentias A, Saad M, Menon V, Reed GW, Popovic Z, Johnston D, Rodriguez L, Gillinov M, Griffin B, Jneid H, Panaich S, Kapadia S, Svensson LG, Desai MY. Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Regurgitation. Ann Thorac Surg. 2023 Apr;115(4):870-876.

42. Yousef S, Serna-Gallegos D, Iyanna N, Kliner D, Brown JA, Toma C, Makani A, West D, Wang Y, Thoma FW, Ahmad D, Yoon P, Chu D, Kaczorowski D, Bonatti J, Sultan I. Valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement versus isolated redo surgical aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jul 1:S0022-5223(23)00541-X.

43. Nagasaka T, Koren O, Patel V, Naami R, Naami E, Shechter A, Kohan S, Allison Z, Lerner A, Cheng DE, Chakravarty T, Cheng W, Jilaihawi H, Ishii H, Nakamura M, Makkar RR. Two-Year Outcomes of Valve-in-Valve Using New-Generation Transcatheter Devices Compared With Redo-SAVR. Am J Cardiol. 2023 Nov 15;207:380-389.

44. Sá MP, Jacquemyn X, Serna-Gallegos D, Makani A, Kliner D, Toma C, West D, Ahmad D, Yousef S, Brown JA, Yoon P, Kaczorowski D, Bonatti J, Chu D, Sultan I. Long-Term Outcomes of Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Redo Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Kaplan-Meier-Derived Data. Am J Cardiol. 2024 Feb 1;212:30-39.

45. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791.

46. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jun 10;63(22):2438-88.

47. Hanet V, Schäfers HJ, Lansac E, de Kerchove L, El Hamansy I, Vojácek J, Contino M, Pouleur AC, Beauloye C, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Vancraeynest D, Gerber BL. Impact of early versus class I-triggered surgery on postoperative survival in severe aortic regurgitation: An observational study from the Aortic Valve Insufficiency and Ascending Aorta Aneurysm International Registry. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jul 7:S0022-5223(23)00545-7.

48. Girdauskas E, Balaban Ü, Herrmann E, Bauer T, Beckmann A, Bekeredjian R, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, Petersen J, Walther T, Bleiziffer S. Aortic Valve Repair Results in

Better 1-Year Survival Than Replacement: Results From German Aortic Valve Registry. Ann Thorac Surg. 2023 Aug 23:S0003-4975(23)00900-1.

49. Giebels C, Schulze-Berge J, Wagenpfeil G, Groß R, Ehrlich T, Schäfers HJ. Prolapse repair for aortic regurgitation in tricuspid aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jun 10:S0022-5223(23)00463-4.

50. El Mathari S, Boulidam N, de Heer F, de Kerchove L, Schäfers HJ, Lansac E, Twisk JWR, Kluin J; Aortic Valve Research Network Investigators. Surgical outcomes of aortic valve repair for specific aortic valve cusp characteristics; retraction, calcification, and fenestration. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Dec;166(6):1627-1634.e3.

51. Jahanyar J, de Kerchove L, Arabkhani B, Tsai PI, Aphram G, Mastrobuoni S, El Khoury G. Three decades of reimplantation of the aortic valve-the Brussels experience. Ann Cardiothorac Surg. 2023 May 31;12(3):244-252.

52. Ehrlich T, Abeln KB, Froede L, Burgard C, Giebels C, Schäfers HJ. Valve-sparing aortic root replacement-for all patients? J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Sep 9:S0022-5223(23)00781-X.

53. Chirichilli I, Scaffa R, Irace FG, Salica A, Weltert LP, D'Aleo S, Chiariello L, De Paulis R. Twenty-year experience of aortic valve reimplantation using the Valsalva graft. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Mar 1;63(3):ezac591.

54. David TE, Park J, Tatangelo M, Steve Fan CP, Ouzounian M. Cardiovascular Events After Aortic Root Repair in Patients With Marfan Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2023 Sep 12;82(11):1068-1076.

55. Levine D, Patel P, Wang C, Pan C, Dong A, Leshnower B, Kurlansky P, Smith CR, Chen E, Takayama H. Valve-sparing root replacement versus composite valve graft root replacement: Analysis of more than 1500 patients from 2 aortic centers. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 May 26:S0022-5223(23)00446-4.

56. Sá MP, Jacquemyn X, Van den Eynde J, Chu D, Serna-Gallegos D, Coselli JS, Sultan I. Long-term outcomes of valve-sparing aortic root versus composite aortic valve graft replacement for aortic root aneurysm: Meta-analysis of reconstructed time-to-event data. Am J Surg. 2023 Sep;226(3):371-378.

57. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Nov 1;35(41):2873-926.

58. Writing Committee Members; Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black Iii J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown-Zimmerman MM, Chen EP, Collins TJ, DeAnda A Jr, Fanola CL, Girardi LN, Hicks CW, Hui DS, Jones WS, Kalahasti V, Kim KM, Milewicz DM, Oderich GS, Ogbechie L, Promes SB, Ross EG, Schermerhorn ML, Times SS, Tseng EE, Wang GJ, Woo YJ. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022 Dec 13;80(24):e223-e393.

59. Wu J, Zafar MA, Liu Y, Chen JF, Li Y, Ziganshin BA, Ellauzi H, Mukherjee SK, Rizzo JA, Elefteriades JA. Fate of the unoperated ascending thoracic aortic aneurysm: three-decade experience from the Aortic Institute at Yale University. Eur Heart J. 2023 Nov 14;44(43):4579-4588.

60. Perez ZG, Zafar MA, Velasco JJ, Sonsino A, Ellauzi H, John C, Kalyanasundaram A, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Aortic Size at the Time of Type A and Type B Dissections. Ann Thorac Surg. 2023 Aug;116(2):262-268.

61. Elbatarny M, Stevens LM, Dagenais F, Peterson MD, Vervoort D, El-Hamamsy I, Moon M, Al-Atassi T, Chung J, Boodhwani M, Chu MWA, Ouzounian M; Canadian Thoracic Aortic Collaborative Investigators. Hemiarch versus extended arch repair for acute type A dissection: Results from a multicenter national registry. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Apr 20:S0022-5223(23)00336-7.

62. Roselli EE, Kramer B, Germano E, Toth A, Vargo PR, Bakaeen F, Menon V, Blackstone EH; Collaborators from Cleveland Clinic Aorta Center. The modified frozen elephant trunk may outperform limited and extended-classic repair in acute type I dissection. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Jun 1;63(6):ezad122.

63. Natanov R, Shrestha ML, Martens A, Beckmann E, Krueger H, Arar M, Rudolph L, Ruemke S, Poyanmehr R, Korte W, Schilling T, Haverich A, Kaufeld T. Acute Aortic Dissection Type A in Younger Patients (< 60 Years Old) - Does Full Arch Replacement Provide Benefits Compared to Limited Approach? Braz J Cardiovasc Surg. 2023 Nov 9;39(1):e20220434.

64. Luehr M, Yildiz M, Ma WG, Heck R, Polycarpou A, Jassar A, Kreibich M, Dohle DS, Weiss G, Hagl C, Rega F, Schachner T, Martens A, Della Corte A, Osada H, Sun LZ, Tsagakis K,

Schoenhoff F. Acute type A aortic dissection in adolescents and young adults under 30 years of age: demographics, aetiology and postoperative outcomes of 139 cases. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 May 2;63(5):ezad112.

65. Nayak A, Hall SA, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC Jr, Cowger JA, Salerno CT, Naka Y, Horstmanshof D, Crandall D, Wang A, Mehra MR. Predictors of 5-Year Mortality in Patients Managed With a Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device. J Am Coll Cardiol. 2023 Aug 29;82(9):771-781.

66. Saeed D, Stark C, Otto W, Loforte A, Zimpfer D, Bernhardt AM, Potapov E, Morshius M, Schibilsky D, Albert A, Raweh A, Riebandt J, Pappalardo F, Attisani M, Rinaldi M, Haneya A, Huenges K, Ramjankhan F, Jorde UP, Lewin D, Jawad K, Aubin H, Ayala R, Reichenspurner H, Lichtenberg A, Borger M, Gummert J. Outcome of patients supported with the HeartMate 3 after extracorporeal life support: On behalf of the Durable Mechanical Circulatory Support After Extracorporeal Life Support Study Group. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Sep 7:S0022-5223(23)00763-8.

67. Reichart B, Cooper DKC, Längin M, Tönjes RR, Pierson RN, Wolf E. Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic. Cardiovasc Res. 2023 Feb 3;118(18):3499-3516.

68. Jou S, Mendez SR, Feinman J, Mitrani LR, Fuster V, Mangiola M, Moazami N, Gidea C. Heart transplantation: advances in expanding the donor pool and xenotransplantation. Nat Rev Cardiol. 2024 Jan;21(1):25-36.

69. Mohiuddin MM, Singh AK, Scobie L, Goerlich CE, Grazioli A, Saharia K, Crossan C, Burke A, Drachenberg C, Oguz C, Zhang T, Lewis B, Hershfeld A, Sentz F, Tatarov I, Mudd S, Braileanu G, Rice K, Paolini JF, Bondensgaard K, Vaught T, Kuravi K, Sorrells L, Dandro A, Ayares D, Lau C, Griffith BP. Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. Lancet. 2023 Jul 29;402(10399):397-410.

70. Moazami N, Stern JM, Khalil K, Kim JI, Narula N, Mangiola M, Weldon EP, Kagermazova L, James L, Lawson N, Piper GL, Sommer PM, Reyentovich A, Bamira D, Saraon T, Kadosh BS, DiVita M, Goldberg RI, Hussain ST, Chan J, Ngai J, Jan T, Ali NM, Tatapudi VS, Segev DL, Bisen S, Jaffe IS, Piegari B, Kowalski H, Kokkinaki M, Monahan J, Sorrells L, Burdorf L, Boeke JD, Pass H, Goparaju C, Keating B, Ayares D, Lorber M, Griesemer A, Mehta SA, Smith DE, Montgomery RA. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. Nat Med. 2023 Aug;29(8):1989-1997.

71. Huenges K, Panholzer B, Cremer J, Haneya A. Case report-CARMAT: the first experience with the Aeson bioprosthetic total artificial heart as a bridge to transplantation in a case of post-infarction ventricular septal rupture. Front Cardiovasc Med. 2023 Sep 29;10:1211365.

72. Chikwe J, Roach A, Emerson D, Chen Q, Rowe G, Gill G, Peiris A, Ramzy D, Cheng W, Egorova N, Trento A. Left atrial appendage closure during mitral repair in patients without atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Apr 5:S0022-5223(23)00262-3.

73. Gerçek M, Börgermann J, Gerçek M, Gummert J. Left atrial appendage amputation concomitant with cardiac surgery in patients with sinus rhythm. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 Jun 1;63(6):ezad088.

74. Gerçek M, Börgermann J, Gummert J, Gerçek M. Five-year-outcome of new-onset perioperative atrial fibrillation after left atrial appendage amputation concomitant with cardiac surgery. Clin Res Cardiol. 2023 Dec;112(12):1800-1811.

11 HERZINSUFFIZIENZ

11.1 Bestehende Guidelines – Notwendigkeit der Aktualisierung

11.2 Neue Empfehlungen – Guidelines 2023
11.2.1 Neue Definitionen
11.2.2 Neue Empfehlungen zu Herzinsuffizienz mit erhaltener und leicht eingeschränkte Ejektionsfraktion
11.2.3 Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz
11.2.4 Komorbiditäten
11.2.4.1 Eisenmangel
11.2.5 Wie initiieren – Therapiebeginn nach Dekompensation

11.3 Adipositas, HFpEF und GLP1-Agonisten

11.4 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessen¬konflikte offen: Der Autor erhält Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft sowie wissenschaftliche Zuwendungen und Vortragshonorare von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytokinetics, Daiichi-Sankyo, Medtronic, Novartis, Recor, Servier, Vifor Pharma.

11.1 Bestehende Guidelines – Notwendigkeit der Aktualisierung

Die Leitlinien des Jahres 2021 fassen die Definitionen, Algorithmen zur Diagnostik und Therapieempfehlungen zusammen (1). Sie haben eine weite Verbreitung gefunden, da weltweit etwa 60 Millionen Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden (2). Die Leitlinien fassten den gegenwärtigen Stand der Studienlage etwa bis zum Jahr 2020 zusammen. Nach dem Erscheinen wurden zahlreiche neue Studien publiziert, die neue Erkenntnisse lieferten, die wichtig für die Prävention und Therapie der Herzinsuffizienz-Patienten waren. Dies liegt mit dem natürlichen Problem zusammen, dass eine Leitlinie durch die Länge des Leitlinienprozesses kurz nach dem Erscheinen bereits in Teilen veraltet sein kann. Dementsprechend hat das Leitlinienkomitee der Europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) auf der Grundlage neuer Studien entschieden, die Empfehlung der Leitlinie von 2021 zu aktualisieren. Sie wurden in einem gerade publizierten Dokument zusammengefasst (3). Das aktuelle Dokument verfolgte die gleiche Systematik, wie sie in ESC-Leitlinien vorgehalten ist, mit der Auflistung von Empfehlungsgraden und Evidenzstärken. Es wurden nur primäre Endpunkte in die Empfehlungen aufgenommen und nur solche empfohlen, die in keinem Widerspruch zu anderen ESC-Leitlinien stehen. Alle Studien bis zum 31. März 2021 wurden aufgenommen. Alle Empfehlungen wurden in einem breiten Konsensus in einem geheimen Abstimmungsprozess mit einer 25%igen Mehrheit generiert.

11.2 Neue Empfehlungen – Guidelines 2023

Die Systematik der bisherigen Leitlinienempfehlungen umfasst für die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) den Therapiebeginn mit vier Standardsubstanzen (SGLT2-Inhibitoren, Mineralokortikoid-Antagonisten (MRA), Betablocker und Angiotensin-Rezeptorblocker/Neprilysin-Inhibitoren (ARNI)). Die Substanzklassen erhielten eine Klasse IA-Empfehlung, da sie gezeigt haben, dass sie vaskuläre Sterblichkeit und Hospitalisierungen für Herzinsuffizienz reduzieren (1). Für die Reduktion von Überwässerung und den nachfolgenden Symptomen sind Diuretika ebenfalls mit einer Klasse I-Empfehlung versehen. Im Nachfolgenden werden dann zusätzliche Therapien wie Device-Therapien (ICD, CRT, CRTD), Klappeninterventionen (transmitrale Mitralklappenreparaturen, Trikuspidalinterventionen) empfohlen. Nach der Device-Therapie werden noch weitere Therapien aufgelistet, deren Wirksamkeit belegt ist und die bei Subgruppen, wie bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 70 bpm (Ivabradin), Afro-Amerikanern (Dihydralazin/Isosorbiddinitrat), Patienten nach rezidivierenden Dekompensationen (Vericiguat) und Digitalis bei schwerer Herzinsuffizienz oder Patienten mit insuffizienter Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern Anwendung finden können (siehe Abbildung 1, modifiziert nach (4)). Hierunter finden sich auch Behandlungen der Komorbiditäten, wie z. B. die intravenöse Eisentherapie bei Eisenmangel mit und ohne Anämie. Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion gibt es nur die Empfehlung der Behandlung von Ursachen, der Komorbiditäten und der Gabe von Diuretika (1). Es haben sich nun Änderungen ergeben, die diesen Therapiealgorithmus maßgeblich erweitern. Hierzu zählen insbesondere:

1. Die Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) mit SLGT2-Inhibitoren

2. Empfehlungen zur Prävention der Herzinsuffizienz

3. Empfehlungen zur Behandlung Komorbidität Eisenmangel.

4. Empfehlungen zur Therapieinitiierung nach Dekompensation.

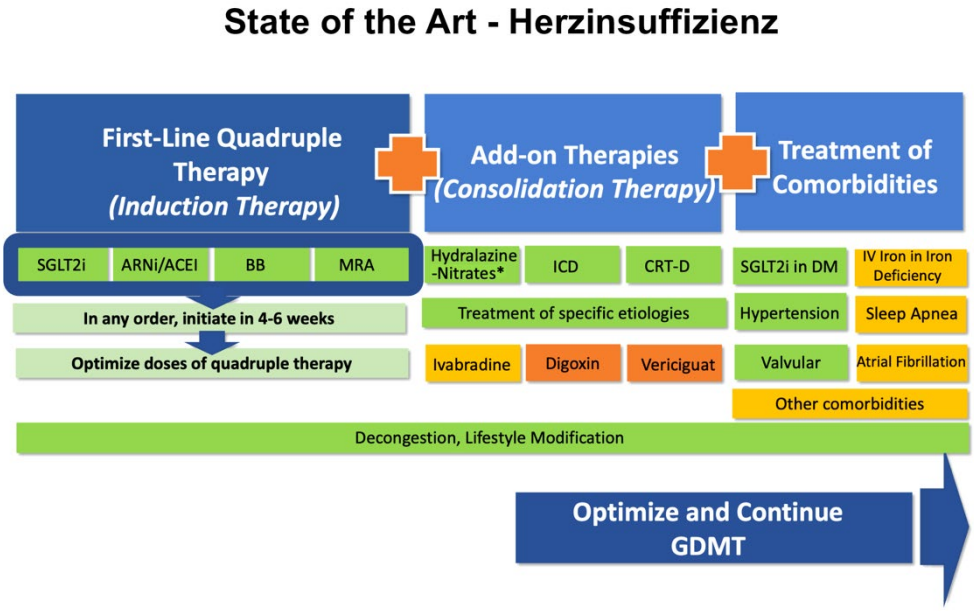


Abb. 1: Schema und Systematik der Leitlinie von 2021. McDonagh TA et al., Eur Heart J. 2021; 42:3599-3726. (1) Bozkurt B. JACC Heart Fail. 2022;10:992-995. (4).

Diese neuen Empfehlungen wurden in dem kürzlich erschienenen Konsensusdokument zum Leitlinien-Update zusammengefasst (3).

Weiterhin gab es Studien zur Entstauung bei akuter Herzinsuffizienz, die wegen fehlender Effekte auf klinische Endpunkte nicht in die Leitlinienempfehlungen aufgenommen wurden. Die neuen Empfehlungen sind in einem neuen Dokument zusammengefasst.

Kommentar: Zu den Basisempfehlungen der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) hat sich nichts in dem Leitlinien-Update geändert. Neue Daten existieren zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit HFpEF, zur Prävention der Herzinsuffizienz, zum Eisenmangel und zur frühen Therapieinitiierung bei Dekompensation.

11.2.1 Neue Definitionen

Die Definition der Herzinsuffizienz in Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion HFrEF, HFmrEF und HFpEF ist beibehalten worden (5). Weiterhin existiert eine Gruppe mit verbesserter Ejektionsfraktion unter einer leitliniengerechten Therapie (HFpEF, HFmrEF). Hierbei handelt es sich um Patienten, die sich nach einer Initiierung einer Therapie um wenigstens 10 Punkte mit einem Wechsel der Herzinsuffizienz-Klassen verbessern. Die Einteilung erfolgte historisch und rein arbiträr, ohne jeden pathophysiologischen oder physiologischen

Hintergrund (5). Neuere Studien haben gezeigt, dass es bei einer Nachlast- und Vorlastsenkung zu einer Kontraktur der Herzmuskulatur mit einer Verkleinerung der linksventrikulären enddiastolischen Volumina und einer Steigerung des enddiastolischen Druckes kommt. Der Cut-Off für diese Entwicklung einer Kontraktur liegt etwa bei 60 % (6). Dementsprechend stand zur Debatte, die Herzinsuffizienz-Phänotypen in nur noch zwei Gruppen mit reduzierter Pumpfunktion und erhaltener Pumpfunktion zu unterteilen. Diese Änderung der Definitionen wird der nächsten Leitlinie vorbehalten bleiben. Unterstützend muss gesagt werden, dass Patienten mit HFmrEF von einer neuroendokrinen Antagonisten-Therapie profitieren, was diese Patienten eher der Gruppe der Patienten mit HFrEF zuzuordnen lässt.

11.2.2 Neue Empfehlungen zu Herzinsuffizienz mit erhaltener und leicht eingeschränkte Ejektionsfraktion

Die alten Leitlinien empfahlen für Patienten mit HFpEF nur das Fahnden nach den Ursachen und deren Behandlung (vorwiegend der arteriellen Hypertonie), sowie die Behandlung von Komorbiditäten und letztendlich die Gabe von Diuretika bei Patienten mit Zeichen und Symptomen der Überwässerung, um Symptome zu lindern (1). Vorangehende Studien haben keinen Effekt auf klinische Endpunkte wie kardiovaskulären Tod und Herzinsuffizienz-hospitalisierungen gezeigt. Unmittelbar nach Erscheinen der Leitlinie wurden zwei große prospektive Studien berichtet, die nach Gabe von SGLT2-Inhibitoren wie Empagliflozin (EMPEROR-Preserved) (7) und Dapagliflozin (DELIVER) (8) bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 40 % eine Abnahme von Herzinsuffizienzhospitalisierungen und kardiovaskulärem Tod berichteten. Der Einschluss von Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 40 % bedeutet, dass sowohl Patienten mit HFmrEF als auch Patienten mit HFpEF eingeschlossen wurden. In prä-definierten Meta-Analysen zeigte sich, dass für beide Substanzen die Reduktion der klinischen Endpunkte über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktionen zu beobachten war (9,10). Darüber hinaus zeigte sich, dass es in einer Meta-Analyse und beim Vergleich zwischen beiden Studien mit den genannten Substanzen keine Heterogenität zwischen den Behandlungseffekten zwischen den Substanzen gab (9). Somit sind SGLT2-Inhibitoren jetzt über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion bei Patienten mit HFrEF, HFmrEF und HFpEF empfohlen (3). Es wird außerdem davon ausgegangen, dass es sich um einen Klasseneffekt ohne Unterschiede zwischen den individuellen Substanzen handelt (Abbildung 9,10). Hieraus ergibt sich jetzt eine Erweiterung der Empfehlungen mit einer Aufnahme der SGLT2-Inhibitoren für HFpEF und für HFmrEF.

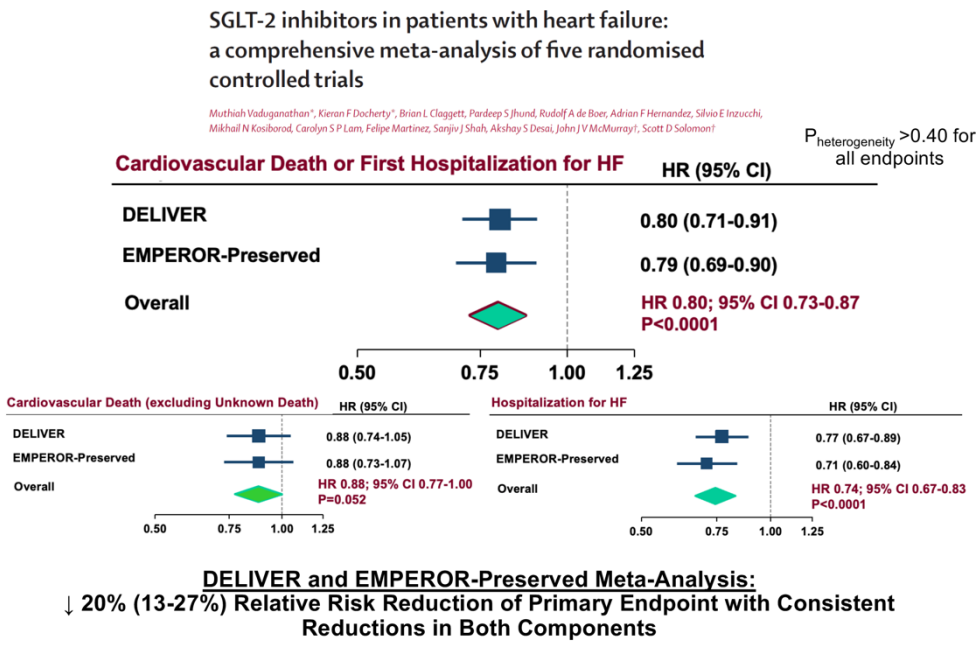


Abb. 2: Meta-Analyse zur Wirkung von Dapagliflozin und Empagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (Ejektionsfraktion > 40 %) aus der EMPEROR-Preserved und DELIVER-Studie. Vaduganathan M et al., Lancet. 2022; 400:757-767. (9)

Kommentar: Patienten mit HFpEF und HFrEF haben ein ähnliches Therapieansprechen auf SGLT2-Inhibitoren über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion, wobei es sich hier um einen Klassen-Effekt, also nicht um Unterschiede zwischen den Substanzen handelt.

Bei Patienten mit HFmrEF waren die Empfehlungen etwas komplexer. Analysen über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion zeigten einen Therapieeffekt für ARNIs, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker, Mineralokortikoid-Antagonisten und Betablocker etwa bei einer Ejektionsfraktion von 55 und darunter (11). Aufgrund der Generierung dieser Daten über Meta-Analysen, importierte Kontrollgruppen und Zusammenfassungen mehrerer Studien konnte die ESC nur eine Klasse IIB-Empfehlung aussprechen. Dies bedeutet keine Wertung der Empfehlung, sondern nur eine Beschreibung des Weges, über welche Evidenzen man zu dieser Empfehlung gelangt ist. Der neuen Empfehlung wurden jetzt entsprechend der EMPEROR-Preserved (7) und DELIVER (8) -Studien, SGLT2-Inhibitoren mit einer Klasse IA-Empfehlung versehen. Sowohl bei HFpEF als auch bei HFmrEF verbleibt die Empfehlung für Diuretika zur Reduktion von Überwässerungssymptomen wie Dyspnoe und Leistungsminderung. Die Empfehlungen sind in Abbildung 3 zusammengefasst. Die Empfehlung zur Behandlung von Ursachen und Komorbiditäten bleiben angesichts der hohen Komorbiditätslast bestehen (12).

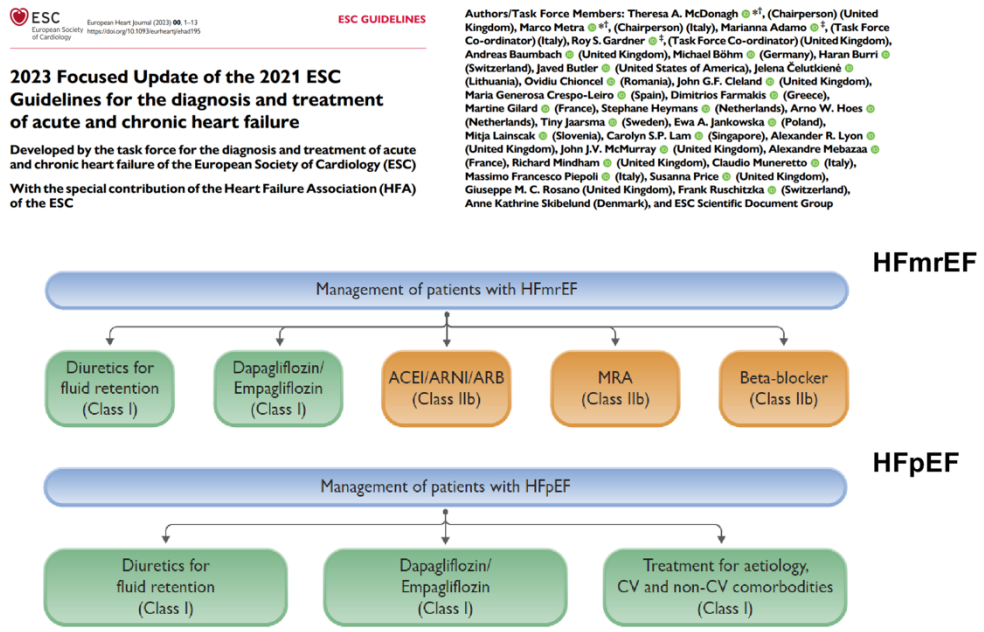


Abb. 3: Zusammenfassung der Empfehlung des Leitlinien-Updates 2023 (3) bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit leicht eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). McDonagh TA et al., Eur Heart J. 2023; 44:3627-3639. (3).

Kommentar: EMPEROR-Preserved und DELIVER haben gezeigt, dass Patienten mit HFpEF und HFmrEF von einer SGLT2-Inhibitor-Therapie profitieren. Aufgrund von zwei kontrollierten Studien und einigen Meta-Analysen wurde die Klasse IA-Empfehlung ausgesprochen, diese Substanzen als gleichberechtigt bei diesen Patienten unabhängig von der Ejektionsfraktion zu verwenden. Patienten mit HFmrEF sollten die klassischen neuroendokrinen Antagonisten erhalten. Die Datengenerierung und somit die Evidenzlage ist etwas unsicherer, daher ergibt sich hier eine Empfehlung mit der Klasse IIB.

11.2.3 Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz

Sowohl in den Herzinsuffizienz-Studien als auch in den Studien zu Patienten mit und ohne Diabetes mellitus konnten SGLT2-Inhibitoren eine Verlangsamung der Abnahme der Nierenfunktion über die Zeit bewirken (gemessen über die sogenannte „GFR slope“) (13). Dies hat dazu geführt, dass prospektive Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz und ohne Diabetes mellitus initiiert wurden (DAPA-CKD (14) und EMPA-Kidney (15)). Beide Studien zeigten in großer Übereinstimmung eine signifikante Abnahme des renalen Endpunktes wie Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz, Verdopplung des Kreatinins, Abnahme der GFR um 40 %, und kardiovaskulären Tod. Nebenbefundlich zeigte sich aber auch, dass der kombinierte Endpunkt für Herzinsuffizienz-Studien (kardiovaskulärer Tod und Herzinsuffizienzhospitalisierung) signifikant reduziert wurde (14), was sich in einer großen Meta-Analyse bestätigte (16). Diese Studien schlossen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,98 m²) ein. Diese Patienten hatten allerdings nicht zwingend eine Herzinsuffizienz. Somit schließt sich aus den Studien zur Behandlung des Diabetes mellitus aber auch der Niereninsuffizienz, dass bei Patienten mit diesen Gesundheitsstörungen, allerdings noch ohne Herzinsuffizienz, das Auftreten von Herzinsuffizienzhospitalisierungen reduziert

wird. Hieraus wurde geschlossen, dass es sich um eine Therapie zur Prävention der Herzinsuffizienz handelt. Da es sich um mehrere große prospektive randomisierte Studien handelt, die diese Endpunkte auch prospektiv definiert hatten und sich die Daten in einer Meta-Analyse bestätigten (16), wurde jetzt eine Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz für SGLT2-Inhibitoren bei Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz mit einer Klasse IA-Empfehlung ausgesprochen (3).

Der nicht-steroidale Mineralokortikoid-Antagonist Finerenon wurde als Erweiterung für die Therapie mit den klassischen Mineralokortikoid-Antagonisten Spironolacton und Eplerenon entwickelt, da Phase-I- und II-Untersuchungen zeigten, dass offensichtlich die Rate an Hyperkaliämien geringer ausfällt. In der FIDELIO-DKD- (17) und der FIGARO-DKD- (18) Studie wurde eine Abnahme kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus berichtet. Auch renale Endpunkte änderten sich positiv. Diese Ergebnisse wurden in einer Meta-Analyse (FIDELITY) (19) präzisiert. Auch hier zeigte sich neben der Verbesserung der renalen Endpunkte eine Abnahme von Herzinsuffizienzhospitalisierungen und kardiovaskulärem Tod (19). Da es sich um zwei große prospektive Studien (17,18) handelt und eine große Meta-Analyse vorlag (19), wurde bei Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz eine Klasse IA-Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz ausgesprochen (3). Diese Ergebnisse bleiben auf Patienten mit Diabetes beschränkt, da die Studien nur bei Patienten mit Diabetes durchgeführt wurden (17,18).

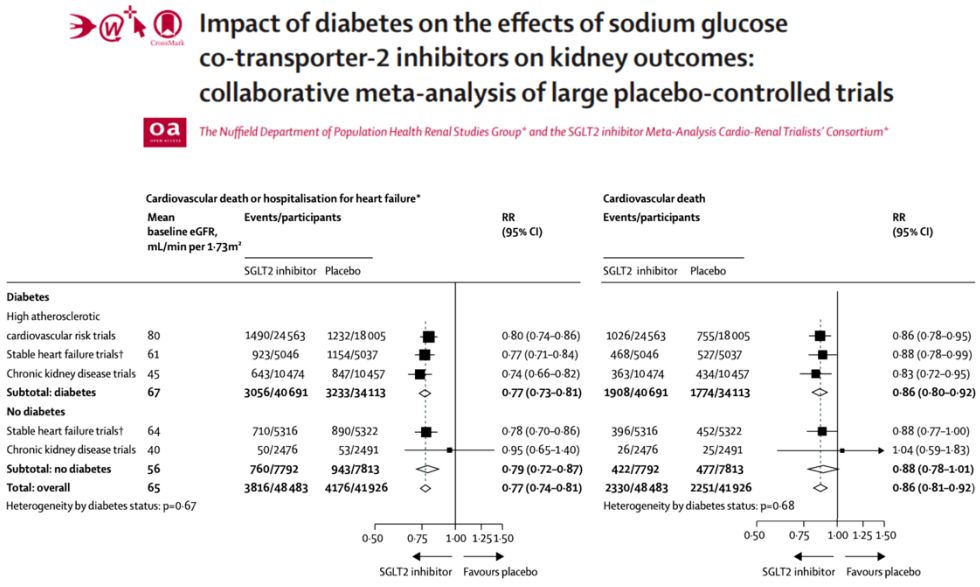


Abb. 4: Meta-Analyse der Wirkung von SGLT2-Inhibitoren auf den kardiovaskulären Tod (rechts) oder die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung (links) bei Patienten mit Diabetes mellitus, ohne Diabetes mellitus als auch Studien zur stabilen Herzinsuffizienz, dem kardiovaskulären Risiko oder der chronischen Nierenerkrankung. Agarwal R et al., Eur Heart J. 2022; 43:474-484. (19)

Kommentar: Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus wird eine Therapie zur Prävention der Herzinsuffizienz mit SGLT2-Inhibitoren und dem nicht-steroidalen Mineralokortikoid-Antagonisten Finerenon empfohlen. Es zeigte sich nämlich in Studien eine Abnahme der Herzinsuffizienz-

Hospitalisierung und des kardiovaskulären Todes bei Diabetikern mit Niereninsuffizienz, ohne dass sie zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits eine Herzinsuffizienz hatten, was für einen Effekt auf die Prävention des Herzinsuffizienz-Syndroms schließen lässt.

11.2.4 Komorbiditäten

11.2.4.1 Eisenmangel

Eisenmangel hat eine hohe Prävalenz bei Herzinsuffizienz von etwa 30–50 % (12). Ein bestehender Eisenmangel, der auch ohne Anämie auftreten kann, ist mit einer Abnahme der Überlebenszeit, allerdings auch mit einer schlechteren Lebensqualität und einer stärkeren Symptomatik assoziiert (20). Mittlerweile gibt es zwei prospektive Studien, die zu einer Klasse IIAB-Empfehlung in den alten Leitlinien geführt haben. Es handelt sich um die AFFIRM-Studie (21) und die kürzlich erschienene IRONMAN-Studie (22), die erst nach Erscheinen der Leitlinie 2021 publiziert wurde. Die Studien waren gemessen an anderen Herzinsuffizienz-Studien zur medikamentösen Therapie relativ klein und wurden während der COVID-Pandemie durchgeführt. Nach zahlreichen Adjustierungen zeigte sich ein grenzwertig neutraler Endpunkt in der formalen Statistik. Zusammengesetzte Endpunkte wie Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod oder kardiovaskuläre Endpunkte (in IRONMAN) (21) führten zu signifikanten Ergebnissen. Insgesamt wurde in der ersten Leitlinie eine Klasse IIB-Empfehlung ausgesprochen. Durch das Vorliegen einer zweiten Studie und zahlreichen Meta-Analysen wurde diese Empfehlung jetzt auf eine Klasse IIaA heraufgestuft. Eine Empfehlung der Klasse I wurde nicht ausgesprochen, da eine Studie zur Eisentherapie aus Amerika neutral ausfiel (HEART-FID) (23). In der letztgenannten Studie zeigte sich, dass viele Patienten eine Transferrinsättigung > 24 % hatten. Die alte Leitlinie empfiehlt den Einschluss und die Diagnose eines Eisenmangels bei Patienten mit einer Transferrinsättigung von < 100 mg/dl oder einer Transferrinsättigung von < 20 %. In dieser Studie wurde häufig nach dem Ferritin-Kriterium randomisiert und dementsprechend fanden sich auch Patienten mit einer höheren Transferrinsättigung (22). Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten keinen wirklichen Eisenmangel hatten, da gezeigt wurde, dass die Prognose bei Herzinsuffizienz eher mit einer Senkung der Transferrinsättigung als mit der Veränderung des Ferritins in Zusammenhang steht. Dies liegt daran, dass Ferritin ein Akut-Phase-Protein ist, das insbesondere bei inflammatorischen Krankheiten erhöht sein kann (24). Eine unmittelbar nach den Studien berichtete Meta-Analyse belegte diesen Befund (25). Eine Reduktion der Sterblichkeit und ein Therapieeffekt einer i. v. Eisentherapie ließ sich nur bei einer niedrigen Transferrinsättigung beobachten (24). Insgesamt bleibt es bei einer Klasse IIbA-Empfehlung sowie bei der Klasse I-Empfehlung zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität. Dies wurde durch einige Meta-Analysen gestützt (25–29). Es ist darauf hinzuweisen, dass es zu einer Unterdiagnostik von Eisenmangel kommt, wie in einem schwedischen Register gezeigt wurde. Dementsprechend gibt es hier deutliche Verbesserungsmöglichkeiten in der Versorgung von Herzinsuffizienzpatienten.

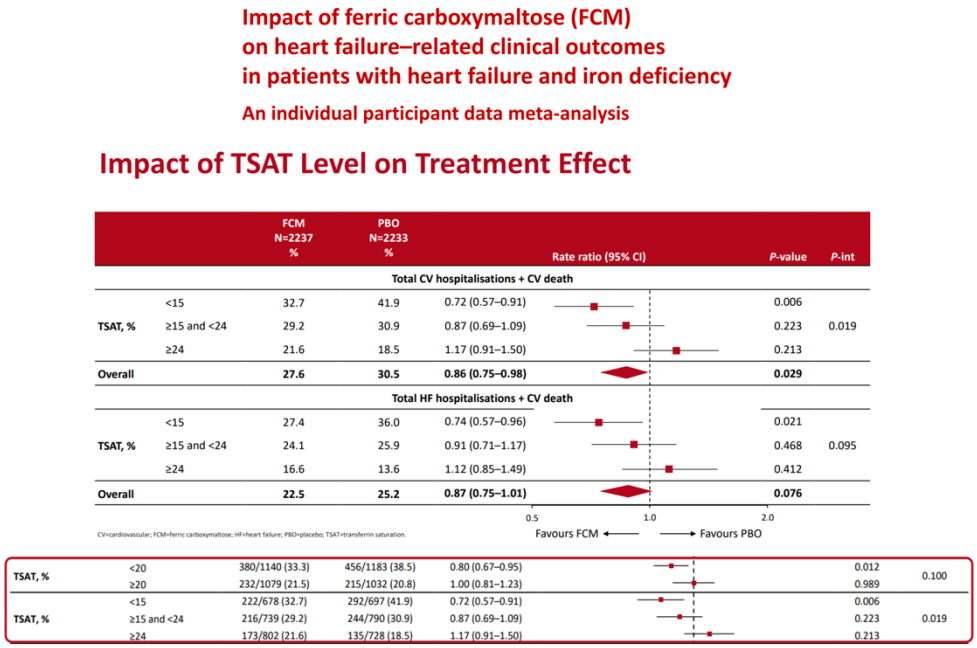


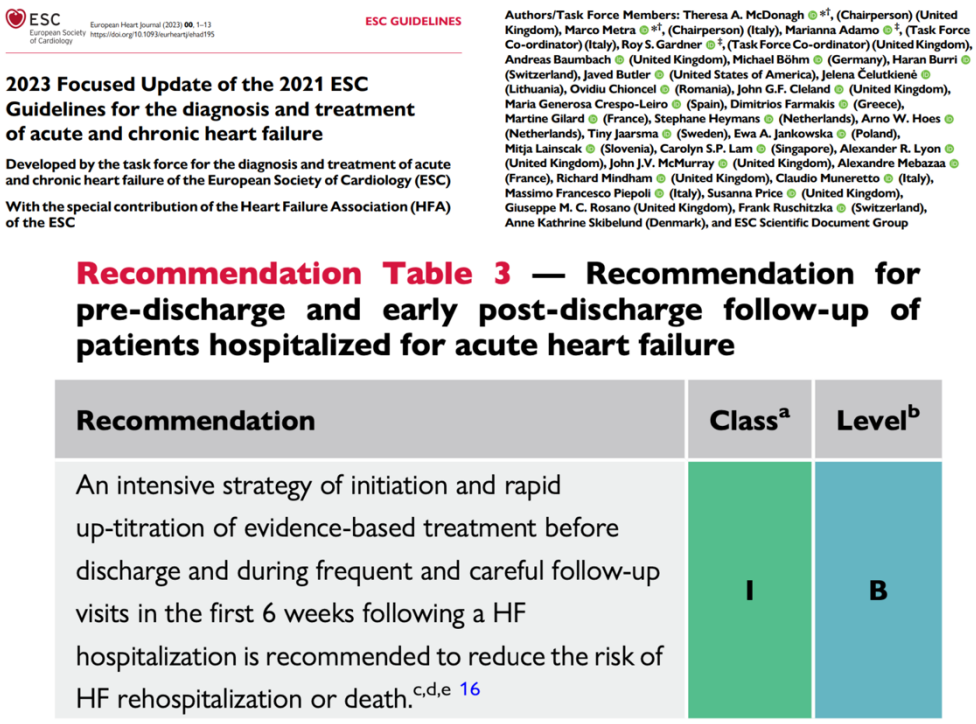
Abb. 5: Meta-Analyse und Einfluss von Ferricarboxymaltose bei der venösen Eisentherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisendefizit. Es ist zu sehen, dass ein Behandlungseffekt erst ab einer Transferrinsättigung von etwa < 20 % auftritt. Ponikowski P et al., Eur Heart J. 2023; 44:5077-5091. (25)

Kommentar: Eisenmangel sollte bei jedem Patienten mit Herzinsuffizienz diagnostiziert werden und anschließend konsequent mit einer i. v. Eisentherapie mit den beiden zur Verfügung stehenden Präparaten behandelt werden. Es gibt einen nicht ausreichenden Gebrauch der Diagnostik und dementsprechend eine Untertherapie. Es lässt sich ein Effekt der Lebensqualität und Belastbarkeit erwarten, der zu einer Empfehlung Klasse IA für diese Endpunkte geführt hat. Weiterhin gibt es in Meta-Analysen und drei klinischen Studien Hinweise dafür, dass sich die Hospitalisierungsraten für Herzinsuffizienz und andere kardiovaskuläre Endpunkte reduzieren lassen. Der Effekt auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit ist offen. In der Diagnostik des Eisenmangels sollte man sich primär an der Transferrin-Sättigung und weniger am Akute-Phase-Protein Ferritin orientieren.

11.2.5 Wie initiieren – Therapiebeginn nach Dekompensation

Die Leitlinie von 2021 empfahl die Gabe einer vollständigen Herzinsuffizienz unmittelbar nach Rekompensation bereits im Krankenhaus mit einer Klasse IC-Empfehlung (1). Hierzu standen prospektive Studien aus. In der jetzt publizierten STRONG-HF-Studie (30) wurde die Strategie einer Implementierung während des stationären Aufenthaltes und einer raschen Dosiserhöhung der Therapie durch schnelle Vorstellungen im ambulanten Bereich nach Entlassungen (innerhalb von 2 Wochen) geprüft. Die beiden Studienarme waren normale, nicht unterstützte Behandlungen und die Therapieintensivierung als Interventionsarm. Es zeigte sich, dass die Strategie funktionierte und es innerhalb kürzester Zeit zu höheren Dosen und einer intensiveren Therapie in der Interventionsgruppe kam. Diese Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da es innerhalb von 6 Monaten zu einer absoluten Sterblichkeitsreduktion von 8,1 % vom kardiovaskulären Tod gegenüber der Kontrollgruppe kam (30). Außerdem zeigte sich,

dass die Therapieintensivierung ohne wesentliche Nebenwirkungen möglich ist. Darauf wurde die Klasse IC-Empfehlung auf eine Klasse IB-Empfehlung heraufgestuft, da nun eine kontrollierte Studie vorliegt, die dieses Prinzip überprüft hat (3).



ESC European Society of Cardiology European Heart Journal (2023) 00, 1–13 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195

ESC GUIDELINES

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh *†, (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra *†, (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo ‡, (Task Force Co-ordinator) (Italy), Roy S. Gardner ‡, (Task Force Co-ordinator) (United Kingdom), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael Böhm (Germany), Haran Burri (Switzerland), Javed Butler (United States of America), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (United Kingdom), Maria Generosa Crespo-Leiro (Spain), Dimitrios Farmakis (Greece), Martine Gilard (France), Stephane Heymans (Netherlands), Arno W. Hoes (Netherlands), Tiny Jaarsma (Sweden), Ewa A. Jankowska (Poland), Mitja Lainscak (Slovenia), Carolyn S.P. Lam (Singapore), Alexander R. Lyon (United Kingdom), John J.V. McMurray (United Kingdom), Alexandre Mebazaa (France), Richard Mindham (United Kingdom), Claudio Muneretto (Italy), Massimo Francesco Piepoli (Italy), Susanna Price (United Kingdom), Giuseppe M. C. Rosano (United Kingdom), Frank Ruschitzka (Switzerland), Anne Kathrine Skibelund (Denmark), and ESC Scientific Document Group

Recommendation Table 3 — Recommendation for pre-discharge and early post-discharge follow-up of patients hospitalized for acute heart failure

Recommendation	Class[a]	Level[b]
An intensive strategy of initiation and rapid up-titration of evidence-based treatment before discharge and during frequent and careful follow-up visits in the first 6 weeks following a HF hospitalization is recommended to reduce the risk of HF rehospitalization or death.[c,d,e] [16]	I	B

Abb. 6: Schema und Systematik der Leitlinie von 2021 nach Dekompensation

Kommentar: Es gibt in einer kontrollierten Studie (STRONG-HF) eine eindeutige Datenlage, dass eine intensive Nachverfolgung mit dem Mandat der Herauftitrierung zu einer vollständigen Herzinsuffizienz-Therapie und einem Therapiebeginn im Krankenhaus die Sterblichkeit von herzinsuffizienten Patienten eindeutig verbessert. Dementsprechend ist dies mit einer Klasse IB-Empfehlung bei einer vorliegenden kontrollierten Studie versehen worden.

11.3 Adipositas, HFpEF und GLP1-Agonisten

Eine Adipositas mit und ohne Diabetes ist je nach Schweregrad und auch in Abhängigkeit von assoziierten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Hypertonie mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz assoziiert (31). Diese Auslöser verursachen dann vorwiegend eine Herzinsuffizienz im Sinne einer HFpEF (31). Eine Gewichtsabnahme reduziert das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte und insbesondere der Herzinsuffizienzhospitalisierung wie in Studien zur bariatrischen Chirurgie mittlerweile mehrfach gezeigt werden konnte (32). GLP1-Agonisten und andere Inkretin-Agonisten (siehe Vorträge Prävention) reduzieren das Gewicht zum Teil bis zu 20 %, wobei es zu einer Gewichtszunahme nach Absetzen dieser Therapien kommt (33). Dementsprechend war es naheliegend, Studien zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion durchzuführen.

GLP1-Antagonisten reduzieren das Gewicht und klinische Endpunkte bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) ohne dass sie einen Diabetes mellitus haben (STEP-HFpEF) (34). Die Studie bei Hochrisikopatienten zeigte ebenfalls eine Reduktion des kardiovaskulären Endpunktes Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod, wobei allerdings auch im unterstützenden Endpunkt eine Reduktion der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz gezeigt wurde. Daraus könnte sich in Zukunft eine Therapieempfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz ergeben (35).

Die STEP-HFpEF-Studie zeigte durch Gabe des GLP1-Agonisten Semaglutid eine deutliche Gewichtsabnahme aber einhergehend damit eine Zunahme der Lebensqualität gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (34). Die Zunahme der Lebensqualität war assoziiert mit der Gewichtsabnahme. Zusammengesetzte Endpunkte in einer win-ratio von Tod, Herzinsuffizienz-Ereignissen, erstes Herzinsuffizienz-Ereignis und Unterschiede im KCCQ sowie einer Verbesserung der 30-Meter-Gehstrecke zeigten eine sogenannte Win-ratio von 1,72. Es zeigte sich, dass allerdings die hoch prominenten Endpunkte (Tod und Hospitalisierung), die die win-ratio tragen (KCCQ), durchgehend von der Gewichtsabnahme beeinflusst sind. Interessanterweise kommt es in dieser Studie zu einer Abnahme der NT-proBNP-Konzentrationen, wohingegen man bei der Gewichtsabnahme eher von einer Zunahme ausgehend würde. Dementsprechend ist die Frage offen, inwieweit für diese klinischen Endpunkte nur die Gewichtsabnahme oder auch direkte kardiologische Wirkungen bedeutsam sind (33). In der kürzlich publizierten SELECT-Studie (34) zeigt sich eine signifikante Abnahme des primären kardiovaskulären Endpunktes um 20 % (Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod), wobei die unterstützenden Endpunkte wie Herzinsuffizienzhospitalisierungen ebenfalls reduziert waren. Dies ging einher mit einer Abnahme der inflammatorischen Last und natürlich mit einer ausgeprägten Gewichtsabnahme. Hier könnte sich die Möglichkeit einer Empfehlung zur Prävention in Zukunft der Herzinsuffizienz ergeben (35).

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

A. Michael Lincoff, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Helen M. Colhoun, M.D., John Deanfield, M.D., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Sille Esbjerg, M.Sc., Søren Hardt-Lindberg, M.D., Ph.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Robert F. Kushner, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., Tugce K. Oral, M.D., Marie M. Michelsen, M.D., Ph.D., Jorge Plutzky, M.D., Christoffer W. Tornøe, Ph.D., and Donna H. Ryan, M.D., for the SELECT Trial Investigators*

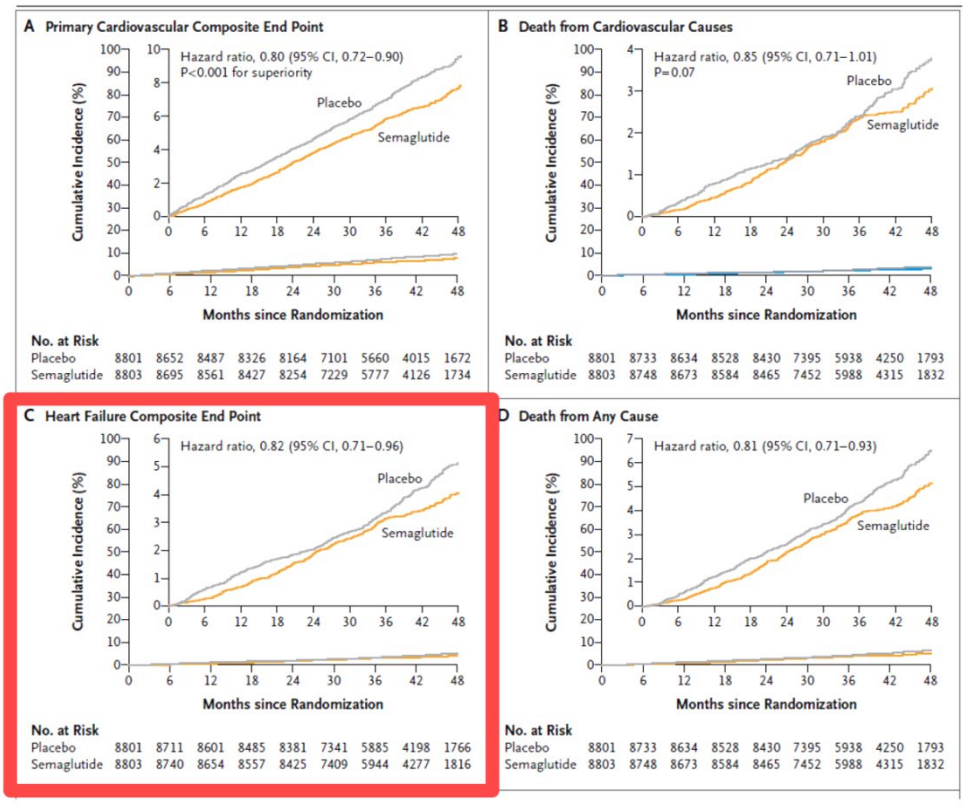


Abb. 7: Kaplan Meier-Kurven der SELECT-Studie. Es zeigte sich eine Abnahme von Mace. Unter C sehen Sie eine signifikante Abnahme von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, allerdings noch ohne Herzinsuffizienz. Weitere Daten und Sekundäranalysen werden hierzu publiziert werden. Es könnte sich eine Präventionsindikation für die Herzinsuffizienz ergeben.

Zusammenfassung

Die Implementierung der Leitlinien 2021 (1) und ihrer Neuerung von 2023 (3) sollten wesentlich die Symptomatik und klinischen Endpunkte der Herzinsuffizienz verbessern. Es gibt nun neue Empfehlungen zur HFpEF und HFmrEF, sodass es empfohlen wird über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktionen SGLT2-Inhibitoren anzuwenden. Eine rasche Herauftitrierung und die vollständige Gabe einer Herzinsuffizienz-Medikation mit der frühzeitigen Kontrolle der Patienten durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen hat einen beeindruckenden und zum Teil in der Ausprägung überraschenden positiven Effekt ergeben. Nicht zu vergessen ist die intravenöse Eisentherapie, die eine Verbesserung der Symptomatik bewirkt und möglicherweise die Hospitalisierungsraten reduziert. Die Umsetzung in die Praxis der Diagnostik und der konsequenten Durchführung der Therapie

erscheint verbesserungswürdig. Weitere Entwicklungen sind Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz mit dem MRA Finerenon und SLGT2-Inhibitoren, was möglicherweise durch die ausgeprägte gewichtsreduzierende und symptomverbessernde Therapie mit GLP1-Agonisten erweitert werden könnte.

11.4 Literatur

1. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-3726.
2. GBD2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for195 countries and territories,1990-2017:A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. Lancet 2018;392:1789-1858.
3. McDonagh TA et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2023;44:3627-3639.
4. Bozkurt B. How to initiate and uptitrate GDMT in heart failure: Practical stepwise approach to optimization of GDMT. JACC Heart Fail 2022;10:992-995.
5. Bozkurt B et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23:352-380.
6. Popovic D et al. Ventricular stiffening and chamber contracture in heart failure with higher ejection fraction. Eur J Heart Fail 2023;25:657-668.
7. Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451-1461.
8. Solomon SD et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089-1098.
9. Vaduganathan M et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet 2022;400:757-767.
10. Anker SD et al. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved. Nat Med 2022;28:2512-2520.
11. Böhm M et al. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? Eur Heart J 2020;41:2363-2365.
12. Anker SD et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. Eur J Heart Fail 2023;25:936-955.
13. Vart P et al. Estimated lifetime benefit of combined RAAS and SGLT2 inhibitor therapy in patients with albuminuric CKD without diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17:1754-1762.
14. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-1446.
15. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2023;388:117-127.
16. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet 2022;400:1788-1801.
17. Bakris GL et al. ,Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:2219-2229.
18. Pitt B et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385:2252-2263.
19. Agarwal R et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J 2022;43:474-484.
20. Becher PM et al. Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2021;23:1844-1854.
21. Ponikowski P et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2020;396:1895-1904.
22. Kalra PR et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet 2022;400:2199-2209.

23. Mentz RJ et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. N Engl J Med 2023;389:975-986.

24. Masini G et al. Criteria for iron deficiency in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2022;79:341-351.

25. Ponikowski P et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J 2023;44:5077-5091.

26. Graham FJ et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. Eur J Heart Fail 2023;25:528-537.

27. Vukadinović D et al. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Cardiol 2023;112:954-966.

28. Anker SD et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. Eur J Heart Fail 2023;25:1080-1090.

29. Salah HM et al. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. ESC Heart Fail 2023;10:1473-1480.

30. Mebazaa A et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet 2022;400:1938-1952.

31. Braunwald E. Diabetocardiology: a new subspecialty? Eur Heart J 2023;44:4214-4216.

32. Doumouras AG et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease:: A population-based retrospective cohort study. Circulation 2021;143:1468-1480.

33. Heuvelman VD et al. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. Cardiovasc Res 2020;116:916-930.

34. Kosiborod MN et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med 2023;389:1069-1084.

35. Lincoff AM et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med 2023;389:2221-2232.

12 PRÄVENTION UND STABILE KHK

12.1 Chronisches Koronarsyndrom
12.1.1 ORBITA-II-Studie: Antianginöser Effekt einer Koronarangioplastie
12.1.2 Charakterisierung von Koronarstenosen: fraktionierte Flussreserve (FFR) versus Instantaneous-Wave-Free-Ratio (IFR)
12.1.3 Ilumien-IV Studie und Meta-Analyse: OCT versus Angiographie

12.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren
12.2.1 Weltweite Analyse: Bedeutung von behandelbaren Risikofaktoren für das 10-Jahres Risiko
12.2.2 Überraschende Studien zu körperlicher Aktivität 1: Gibt es ein Paradoxon?
12.2.3 Überraschende Studien zu körperlicher Aktivität 2: Gibt es ein zu viel von körperlicher Aktivität?
12.2.4 Neue Leitlinien zum Management kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit Typ II Diabetes
12.2.5 CKM-Syndrom: Schnittmenge aus Adipositas, Typ II Diabetes und Niereninsuffizienz
12.2.6 Änderung zur Nomenklatur für Fettlebererkrankungen

12.3 Nutrient Stimulated Hormone Based Therapies (NuSHs)
12.3.1 Nebenwirkungen von GLP-I Rezeptoragonisten
12.3.2 Semaglutid bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (STEP-HFpEF)
12.3.3 Semaglutid bei Patienten mit Adipositas und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ohne Diabetes mellitus (SELECT-Studie)
12.3.4 Weitere NuSHs in klinischer Entwicklung

12.4 Lipide
12.4.1 Endpunkt-Studie mit Bempedoinsäure: CLEAR-OUTCOME-Studie
12.4.2 Cholesterin bei Frauen
12.4.3 Neue Entwicklungen zu PCSK-9-Hemmern
12.4.4 LIBerate-HeFH Studie mit dem PCSK9-Inhibitor der 3. Generation Lerodalcibep
12.4.5 Heart-I-Studie mit Verve-101: Gen-Therapie für Hypercholesterinämie?
12.4.6 Neue Medikamente zur Senkung von Lipoprotein (a) in klinischer Entwicklung

12.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessen¬konflikte offen: In den letzten 5 Jahren Honorare für klinische Studien, Vorträge oder Beratung an U. Laufs oder Mitarbeiter, das Universitätsklinikum Leipzig oder die Medizinische Fakultät Leipzig von

folgenden Firmen: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi

12.1 Chronisches Koronarsyndrom

12.1.1 ORBITA-II-Studie: Antianginöser Effekt einer Koronarangioplastie

Im Jahr 2017 wurde die ORBITA-I-Studie vorgestellt und damals intensiv diskutiert (1). ORBITA-I kam zudem Ergebnis, dass eine Koronarangioplastie nicht zu einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) führte. In der aktuellen ORBITA-II-Studie untersuchten Raykumar und Kollegen, ob eine Koronarangioplastie in einem randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Design bei Patienten ohne antianginöse Medikation die Symptomatik verbessert (2). Die Studiengruppe randomisierte 301 Patienten, die Beobachtungszeit waren 12 Wochen. Der primäre Endpunkt war ein Score für die Symptome der Angina pectoris. Das mittlere Alter war 64 Jahre, 79 % waren Männer. 80 % der Patienten hatten eine Ischämiereaktion in einem Stromgebiet, 17 % in 2 und 3 % in drei Territorien. Im Zielgefäß betrug die mittlere fraktionierte Flussreserve 0,36 und die mittlere IFR 0,78. Nach 12 Wochen war der mediane Angina-Symptom-Score 2,9 in der PCI-Gruppe im Vergleich zu 5,6 in der Placebo-Gruppe. In der PCI-Gruppe traten 4 und in der Placebogruppe 6 akute Koronarsyndrome auf.

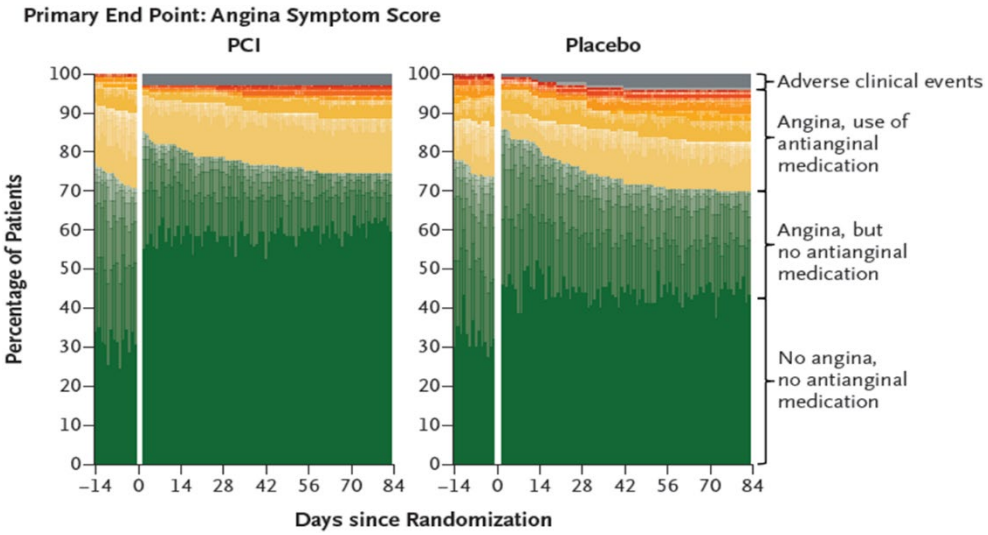


Abb. 1: ORBITA-2: Individual patient data composition of the primary end point, angina symptom score Quelle: Rajkumar CA, et al. N Engl J Med 2023; doi 10.1056/NEJMoa2310610. (2)

Kommentar: Die Orbita-II-Studie bestätigt die antianginöse Wirksamkeit einer Angioplastie bei symptomatischen Patienten mit CCS und nachgewiesener Koronarischämie.

12.1.2 Charakterisierung von Koronarstenosen: fraktionierte Flussreserve (FFR) versus Instantaneous-Wave-Free-Ratio (IFR)

Die intrakoronare Flussmessung ermöglicht die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen. Die fraktioniere Flussreserve (FFR) beschreibt das Verhältnis des maximalen Blutflusses in einer Stenose im Vergleich zum theoretischen Maximalblutfluss im gleichen Gefäß ohne Stenose. Dabei errechnet sich die FFR aus dem Verhältnis des mittleren Arteriendrucks distal (Pd) der Läsion im Verhältnis zum mittleren Druck

in der Aorta (Pa) unter maximaler Hyperämie. Diese wird in der Regel durch Adenosin induziert. Ein FFR-Wert 1,0 bedeutet 100 % des möglichen Blutflusses (gesundes Gefäß). Eine prognostische Relevanz besteht für Stenosen ab einem Quotienten von 0,8. Mehrere große Studien haben gezeigt, dass eine FFR-gesteuerte Angioplastie bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom einer alleinigen optimalen medikamentösen Therapie prognostisch überlegen ist (3).

Die Methode der IFR (Instanteneous-Wave-Free-Ratio) ermöglicht die hämodynamische Beurteilung von Koronarstenosen ohne die Applikationen eines Vasodilatators wie Adenosin. Das Prinzip der IFR ist die Bestimmung während der „wellenfreien Phase“ der Diastole. Zwei große Studien, die IFR-SWEDEHEART-Studie und DEFINE-FLAIR-Studie hatten gezeigt, dass innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr kein prognostischer Unterschied zwischen einer IFR- und einer FFR-Messung besteht (4,5,6).

Aktuell wurden nun die 5-Jahres-Ergebnisse sowohl der IFR-SWEDEHEART als auch der DEFINE-FLAIR-Studie verfügbar, welche von zwei Autorengruppen im European Heart Journal präsentiert wurden (6,7). Hierbei handelt es sich nicht um Metaanalysen von individuellen Patientendaten, sondern Analysen der Gesamtstudien. Beide Analysen kommen zu dem Ergebnis, dass die Gesamtsterblichkeit mit einem relativen Risiko von 1,34 in der IFR-Gruppe im Vergleich zu FFR erhöht war. Weiterhin zeigte sich eine Erhöhung sowohl des kardiovaskulären als auch des nicht-kardiovaskulären Todes in der IFR-Gruppe. Im Gegensatz hierzu war die Zahl der ungeplanten koronaren Revaskularisierungen in beiden Gruppen ähnlich. Auch die Zahl der nicht-tödlichen Herzinfarkte war in beiden Gruppen gleich. Da keine patienten-individuellen Daten analysiert wurden, können diese Analysen über mögliche zugrundeliegende Mechanismen keine Auskunft geben.

Auf dem TCT-Kongress Ende Oktober 2023 wurde von Matthias Götberg und Kollegen eine weitere große Analyse des SWEDEHEART-Registers zu dieser Frage vorgestellt (8). In die Analyse wurden über 42.000 Patienten eingeschlossen, über 34.000 Patienten erhielten eine FFR und über 8.600 Patienten eine IFR. Die Nachbeobachtung innerhalb des Registers zeigte eine sehr gute Vollständigkeit. In der Analyse von Götberg zeigen sich keine Unterschiede bezüglich Gesamtsterblichkeit, Herzinfarkt oder ungeplanter Revaskularisationen.

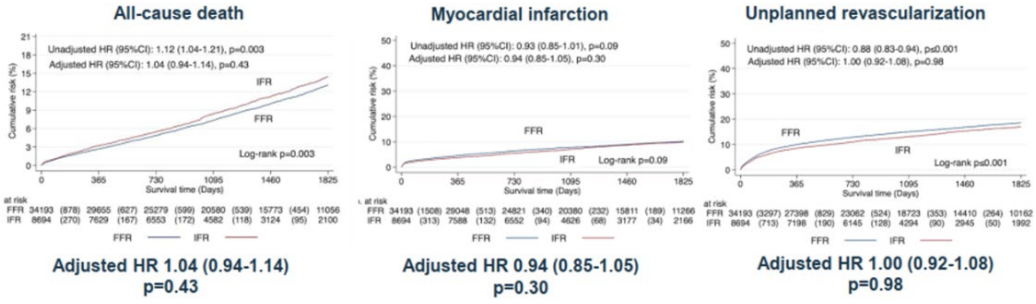


Abb. 2: IFR vs. FFR 5-Jahres Ergebnisse im SWEDEHEART Register Quelle: Matthias Götberg: Long-term Clinical Outcomes After iFR vs. FFR Guided Coronary Revascularization – Insights From the SWEDEHEART National Registry. Late-Breaking Clinical Science: Session II, in Collaboration with Circulation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Kongress 2023, 23. – 26. Oktober 2023, San Francisco, Kalifornien. (8)

Kommentar: In ca. 20 % der Fälle kann es zu diskrepanten Befunden zwischen einer FFR- und einer IFR-Messung kommen (9). Der Goldstandard bleibt die FFR, da für diese Methode prospektiv randomisierte positive Studien mit klinischen Endpunkten vorliegen. Die vorgestellten 5-Jahres-Analysen von IFR-SWEDEHEART und DEFINE-FLAIR haben methodische Limitationen. Daher erscheint es im Hinblick auf die ursprünglich berichteten 1-Jahres-Daten zur Gleichwertigkeit von IFR und FFR sowie insbesondere im Hinblick auf das große SWEDEHEART-Register nicht notwendig, die IFR-Methode aus dem Herzkatheterlabor zu entfernen. Wünschenswert wäre eine erneute Analyse von IFR-SWEDEHEART und DEFINE-FLAIR auf Patientenebene. Für die Zukunft könnte letztlich die noch relevantere Frage in der Wertigkeit der Druckdraht-freien Angiographie-basierten Flussmessung (QFR) liegen.

12.1.3 Ilumien-IV Studie und Meta-Analyse: OCT versus Angiographie

Die Ilumien-IV-Studie randomisierte 2004 487 Patienten in 80 Zentren und 18 Ländern. Die Fragestellung der einfach verblindeten Studie war, ob eine OCT-geführte PCI einer Angiographie geführten PCI in Bezug auf die Stentfläche nach der PCI sowie die Offenheit des intervenierten Gefäßes nach 2 Jahren überlegen wäre (10). Bezüglich des ersten Endpunktes, der Stentfläche unmittelbar nach PCI, zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit in der OCT-Gruppe mit einer Fläche von 5,72 mm² im Vergleich zu 5,36 mm² in der Angiographiegruppe (in der Angiographiegruppe wurde eine verblindete OCT nach Abschluss der Angioplastie durchgeführt). Der zweite Endpunkt „target vessel failure“ trat nach 2 Jahren in 88 Patienten in der OCT-Gruppe und in 99 Patienten in der Angiographiegruppe auf, dieser numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant. OCT-bezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren mit einem Patienten in der OCT-Gruppe und zwei Patienten in der Angiographiegruppe sehr selten. Eine Stentthrombose innerhalb von zwei Jahren trat in 6 Patienten (0,5 %) in der OCT-Gruppe versus 17 Patienten (1,4 %) in der Angiographiegruppe auf. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunktes aus kardialem Tod, gefäßbezogenem Myokardinfarkt oder ischämieinduzierter Revaskularisation des Zielgefäßes.

Metaanalyse zum Vergleich einer PCI mit intrakoronarer Bildgebung mit einer Angiographie gesteuerten PCI

In die Metaanalyse wurden 20 randomisierte kontrollierte Studien und insgesamt 11.698 Patienten eingeschlossen (11). Es zeigte sich ein konsistenter Vorteil der intrakoronaren Bildgebung mit einem relativen Risiko von 0,53 für kardialen Tod, 0,1 für Myokardinfarkt, 0,44 für Stentthrombose, 0,74 und 0,71 für die Revaskularisation des Zielgefäßes und der Zielläsion sowie eine nummerische, jedoch statistisch nicht signifikante Risikoreduktion für die Gesamtsterblichkeit von 0,81. Der Vorteil der intrakoronaren Bildgebung korrelierte mit dem Ausgangsrisiko und war bei erhöhtem Schweregrad und erhöhter Komplexizität und Koronarläsionen gesteigert.

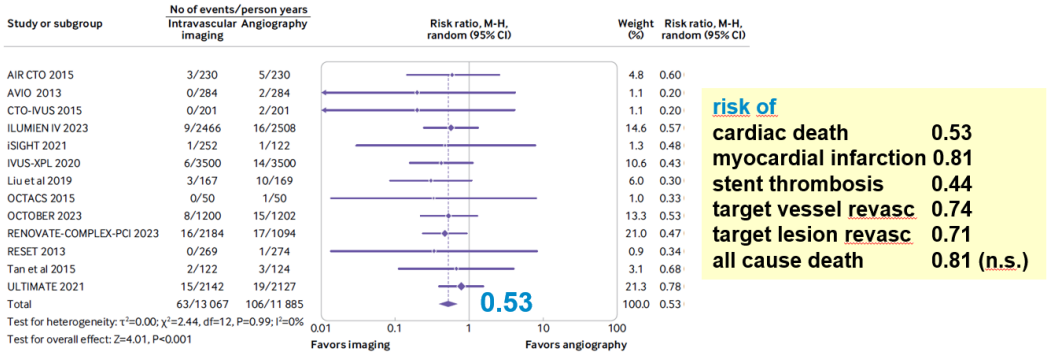


Abb. 3: Effects of intravascular imaging guided compared to angiography guided PCI on cardiac death. Quelle: Khan et al., BMJ 2023;383:e077848. (11)

Kommentar: Insbesondere bei komplexen Koronarläsionen ist eine OCT-geführte Intervention einer reinen Angiographie geführten Angioplastie sowohl in Bezug auf das Sofort-Ergebnis als auch in Bezug auf harte klinische Endpunkte überlegen.

12.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

12.2.1 Weltweite Analyse: Bedeutung von behandelbaren Risikofaktoren für das 10-Jahres Risiko

Frau Priv.-Doz. Magnusen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Blankenberg in Hamburg haben zusammen mit einem internationalen Konsortium eine Analyse von über 1,5 Mill. Menschen aus 112 Kohorten in 34 Ländern im New England Journal of Medicine veröffentlicht (12). Ein besonderes Qualitätsmerkmal der Arbeit ist die Betrachtung von individuellen Datensätzen. Das wichtigste Ergebnis der Analyse ist, dass die fünf behandelbaren Risikofaktoren Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Rauchen, Diabetes und Adipositas etwa 57,2 % der kardiovaskulären Erkrankungen und 22,2 % der Gesamtsterblichkeit bei Frauen und 52,6 % der kardiovaskulären Erkrankungen und 19,1 % der Gesamtsterblichkeit bei Männern verursachen.

Eine weitere Stärke der Studie ist die internationale Betrachtung. Es gibt Hinweise für eine besonders starke Assoziation von Bluthochdruck und Hypercholesterinämie mit kardiovaskulären Ereignissen in Europa, während in Lateinamerika Überwicht und Rauchen in Osteuropa und Lateinamerika besonders assoziiert war, während Diabetes die stärkste Assoziation in Nordafrika und dem mittleren Osten zeigte. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die relative Bedeutung aller Risikofaktoren für den Vorhersagewert ab. Eine Ausnahme hierbei stellt der Body-Mass-Index dar.

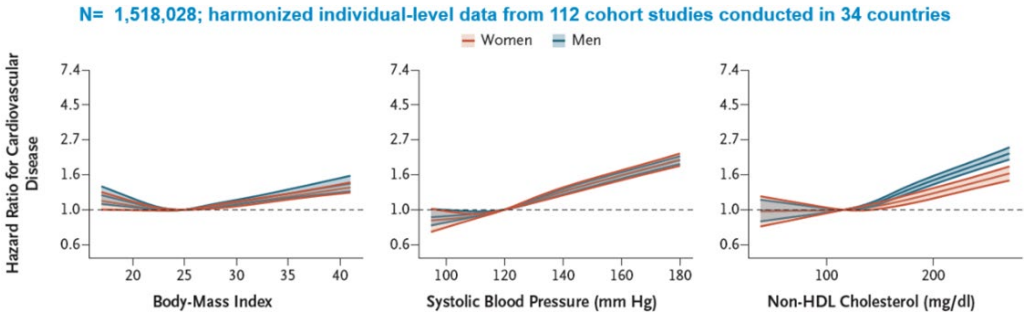


Abb. 4: Weltweite Analyse: Bedeutung von behandelbaren Risikofaktoren für das 10-Jahres Risiko. Quelle: The Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen, Blankenberg et al., NEJM 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2206916. (12)

Kommentar: Die Autoren betonen, dass ein Großteil der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtsterblichkeit durch Lebensstil und medikamentöse Präventionen behandelbar sei. Sie betonen weiterhin, dass ein Großteil des Risikos nicht durch die 5 genannten Risikofaktoren zu erklären sei. Die Analyse steht in Diskrepanz zu früheren Berichten, z. B. auf dem Boden der UK Biobank, deren Schlussfolgerung war, dass ein wesentlich größerer Anteil des kardiovaskulären Risikos durch Blutdruck und Hypercholesterinämie bedingt sei. Eine Limitation der vorliegenden Analyse ist möglicherweise die schwierige Harmonisierung der sehr unterschiedlichen Definitionen der weltweiten Studienkohorten. Weiterhin ist es wichtig, zwischen einer epidemiologischen Assoziation und dem Effekt einer Therapie zu unterscheiden. Entgegen geäußerter Interpretationen zu der Studie halte ich es für schwierig, z. B. aus dem verminderten Vorhersagewert eines hohen Blutdrucks im höheren Lebensalter zu schlussfolgern, dass ältere Menschen weniger von einer Blutdrucksenkung profitierten. Der Schritt von Assoziationen zu Kausalität eines Risikomarkers kann nur durch eine prospektive Randomisierung erfolgen. Es ist z. B. auch seit vielen Jahren bekannt, dass sehr niedrige Cholesterinwerte in den epidemiologischen Studien mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert sind, dies ist mindestens zum Teil durch schwerkranke Patienten, z. B. Personen mit Tumor-Kachexie erklärt, welche niedrigere Cholesterinspiegel aufweisen. Aus diesen epidemiologischen Assoziationen kann daher nicht geschlussfolgert werden, dass eine therapeutische Senkung des Cholesterins oder Blutdrucks, insbes. bei älteren Personen keine positiven Effekte hätte.

12.2.2 Überraschende Studien zu körperlicher Aktivität 1: Gibt es ein Paradoxon?

Modifiziert auch veröffentlicht unter: https://herzmedizin.de/fuer-aerzte-und-fachpersonal/kardiologie-interdisziplinaer/praevention/studien-physical-activity-paradoxon-obergrenze-bewegung.html

Multiple große epidemiologische Studien beweisen die Assoziation von körperlicher Aktivität mit positiven Gesundheitseffekten. Hierbei korreliert epidemiologisch das Ausmaß der körperlichen Aktivität mit der Effektstärke. Daher kann eine große Studie von Holtermann und Kollegen auf den ersten Blick überraschen: Die Daten der Copenhagen General Population Study an 104.086 Personen mit einem 10-Jahres-Follow-up zeigen, dass körperliche Aktivität in der Freizeit mit einer deutlichen Risikoreduktion für kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte und Gesamtsterblichkeit assoziiert ist (13). Im Gegensatz dazu ist körperliche Aktivität während der Arbeit mit einem erhöhten kardiovaskulären und Sterblichkeitsrisiko vergesellschaftet. Insgesamt traten 7.913 (7.6 %) MACE

und 9.846 (9.5 %) Todesfälle auf. Im Vergleich zu der Gruppe mit niedriger körperlicher Aktivität in der Freizeit war des relative Risiko für MACE 0.86 (0.78–0.96) für mittlere, 0.77 (0.69–0.86) für hohe und 0.85 (0.73–0.98) für sehr hohe Aktivität. Im Gegensatz hierzu war das Risiko im Vergleich niedriger körperlicher Aktivität bei der Arbeit im Vergleich zu der Gruppe mit niedriger Aktivität 1.04 (0.95–1.14), 1.15 (1.04–1.28), und 1.35 (1.14–1.59) mit steigendem Aktivitäts-Niveau. Ähnliches wurde für die Sterblichkeit beobachtet. Während zunehmende Aktivität in der Freizeit mit einem niedrigeren Risiko für Tod assoziiert war verhielt sich dies bezüglich Aktivität bei der Arbeit umgekehrt. Die Daten wurden multivariat adjustiert.

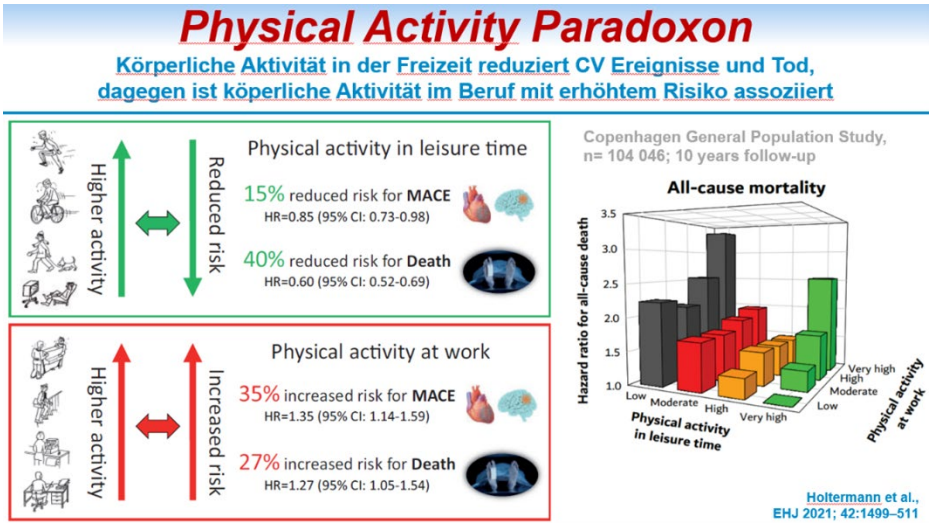


Abb. 5: *Physical Activity Paradoxon:* Körperliche Aktivität in der Freizeit reduziert CV Ereignisse und Tod, dagegen ist köperliche Aktivität im Beruf mit erhöhtem Risiko assoziiert. Quelle: Holtermann et al.,EHJ 2021; 42:1499–511. (13)

Kommentar: Aus der epidemiologischen Assoziation kann keine Ätiologie abgeleitet werden. Vorstellbar ist jedoch, dass der bei allen lebensstilbezogenen Assoziationen häufige Störfaktor der Sozialfaktoren die Befunde erklärt. Berufe mit einem hohen Ausmaß an körperlicher Aktivität sind mit geringem Einkommen, geringem Bildungsstand und kardiovaskulär ungünstigem Verhalten, wie z. B. Zigarettenrauchen assoziiert. Umgekehrt ist der Bildungsstand ein Indikator für körperliche Aktivität, z. B. fahren Menschen mit Abitur häufiger Fahrrad (14). Ein anderes Beispiel ist eine Untersuchung zur körperlichen Aktivität im Kindesalter, hierzu wurden 279 Kinder mit Akzelerometer ausgestattet (15). Von allen untersuchten Faktoren war mit Abstand das Einkommen der Eltern der potenteste Prädiktor für körperliche Aktivität.

Diese Untersuchungen sensibilisieren erneut für die Tatsache, dass aus dem Ausmaß einer epidemiologischen Assoziation nicht die Effektstärke einer Intervention abgeleitet werden kann, d. h. konkret ist ein Teil der positiven Effekte, die der körperlichen Aktivität in den epidemiologischen Studien zugeordnet werden, durch den stärksten kardiovaskulären Risikofaktor, die Sozialfaktoren bedingt. Gleiches gilt möglicherweise auch für das Zigarettenrauchen. Daher ist bei einer entsprechenden Intervention eine etwas geringere Effektstärke als aus den epidemiologischen Assoziationen abgeleitet zu erwarten.

12.2.3 Überraschende Studien zu körperlicher Aktivität 2: Gibt es ein zu viel von körperlicher Aktivität?

Modifiziert auch veröffentlicht unter: https://herzmedizin.de/fuer-aerzte-und-fachpersonal/kardiologie-interdisziplinaer/praevention/studien-physical-activity-paradoxon-obergrenze-bewegung.html

Diese provokante Frage wurde durch eine aktuelle Publikation von De Bosscher und Kollegen im European Heart Journal aufgeworfen. In der Master@Studie wurden 191 Masterausdauerathleten mit langem intensiven Training mit 191 Athleten, welche das Ausdauertraining nach ihrem 30. Lebensjahr begonnen haben sowie mit 176 gesunden Nichtathleten verglichen (16). Der primäre Endpunkt der Studie war die Morphologie von koronaren Plaques in der koronaren Computertomographie. Die individuelle Fitness wurde über die maximale Sauerstoffaufnahme objektiviert. Das mittlere Alter war 55 Jahre, die maximale Sauerstoffaufnahme war 159 versus 155 und 122 %. Die CT-Analysen zeigten eine höhere Prävalenzrate von Koronarplaques bei den lebenslangen Athleten. Tendenziell waren die Plaques auch bei den Athleten erhöht, die nach dem 30. Lebensjahr das Training aufgenommen haben. Konsistent mit diesem unerwarteten Befund waren alle Plaquetypen, d. h. auch proximale kalzifizierte und nichtkalzifizierte Plaques erhöht.

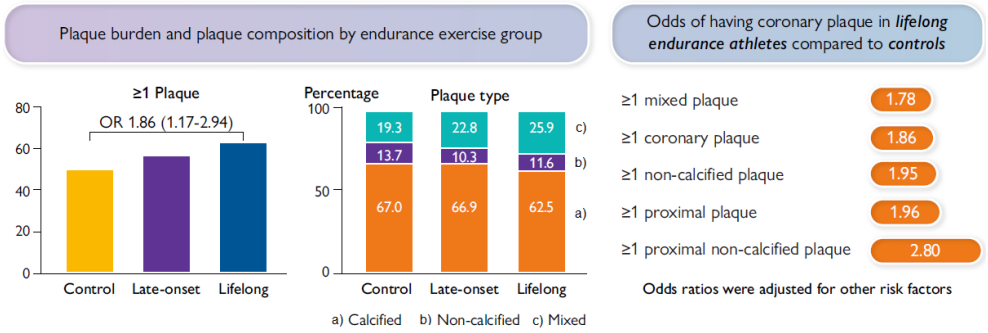


Abb. 6: Lifelong endurance exercise associated with increased coronary atherosclerosis Quelle: EHJ 2023; doi.org/10.1093/eurheartj/ehad152.

Kommentar: Diese Master@Studie wurde sehr intensiv diskutiert. Die positiven Effekte von körperlicher Aktivität auf die Gefäßgesundheit sind unstrittig. Gleichzeitig kann es auch bei körperlicher Aktivität möglicherweise ein „zu viel" geben. Die alte extreme Belastungshypothese besagt, dass in Form einer U-Kurve auch körperliche Aktivität mit verschiedenen gefäßrelevanten Stressoren korrelieren kann, hierzu gehören z. B. Mechanismen der systemischen Inflammation und des oxidativen Stresses, wie sie z. B. regelhaft nach Marathonläufen und anderen Extrembelastungen nachgewiesen werden können (17,18). Insbesondere für kardiovaskulär vorerkrankte Patienten, wie z. B. Personen mit KHK können regelhafte Extrembelastungen daher ungünstig sein, dies zeigen z. B. auch alte Daten der Karola-Studie (19). Die wissenschaftliche Herausforderung für die Zukunft besteht u. a. darin, Serummarker zu identifizieren, die diesbezüglich eine individualisierte Trainingssteuerung ermöglichen. Weiterhin unterstreichen diese Befunde das Konzept, ein individualisiertes „Rezept" für Bewegung auszustellen. Ein Beispiel findet sich z. B. unter folgendem Link: „UKL Rezept für Bewegung" https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/kardiologie/Freigegebene-%20Dokumente/Rezept%20f%C3%BCr%20Bewegung.pdf

Ernährung: Hinweise für negative Effekte von Süßstoff

Aktuelle Empfehlung der World Health Organization warnen vor dem Konsum von Süßstoff aufgrund von reproduzierten Hinweisen auf ein erhöhtes Risiko für Übergewicht, Diabetes Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen und Gesamtsterblichkeit. Für Sacharin wird ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs berichtet. Quelle: https://www.who.int/news/item/15-05-2023-who-advises-not-to-use-non-sugar-sweeteners-for-weight-control-in-newly-released-guideline.

Mechanistisch zeigt eine aktuelle Studie von Wittkowski et al., dass der Süßstoff Erythiritol mit Arteriosklerose assoziiert ist (20). Die Arbeitsgruppe hat bei 1.157 Patienten Metabolomanalysen durchgeführt um Faktoren zu identifizieren, welche mit Arteriosklerose assoziiert sein können. Für die Arbeitsgruppe unerwarteterweise zeigten die Analysen eine erhöhte Assoziation von Polyol-Süßstoffen mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Diese initiale Beurteilung wurde an einer US-amerikanischen Kohorte (n = 2.149) und einer europäischen Kohorte (n = 833) validiert. In weiterführenden mechanistischen Studien konnten die Wissenschaftler zeigen, dass Erythiritol die Plättchenreaktivität in vitro und die Thromboseformation in vivo steigert.

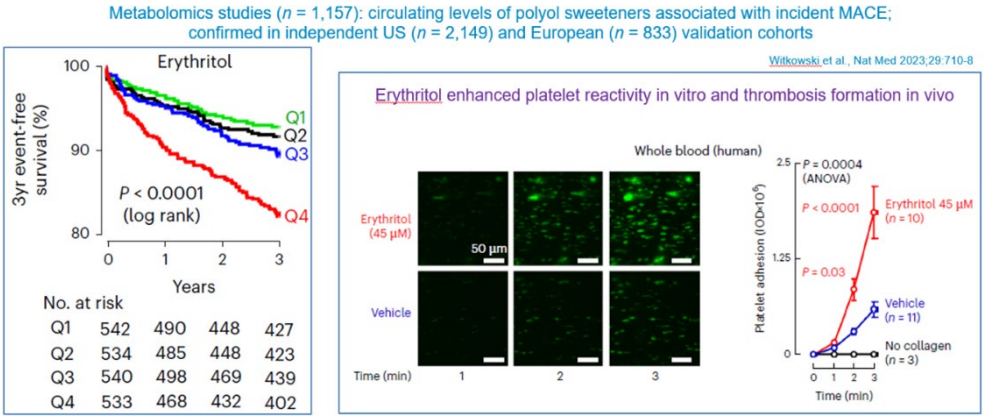


Abb. 7: Erythritol – Süßstoffe mit Atherosklerose assoziiert. Quelle: Witkowski et al., Nat Med 2023;29:710-8. (20)

Kommentar: Die Verwendung von Süßstoffen sollte nicht empfohlen werden.

Unterschätzt: Hoher Salzgehalt in Brause-Tabletten

Eine hohe Aufnahme von Kochsalz (NaCl) erhöht den Blutdruck. Eine Analyse von Kunz et al. weist auf ein wenig bekanntes aber praktisch wichtiges Problem hin: Brausetabletten können große Mengen NaCl enthalten (21). Daher kann insbesondere eine langfristige Einnahme z. B. von Vitaminen oder Magnesium in Form von Braustabletten die NaCl-Aufnahme massiv erhöhen.

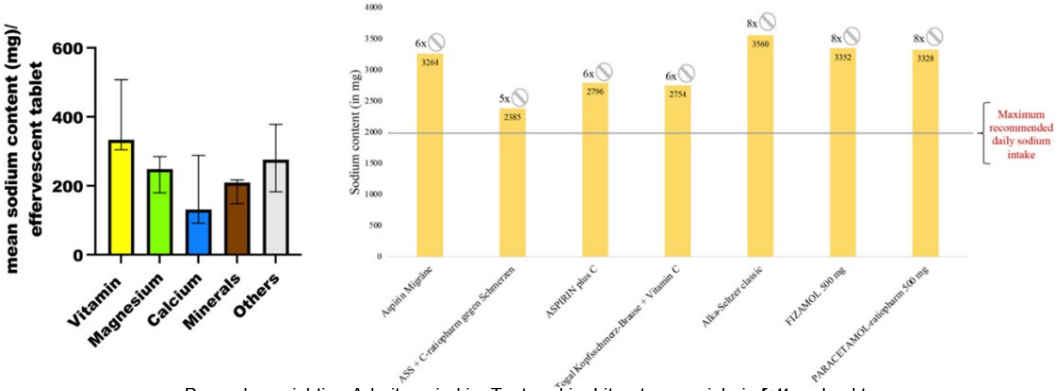


Abb. 8: Hoher Salzgehalt (NaCl) in frei verkäuflichen Brause-Tabletten Quelle: Kunz M et al. BMJ Open 2023;13:e076302. doi:10.1136/bmjopen-2023-076302. (21)

12.2.4 Neue Leitlinien zum Management kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit Typ II Diabetes

Unter der Federführung von Prof. N. Marx aus Aachen sind die neuen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes Typ II erschienen **(22)**. Wesentliche Neuerungen betreffen die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos. Bei allen Patienten mit Diabetes soll das Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen und Endorganschäden evaluiert werden. Für die Einschätzung der Nierenfunktion ist die Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtationsrate (eGFR) nicht ausreichend. Es ist zusätzlich sinnvoll die Albuminurie zu untersuchen (Albumin-Kreatin-Ratio im Spontanurin, UACR). Nur durch die Kombination aus glomerulärer Filtration und Albuminurie kann die Nierenfunktion vollständig beurteilt werden. Die Einteilung erfolgt nach KGIGO, diese Stadien korrelieren direkt mit kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulärer Sterblichkeit. Die Rationale für diese Empfehlung liegt in den evidenzbasierten prognostisch wirksamen neuen Therapiemöglichkeiten von Patienten mit Typ II Diabetes und chronischer Nierenerkrankung mit SGLT2-Inhibitoren und/oder dem nicht-steroidalen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist Finerenon.

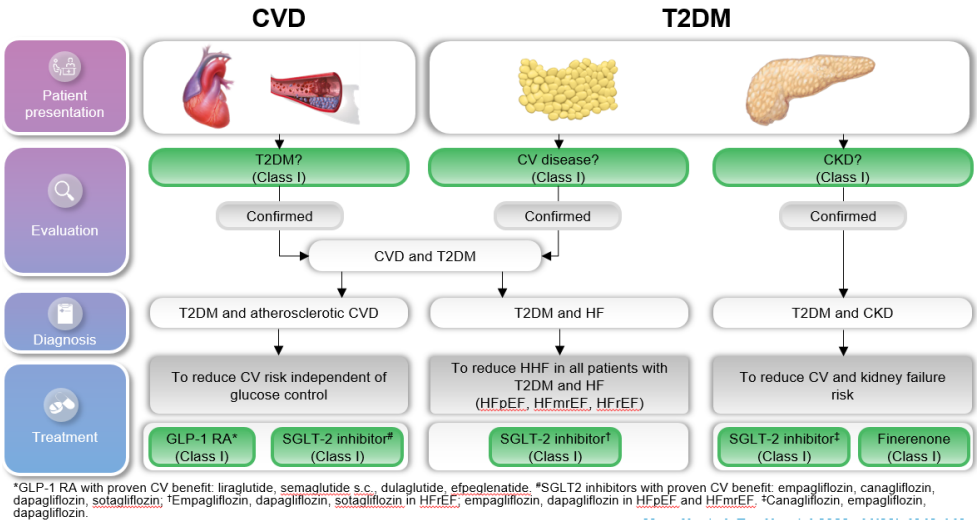
KDIGO staging by GFR and UACR

eGFR stage (mL/min/1.73 m²)	Albuminuria stage: A1 <3 mg/mmol (<30 mg/g)	A1 3–30 mg/mmol (30–300 mg/g)	A1 >30 mg/mmol (>300 mg/g)
G1 (≥90)			
G2 (60–89)			
G3a (45–59)			
G3b (30–44)			
G4 (15–29)			
G5 (<15)			

Adjusted relative risk of CV mortality for general population

eGFR (mL/min/1.73m²)	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ≥300
>105	0.9	1.3	2.3	2.1
90–105	Ref	1.5	1.7	3.7
75–90	1.0	1.3	1.6	3.7
60–75	1.1	1.4	2.0	4.1
45–60	1.5	2.2	2.8	4.3
30–45	2.2	2.7	3.4	5.2
15–30	14	7.9	4.8	8.1

Abb. 9: 2023 ESC Guidelines - Management of CVD in patients with T2DM: Stadien und Risiko bei Niereninsuffizienz. Marx N, et al. Eur Heart J 2023; 44(39):4043-140. **(22)**



*GLP-1 RA with proven CV benefit: liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide. #SGLT2 inhibitors with proven CV benefit: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin; †Empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin in HFrEF; empagliflozin, dapagliflozin in HFpEF and HFmrEF. ‡Canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin.

Abb. 10: 2023 ESC Guidelines -Management of CVD in patients with T2DM Clinical approach and key recommendations. Quelle: Eur Heart J 2023; 44:2544-2556 und Marx N, et al. Eur Heart J 2023; 44(39):4043-140. **(22)**

Für Patienten mit Typ II Diabetes ohne bekannte arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen oder Endorganschäden stellen die ESC-Leitlinien einen neuen Risikoscore für das 10-Jahres-Risiko vor: den Score 2-Diabetes (23). Dieses Instrument integriert zum einen die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Rauchen, Blutdruck, Cholesterin) und zum anderen spezifische diabetesbezogene Parameter wie das Alter bei der Diagnosestellung, HbA1c und eGFR. Der Score 2 -Diabetes ermöglicht die Einteilung von Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen in Kategorien mit geringem, moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenzrate von nicht entdecktem Diabetes bei kardiologischen Patienten empfehlen die neuen Leitlinien ein systematisches Screening auf Diabetes bei allen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

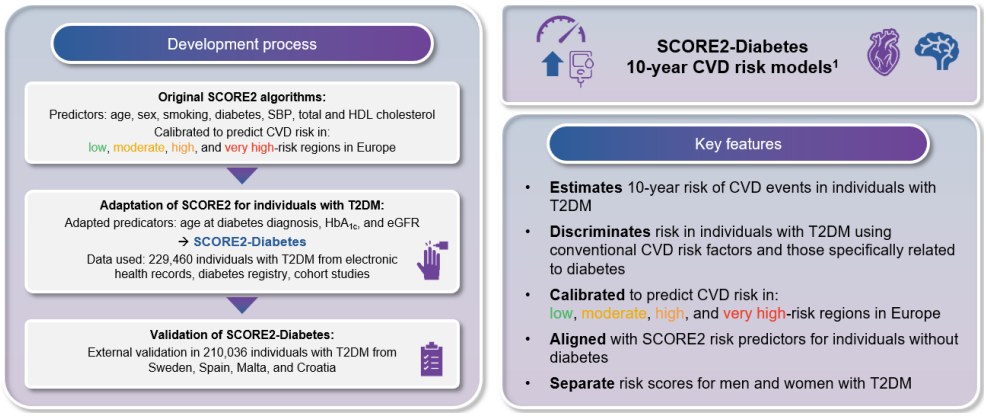


Abb. 11: SCORE2-Diabetes Quelle: SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. Eur Heart J 2023; 44:2544-2556 und Marx N, et al. Eur Heart J 2023; 44(39):4043-140. **(22)**

Auf dem Boden der überzeugenden Datenlage (vergleiche bitte die CardioUpdate-Kapitel der letzten Jahre) empfiehlt die ESC-Leitlinie für Personen mit Diabetes und arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen eine Behandlung mit GLP-I-Rezeptorantagonisten und/oder SGLT-II-Inhibitoren mit einer Klasse Ia- Empfehlung, da für diese Substanzklassen sowohl eine Verbesserung der Glukosekontrolle als auch eine Reduktion von Sterblichkeit, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienzendpunkten dokumentiert ist. Hierbei liegen innerhalb dieser Substanzklassen für einzelne Substanzen unterschiedliche Studiendaten vor. In der Gruppe der SGLT-II-Inhibitoren sind positive kardiovaskuläre Effekte für Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin und Sotagliflozin dokumentiert. Mit Abstand die beste Datenlage, insbesondere diesbezüglich Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter Pumpfunktion liegt dabei für das Empagliflozin und Dapgliflozin vor. In der Familie der GLP-I-Rezeptorantagonisten gibt es kardiovaskuläre Vorteile für Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid. Positive Endpunktdaten für Patienten mit Adipositas ohne Diabetes liegen bislang nur für Semaglutid vor (siehe bitte unten).

Die Leitlinien empfehlen eine systematische Untersuchung bezüglich Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz bei allen Patienten mit Diabetes. Mit einer

Klasse-IA-Empfehlung wird unabhängig von der linksventrikulären Auswurffraktion ein SGLT-II-Inhibitor empfohlen. Die positive Evidenz liegt für die Substanzen Empagliflozin und Dapagliflozin vor. Auch hier wird eine Klasse-IA-Empfehlung ausgesprochen. Bei Patienten Typ II Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz wird eine neue Klasse-IA-Empfehlung für den nichtsteroidalen MRA-Antagonisten Finerenon ausgesprochen. Abschließend betonen die neuen Leitlinien den Wert einer interdisziplinären, patientenzentrierten und personalisierten Betreuung.

Kommentar: Die neuen ESC-Leitlinien stellen eine umfassende Darstellung der aktuellen Evidenzlage für Patienten mit Typ II Diabetes und kardiovaskulären Problemen dar. Diese Patientengruppe machen bis zu 40 % aller kardiologischen Patienten aus. Praxisrelevante neue Empfehlungen sind u. a. die klare Empfehlung, glukosesenkende Medikamente ohne nachgewiesenen kardiovaskulären Nutzen (z. B. Metformin, DPP4-Hemmer oder Insulin) auf Substanzen mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen (SGLT-II-Inhibitoren, GLP-I-Rezeptorantagonisten) umzusetzen. Ein zweiter praxisrelevanter Punkt ist die vollständige Diagnose der Nierenfunktion über die Albuminurie zusätzlich zur eGFR und der Einsatz der im Hinblick auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion prognostisch wirksamen neuen Therapieoptionen (Empagliflozin oder Dapagliflozin, Finerenon).

12.2.5 CKM-Syndrom: Schnittmenge aus Adipositas, Typ II Diabetes und Niereninsuffizienz

Die American Heart Association (AHA) hat in einem Positionspapier vorgeschlagen, die häufige und prognostisch wichtige Schnittmenge aus Diabetes, Niereninsuffizienz und Adipositas als CKM-Syndrom zu bezeichnen und in 4 Stadien einzuteilen (24,25). Diese Bezeichnung soll der steigenden Prävalenzrate dieses Gesundheitsproblems, seiner prognostischen Bedeutung und der zugrundeliegenden Pathophysiologie Rechnung tragen. Laut AHA sind 29 % der Todesfälle in den USA auf CKM zurückzuführen, entsprechend ca. 1 Mill. Todesfälle. Pathophysiologisch spielen neben den bekannten Interaktionen des metabolischen und kardiorenalen Syndroms Mediatoren des abdominellen Fettgewebes (Adipokine) eine Rolle, welche zu den Teufelskreisen aus Inflammation, oxidativem Stress, Insulinresistenz und vaskulärer Dysfunktion beitragen.

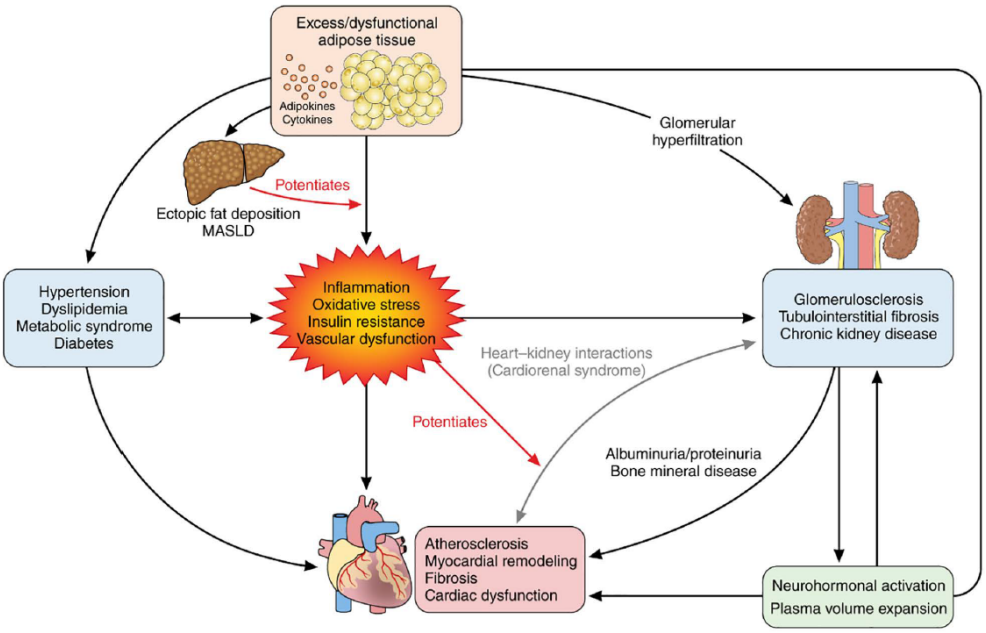


Abb. 12: Conceptual diagram for CKM syndrome. Quelle Ndumele et al., Circ 2023;148:1636–64. (25)

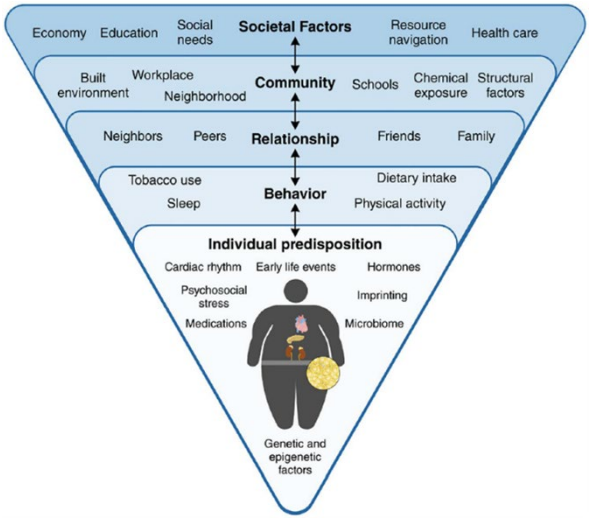


Abb. 13: Socioecological framework for CKM syndrome. Quelle Ndumele et al., Circ 2023;148:1636–64. (25)

Die AHA unterscheidet 4 Stadien des CKM-Syndroms.

Im Stadium 0 liegen keine Risikofaktoren vor. Laut AHA ist es sinnvoll, alle 3-5 Jahre Blutdruck, Triglyceride, HDL-Cholesterin und Blutzucker zu kontrollieren sowie jährlich Bauchumfang und Body-Mass-Index zu bestimmen.

Im Stadium I des CKM-Syndroms liegt eine viszerale Adipositas vor. Es bestehen Stoffwechsel- und Risikofaktoren wie erhöhte Triglyceride, Hypertonie oder Typ II Diabetes oder eine chronische Niereninsuffizienz. Neben der Kontrolle der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren werden bei Typ II Diabetes SGLT-II-Inhibitoren und GLP-I-Agonisten empfohlen.

CKM health stages	Definition
Stage 0: No CKM health risk factors	Individuals without overweight/obesity, metabolic risk factors (hypertension, hypertriglyceridemia, MetS, diabetes), CKD, or subclinical/clinical CVD
Stage 1: Excess and/or dysfunctional Adiposity	Individuals with overweight/obesity, abdominal obesity, or dysfunctional adipose tissue, without the presence of other metabolic risk factors or CKD BMI ≥25 kg/m2 (or ≥23 kg/m2 if Asian ancestry) Waist circumference ≥88/102 cm in women/ men and/or Fasting blood glucose ≥100–124 mg/dL or HbA1c between 5.7% and 6.4%*
Stage 2: Metabolic risk factors and CKD	Individuals with metabolic risk factors (hypertriglyceridemia (≥135 mg/dL), hypertension, MetS†, diabetes) or CKD
Stage 3: Subclinical CVD in CKM	Subclinical ASCVD or subclinical HF among individuals with excess/dysfunctional adiposity, other metabolic risk factors, or CKD Subclinical ASCVD to be principally diagnosed by coronary artery calcification (subclinical atherosclerosis by coronary catheterization/CT angiography also meets criteria) Subclinical HF diagnosed by elevated cardiac biomarkers (NT-proBNP ≥125 pg/mL, highsensitivity troponin T ≥14 ng/L for women and ≥22 ng/L for men, high-sensitivity troponin I ≥10 ng/L for women and ≥12 ng/L for men) or by echocardiographic parameters, with combination indicating highest HF risk. Risk equivalents of subclinical CVD Very high-risk CKD (G4 or G5 CKD or very high risk per KDIGO classification) High predicted 10-y CVD risk
Stage 4: Clinical CVD in CKM	Clinical CVD (coronary heart disease, heart failure, stroke, peripheral artery disease, AFib) among individuals with excess/dysfunctional adiposity, other metabolic risk factors, or CKD Stage 4a: no kidney failure; Stage 4b: kidney failure present

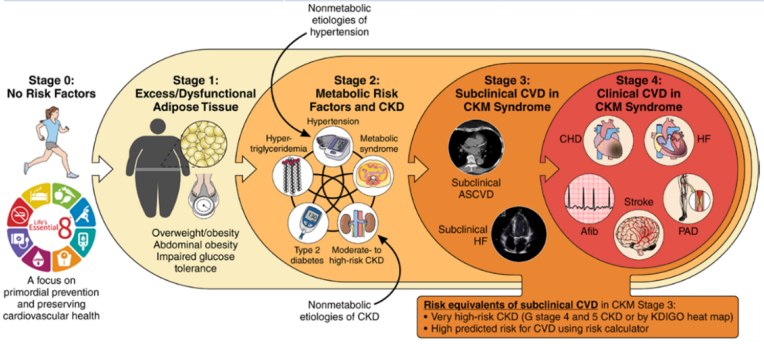


Abb. 14: Definitions and Stages of CKM syndrome. Quelle Ndumele et al., Circ 2023;148:1606–35 und Ndumele et al., Circ 2023;148:1636–64. (25)

Kommentar: Der Vorschlag der AHA zum „CKM-Syndrom“ kann dazu beitragen, die neuen Therapieoptionen an der klinisch relevanten Schnittstelle zwischen Adipositas und Typ II Diabetes und Nierenerkrankungen in den Fokus zu rücken. Die Zukunft muss jedoch zeigen, welchen praktischen Mehrwert diese komplexe neue Nomenklatur für die Patientenversorgung darstellt.

12.2.6 Änderung zur Nomenklatur für Fettlebererkrankungen

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) hat eine Überarbeitung der Nomenklatur für Fettlebererkrankungen veröffentlicht (26,27). Die neue Einteilung ist auf den folgenden zwei Abbildungen dargestellt. Aus Sicht der kardiovaskulären Prävention ist insbesondere die Definition der „metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung“, MASLD, relevant. Die fünf möglichen Kriterien haben eine sehr hohe Prävalenzrate. Daher trifft für viele kardiologische Patienten die Diagnose MASLD zu.

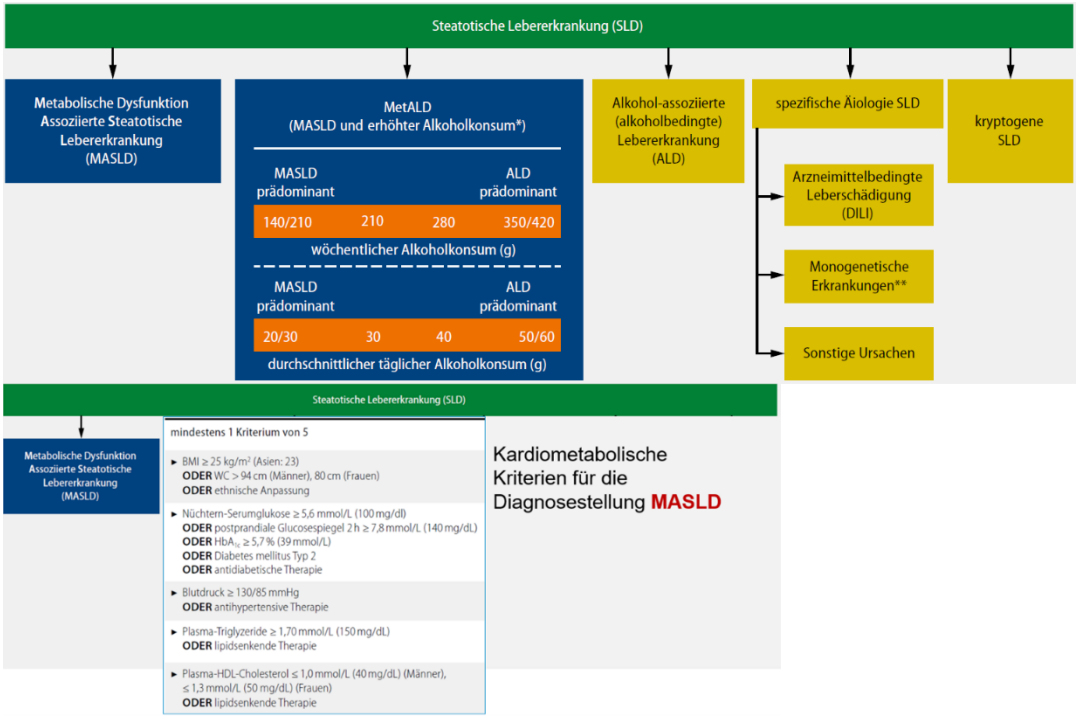


Abb. 15: Änderungen zur Nomenklatur für Fettlebererkrankungen Quelle Rinella et al. J Hepatol 2023 Jun 20:S0168-8278(23)00418-X. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003 und Berg & Messer. Gastro-News 2023;10(5):21-22. (26)

Kommentar: Die Fettlebererkrankung ist sowohl Folge als auch Ursache von kardiometabolischen Pathologien. Die neue Nomenklatur unterstreicht das Grundkonzept der modernen kardiovaskulären Prävention, welches die Interaktion zwischen den Organsystemen berücksichtigt und systemische Risikofaktoren über die klassischen Komponenten Cholesterin, Blutdruck und Zigarettenrauchen hinaus betont.

12.3 Nutrient Stimulated Hormone Based Therapies (NuSHs)

Eine Vielzahl von Studien und kürzlich zugelassenen Medikamenten beschäftigen sich mit pharmakologischen Interventionen im Bereich der *Nutrient Stimulated Hormone Based Therapies* (**NuSHs**). Aus kardiologischer Sicht kommt dieser Entwicklung eine hohe Relevanz zu. Dies ist nicht nur durch die hohe Komorbidität von kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas und Typ II Diabetes bedingt, sondern beruht insbesondere auf den Befunden zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Das prominenteste pharmakologische Target ist das Inkretinhormon GLP-I, welches in erster Linie von zwei Zelltypen hergestellt und sezerniert wird. Dies sind zum einen die neuroendokrinen L-Zellen des distalen Dünndarms und zum anderen Neuronen im ZNS. Der Rezeptor für GLP-I wird im Gehirn, der Lunge, im Herzen, im Pankreas, der Niere, dem Gastrointestinaltrakt und Muskeln, jedoch nicht der Leber exprimiert (28). Die primäre Funktion von GLP-I ist die Regulation von Sättigung und Hungergefühl. GLP-I wird als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme sezerniert

und aktiviert Gehirnregulationen, welche für die Regulation des Appetits wichtig sind. GLP-I stimuliert die glukoseabhängige Insulinsekretion des Pankreas und senkt den Glukagonspiegel (29,30). GLP-I verzögert Magenentleerung und Magensaftsekretion und verbessert die Insulinsensitivität. Darüber hinaus weisen experimentelle Studien auf eine Rolle von GLP-I in verschiedenen Zelltypen hin, die ihm Rahmen der Endotheldysfunktion und Atherogenese eine Rolle spielen, in diesen präklinischen Studien werden mögliche antiarteriosklerotische Effekte von GLP-I berichtet (31,32). Darüber hinaus werden eine Vielzahl von GLP-I-Effekten in unterschiedlichen Organsystemen berichtet, deren klinische Bedeutung noch nicht abschließend interpretiert werden kann. Auf dem Boden von zahlreichen randomisierten Studien ist bekannt, das GLP-I Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Typ II Diabetes das HbA1c reduzieren, das Körpergewicht verringern und zu einer positiven Beeinflussung des Blutdrucks führen. Eine große Metaanalyse von Studien mit GLP-1 Rezeptoragonisten bei Diabetes Typ II an 60.000 Patienten berichtet eine Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten (MACE) um relative 14 %, die Reduktion der Sterblichkeit um 12 %, der Krankenhausaufnahmen für Herzinsuffizienz um 11 % und von renalen Endpunkten um 21 % (33). Dabei ist das Risiko für schwere Hypoglykämien nicht erhöht.

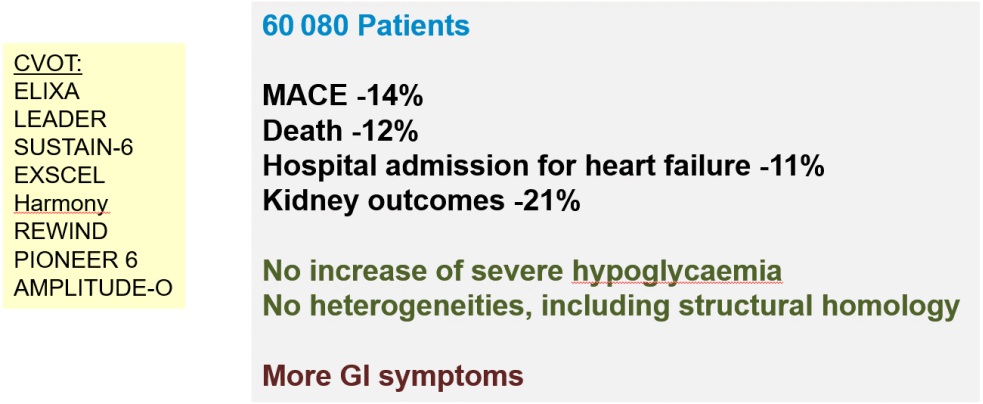


Abb. 16: GLP1-RA for Diabetes mell. Typ II - Meta-Analysis. Quelle: Sattar et al., Lancet Diab Endocrinol 2021;10:653-62. (33)

12.3.1 Nebenwirkungen von GLP-I Rezeptoragonisten

Auf dem Boden des oben beschriebenen Wirkmechanismus können GLP-I Rezeptoragonisten gastrointestinale Beschwerden verursachen. Leichte gastrointestinale Beschwerden werden von bis zu 40 % der Studienpatienten berichtet (34). Diese werden in der Mehrheit der Fälle als mild wahrgenommen und sind transient. In den klinischen Studien ist die Zahl der Personen, die das Studienmedikament endgültig beenden, auf Placebo-Niveau. Es ist wichtig, Patienten über die gastrointestinalen Beschwerden zu informieren, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und die Dosierung im Verlauf hochzutitrieren. Die Beschwerden werden durch eine Verringerung des Volumens der Nahrung, der Nahrungsaufnahme und des Fettgehaltes gebessert, diese Verhaltensänderungen tragen zu der erwünschten Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und der Gewichtsreduktion bei.

In Diskussion ist die Frage, ob das Risiko medullärer Schilddrüsenkarzinome, einer natürlich sehr seltenen Entität, unter GLP-I Rezeptoragonisten erhöht ist.

Dies wird in einem speziellen Register untersucht (35,36). Weiterhin unter klinischer Beobachtung ist die Cholelithiasis, welche jedoch mit dem Gewichtsverlust per se assoziiert sein kann und auch die seltene Erhöhung von Lipase, Amylase und Pankreatitis erklären könnte. Weiterhin in Diskussion ist eine Verschlechterung der diabetischen Retinopathie, dieser Zusammenhang ist noch nicht abschließend geklärt. Weiterhin wird eine geringgradige Erhöhung der Herzfrequenz um etwa 3 Schläge pro Minute berichtet. Eine Erhöhung der Herzfrequenz kann auch bei den dualen oder Tripleagonisten eine Rolle spielen. Aus meiner Sicht ist noch offen, ob die Erhöhung der Herzfrequenz möglicherweise bei Patienten mit hochgradiger systolischer Herzinsuffizienz klinisch relevant sein könnte.

Die aktuellen Studien zu den GLP-I Agonisten beschäftigen sich mit ihrer Wirksamkeit bei Adipositas - unabhängig von der dokumentierten Wirkung bei Patienten mit Typ II Diabetes. Für Semaglutid wurde in der Dosierung von 2,4 mg s. c. 1x/Woche (Dosierung in den Diabetes-Studien 1 mg/Woche) eine Gewichtsreduktion von etwa 17 % z. B. in der Stepp-IV-Studie dokumentiert (37). Über diese Daten habe ich in den vergangenen CardioUpdates ausführlich berichtet.

12.3.2 Semaglutid bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (STEP-HFpEF)

In 2023 wurden zwei wichtige Studien zu Patienten mit Adipositas und Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (STEP-HFpEF) sowie mit Adipositas und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ohne Diabetes (SELECT-Studie) publiziert.

In der STEP-HFpEF-Studie wurden 529 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion und einem BMI über 30 eingeschlossen (38). Diabetes war keine Voraussetzung für den Studieneinschluss. 56 % der Teilnehmer waren Frauen. Die LVEF war im Mittel 57 %. Die Randomisierung erfolgte 1:1 zu Semaglutid 2,4 mg s.c. 1x/Woche im Vergleich zu Placebo. Die Beobachtungsdauer betrug 52 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der Lebensqualität gemessen durch den KCCQ-CSS-Fragebogen und das Körpergewicht. Unter Semaglutid zeigte sich Verbesserung des KCCQ-CSS-Scores um 7,8 Punkte und eine Reduktion des Körpergewichtes um 10,7 % im Vergleich zu der Placebogruppe. Die Therapie war insgesamt gut verträglich. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Semaglutid-Gruppe seltener als unter Placebo auf. Zeitgleich zur Publikation der Studienergebnisse im New England Journal of Medicine wurde eine Analyse in der Zeitschrift Nature Medicine veröffentlicht die zeigt, dass die Verbesserung von Symptomen und Belastbarkeit bei den HFpEF-Patienten unter GLP-I Rezeptoragonist-Behandlung mit der Gewichtsreduktion korreliert (39). Die Studie kann insgesamt nicht beantworten, welche der verschiedenen diskutierten GLP-I Rezeptoragonisteneffekte für den positiven Effekt verantwortlich ist, die Gewichtsreduktion scheint jedoch auf jeden Fall einen mindestens wesentlichen Anteil an den positiven Effekten zu haben.

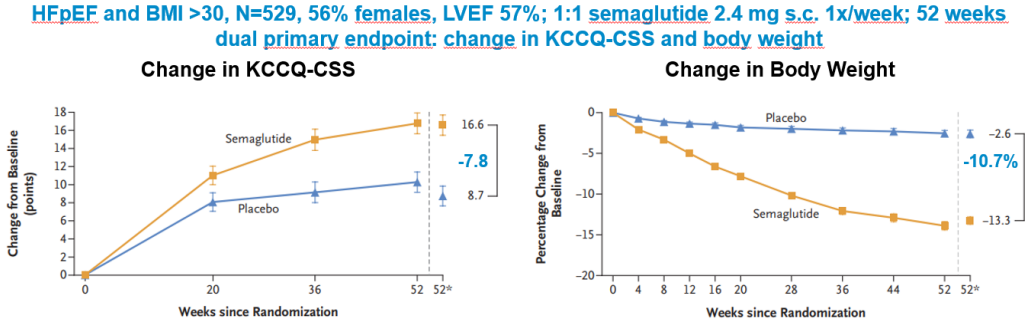


Abb. 17: STEP-HFpEF: Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. Quelle Kosiborod et al, NEJM 2023, 389(12):1069-84.

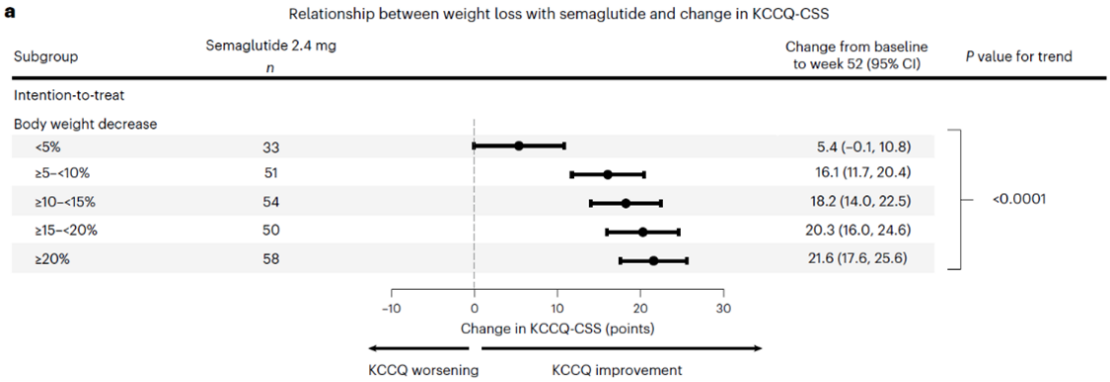


Abb. 18: Verbesserung von Symptomen und Belastbarkeit bei HFpEF unter GLP1-RA Behandlung korreliert mit Gewichtsreduktion Quelle: Borlaug et al., Nat Med 2023; 29(9):2358-65. (39)

12.3.3 Semaglutid bei Patienten mit Adipositas und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ohne Diabetes mellitus (SELECT-Studie)

Quelle: https://herzmedizin.de/fuer-aerzte-und-fachpersonal/kardiologie-inter-disziplinaer/praevention/semaglutid-glp-1-rezeptor-agonisten-adipositas.html

Auf dem AHA Kongress wurden die Ergebnisse der SELECT Studie an 17.500 Patienten mit kadiovaskulären Vorerkrankungen und Adipositas ohne Diabetes vorgestellt. Der GLP1-Rezeptor Agonist (GLPR1A) Semaglutide reduzierte den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall um 20 % (absolute Risikoreduktion 1,5 %, NNT 67). Mit Applaus wurde bei der Kongress-Vorstellung auch die numerische Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 19 % (absolute Reduktion 0,9 %) bedacht. Die Studie identifiziert erstmals Adipositas als einen behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktor und eröffnet damit eine neue Domäne für die Kardiologie.

Unter Leitung von Michael Lincoff, Cleveland Clinic, wurden in der SELECT Studie 17.604 Patienten in 41 Ländern mit bekannter Vorgeschichte eines Myokardinfarktes, Schlaganfalls oder einer pAVK und einem BMI > 27 kg/m2 zu einer Behandlung mit Semaglutid 2,4 g s.c. 1x pro Woche oder Placebo randomisiert **(40)**. Der mittlere BMI bei Einschluss war 33,3 kg/m2, 70 % der Patienten hatten einen BMI > 30 kg/m2. Mittleres Alter beim Einschluss war 61,6 Jahre, 72 % waren Männer, 12,5 % Afroamerikaner. Die Patienten waren gut behandelt, 88 % erhielten Statine, das LDL-C bei Studienbeginn war um

88 mg/dl, der systolische Blutdruck ca. 130 mmHg, HbA1c 5,8 %. Die mittlere Dauer der Behandlung war knapp drei Jahre (34,2 Monate).

In der Semaglutid-Gruppe war der primäre Endpunkt, die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzininfarkt und Schlaganfall um 20 % reduziert (absolute Risikoreduktion 1,5 %, NNT 67). Die Ereignis-Kurven gehen von Anfang an und kontinuierlich auseinander. Es zeigte sich keine Heterogenität in den prä-definierten Subgruppen Alter, Geschlecht, BMI und HbA1c. In der Gruppe der prä-definierten sekundären Endpunkte erreichte die Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit mit 15 % nicht die statistische Signifikanz ($p = 0.065$), daher wurden alle weiteren sekundären Endpunkte nicht statistisch getestet. Dennoch wurde bei der Präsentation in Philadelphia am 11.11.2023 die numerische Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 19 % (absolute Reduktion 0,9 %) mit spontanem Applaus bedacht. Es zeigten sich auch numerisch weniger Revaskularisationen und Nieren-Endpunkte.

Die Gewichtsreduktion betrug im Mittel 9,4 % (unter Placebo 0,9 %). Die Gewichtsreduktion war von signifikanten metabolischen Verbesserungen begleitet: Der Blutdruck wurde um 3,8 mmHg in der Semaglutid-Gruppe reduziert. Weiterhin zeigten sich eine signifikante Absenkung des hsCRP um 39,1 %, des LDL-C um 5,3 % und der Triglyceride um 18,3 %.

Nebenwirkungen: Semaglutid wurde insgesamt sehr gut vertragen. Zu den bekannten Wirkungen von GLP1RA gehören gastrointestinale Beschwerden. Die Studienmedikation wurde initial eintitriert. Schwere Formen von GI Beschwerden waren in beiden Gruppen ähnlich häufig. In der Gruppe mit Gewichtsreduktion finden sich erwartungsgemäß etwas mehr Gallensteine. Wichtig ist, dass in dieser großen Studie keine Häufung von Depressionen, Neoplasien oder anderer negativer Effekte beobachtet wurde.

Limitationen: Entsprechend der Einschluss-Kriterien kann die Studie nicht beantworten, ob Semaglutid auch bei Personen mit Adipositas ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindert. Frauen sind unterrepräsentiert. Ebenso sind spezifische Ethnien oder z. B. auch Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz nur in kleinerer Zahl in der Studienpopulation vertreten.

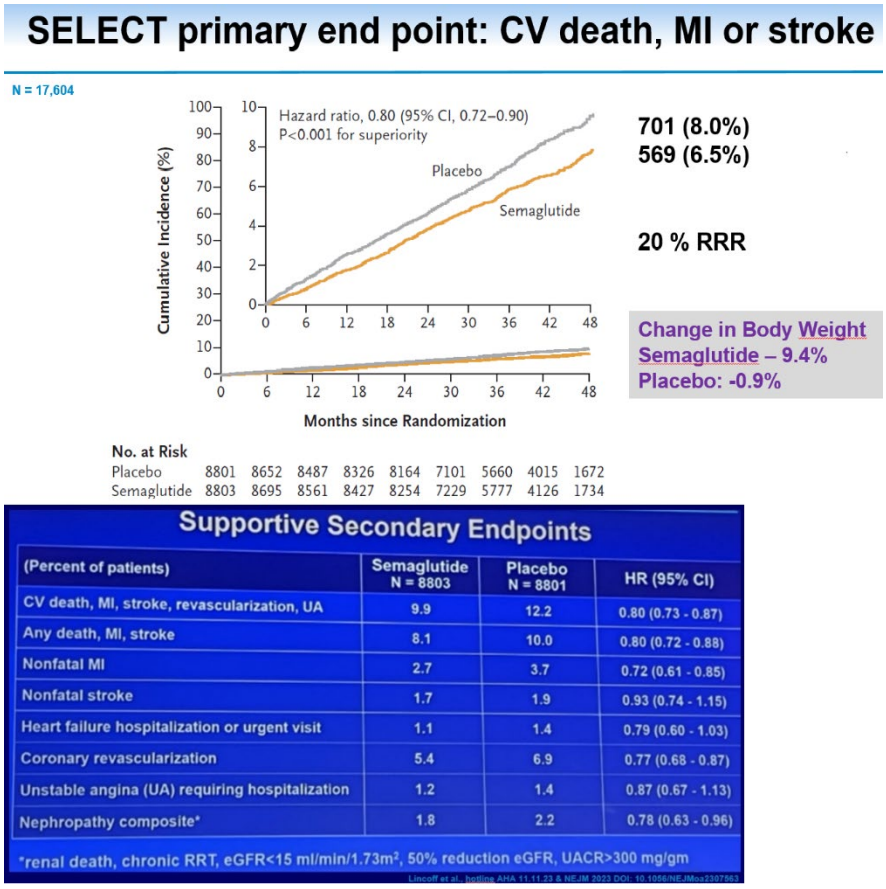


Abb. 19: SELECT end points. Quelle: Lincoff et al., NEJM 2023;389(24):2221-32 und hotline AHA 11.11.23. **(40)**

Kommentar: SELECT identifiziert erstmals Adipositas als einen behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktor und eröffnet damit eine neue Domäne für die Kardiologie. Die Reduktion von Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall durch Semaglutid wurde zusätzlich zu einer guten Leitlinien-gerechten Therapie beobachtet. Der Befund war in allen Subgruppen konsistent. Insbesondere ist interessant, dass Patienten in der niedrigen BMI-Gruppe von 27-30 kg/m2 mindestens ebenso stark, numerisch evtl. sogar besser, profitiert haben.

Das Studien-Design kann nicht die Frage beantworten, ob zusätzlich zu der Gewichtsreduktion und den deutlichen positiven assoziierten kardiometabolischen Veränderungen auch mögliche direkte Effekte der GLP1RA eine Rolle spielen, die z. B. in Zellkultur oder Tier-Studien beschrieben wurden.

Für die nächsten Monate wird der Zugang zu dem Medikament, welches zugelassen aber nicht erstattungsfähig ist, ein dominierendes Thema werden. Die Solidargesellschaft wird begründen müssen, ob eine Lebens-verlängernde Therapie noch länger einer Patienten-Gruppe vorenthalten werden kann. Die beiden weit verbreiteten Vorurteile, Personen mit Adipositas seien an ihrem stigmatisierenden Phänotyp selber “schuld” oder die Adipositas sei “einfach” durch Änderung des Lebensstils zu beseitigen, sind wissenschaftlich schon lange überholt.

Es ist zu betonen, dass die Daten der SELECT Studie bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit nicht ohne weitere Studien auf die neuen dualen oder dreifach-Inkretin-Wirkstoffe übertragen werden können. Perspektivisch ist jedoch für die

Zukunft zu erwarten, dass Inkretin-Wirkstoffe zu dem Armentarium in der Kardiologie gehören werden.

12.3.4 Weitere NuSHs in klinischer Entwicklung

Der duale Agonist Tirzepatid greift neben dem Glucagon-like-Peptid das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) an. Das Wirkprinzip wird als „dualer Agonist“ oder „Twinketin“ bezeichnet. In der Surmount-I-Studie wurden 2.539 Patienten mit einem BMI über 30 zu drei verschiedenen Dosierungen Tirzepatid oder Placebo randomisiert und für 72 Wochen beobachtet. Es zeigte sich ausgehend von einem mittleren Gewicht von 104,8 kg eine Gewichtsreduktion von bis zu 22,5 % (41). Tirzepatid ist für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes zugelassen. Im November 2023 votierte der Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelbehörde EMA für eine Erweiterung der Indikation von Tirzepatid zur Gewichtskontrolle, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung, bei adipösen Erwachsenen.

Der 3-fache Hormonrezeptoragonist Retatrutide ist neben GLP-I und GEP-I auch ein Agonist am Glucagonrezeptor. In einer Phase-II-Studie zeigten sich Gewichtsreduktionen bis zu 24 % (42). Eine weitere Substanz in klinischer Entwicklung ist das Maridebart Cafraglutide, hierbei handelt es sich um einen dualen GLP-I-Rezeptoragonist und GEP-Rezeptorantagonisten.

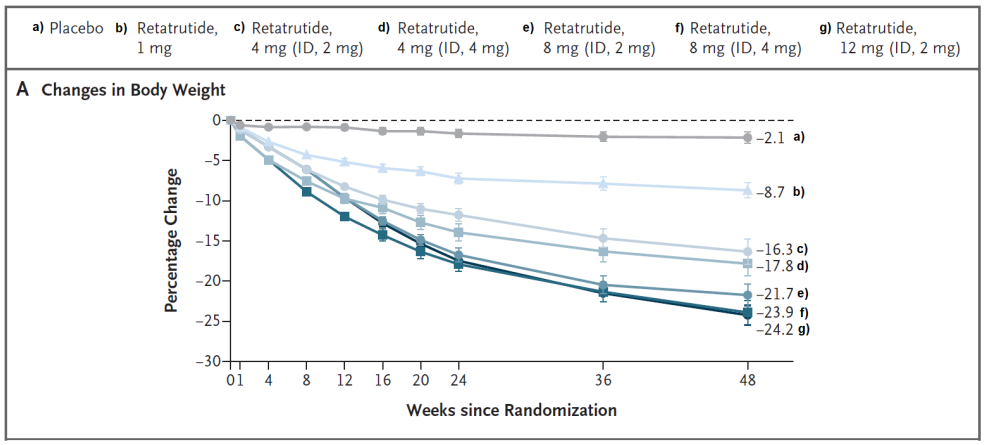


Abb. 20: Retatrutide Phase-II Obesity Trial: Triple–Hormone-Receptor agonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and glucagon receptors. Quelle Jastreboff et al., NEJM 2023; 389(6):514-26. (42)

12.4 Lipide

12.4.1 Endpunkt-Studie mit Bempedoinsäure: CLEAR-OUTCOME-Studie

In die CLEAR-OUTCOME-Studie wurden 13.970 Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und Statinintoleranz eingeschlossen **(43)**. Alle Patienten und die behandelnden Ärzte wurden ausführlich instruiert und haben unterschrieben, dass Ihnen die Einnahme eines Statins oder eines Statins in mittlerer Dosierung aufgrund von reproduzierbaren unerwünschten Beschwerden nicht möglich war. Die Patienten wurden zu Bempedoinsäure 180 mg im Vergleich zu Placebo randomisiert, die mittlere Beobachtungszeit waren 40,6 Monate. Im Mittel betrug der Unterschied des LDL-Cholesterins zwischen der Bempedoingruppe und der Placebogruppe 15,9 %. Die folgende Abbildung zeigt den primären Endpunkt des 4-Punkte-MACE sowie 3-Punkt-MACE-Endpoint. Die Ereigniskurven in der Kaplan-Meier-Analyse gehen kontinuierlich über die Beobachtungszeit auseinander. In der Tabelle sind die Ereignisreduktionen für die Komponenten der primären Endpunkte dargestellt. Darüber hinaus zeigte sich erwartungsgemäß eine Reduktion des hochsensitiven CRPs um ca. ¼. Die Studienmedikation war gut verträglich, insbesondere zeigte sich keine Dysbalance in Bezug auf muskuläre Beschwerden im Vergleich zu Placebo. Erwartungsgemäß kam es zu etwas häufigeren Ereignissen von Gicht (3,1 versus 2,1 %). Hier handelt es sich um einen pharmakologischen Mechanismus durch Inhibition des OAT2-Transporters im Nierentubulus. Dies führt zu einer geringgradigen Erhöhung der Harnsäure, welche bei Pausieren der Bempedoinsäure vollständig reversibel ist. Das Neuauftreten eines Diabetes, was bei Patienten mit Prä-Diabetes unter Statinmedikation mit einem relativem Risiko 10 % vergesellschaftet ist, trat unter Bempedoinsäure mit 16,1 % nicht häufiger auf als unter Placebo (17,1 %).

Der klinische Effekt der LDL-Senkung mit Bempedoinsäure, welcher in der CLEAR-OUTCOME-Studie beobachtet wurde, entspricht exakt der Ereignis-reduktion pro LDL-Senkung, die durch Statine, Ezetimib oder PCSK-9-Hemmern beobachtet wird.

Lipidtherapie ist eine Langzeittherapie. Daher ist die Betrachtung des Effektes der Studienmedikation auf rezidivierende Ereignisse aus Patientensicht relevant. Auf dem ESC-Kongress 2023 wurden daher die Effekte in der CLEAR-OUTCOME-Studie auf das 2. Drittel und 4. kardiovaskuläre Ereignis berichtet. Hier zeigte sich eine konsistente Ereignisreduktion mit einer ….-Ratio von 0,8, P = 0,0001.

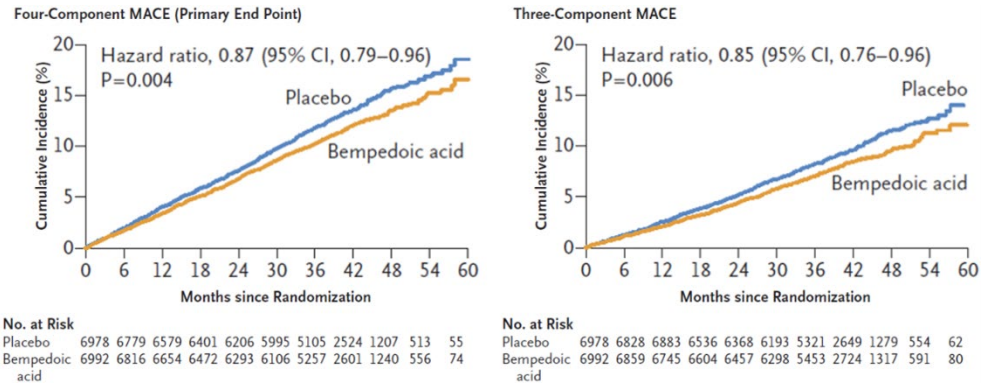


Abb. 21: Bempedoic Acid: Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. Quelle: Nissen et al. NEJM 2023; 388(15):1353-64. **(43)**

	Bempedoic acid (N=6992)	Placebo (N=6978)	Bempedoic acid vs Placebo	
	Time to Event Outcomes (n), %		HR (95% CI)	*P*-value
3-component MACE	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76-0.96)	0.006
Fatal and non-fatal MI	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66-0.91)	0.002
Coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72-0.92)	0.001
Fatal and non-fatal stroke	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67-1.07)	0.16
Death from CV causes	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88-1.24)	NA
All-cause mortality	434 (6.2)	420 (6.0)	1.03 (0.90-1.18)	NA

Abb. 22: CLEAR Outcomes: **Key Secondary Efficacy Outcomes** Quelle: Nissen et al. NEJM 2023; 388(15):1353-64. **(43)**

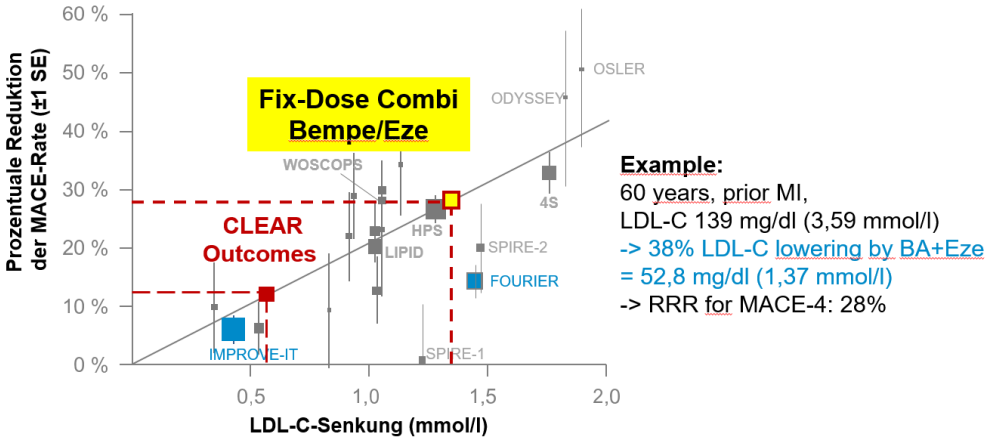


Abb. 23: Extrapolation der CLEAR Outcomes Ergebnisse Bempedoinsäure vs. Bempedoinsäure + Ezetimib. Quellen; Baigent C et al. Lancet 2005; 366: 1267-78; Waters DD et al. Circ Res 2017; 120(10): 1537-9; Ballantyne CM et al. EJPC 2019 DOI: 10.1177/2047487319864671; Nissen et al. NEJM 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2215024.

Kommentar: Mit der Bempedoinsäure steht eine evidenzbasierte dritte orale Therapiemöglichkeit zur LDL-Senkung zur Verfügung. Es ist sinnvoll, Bempedoinsäure als feste Kombination zusammen mit Ezetimib einzusetzen, um die synergistische LDL-C-Senkung zu nutzen. Aus der exakten Übereinstimmung der in CLEAR-OUTCOME beobachteten Risikoreduktion mit der aus der LDL-Senkung auf dem Boden der Statin-, Ezetimib- und PCSK-9 Studien erwarteten LDL-Senkung kann auf die zusätzliche Risikoreduktion der Bempedoinsäure-Ezetimib-Kombinationstablette geschlossen werden. In der Kombination aus Statin, Ezetimib und Bempedoinsäure kann bei der großen Mehrheit der Patienten eine LDL-Senkung von über 50 % bis über 70 % durch eine orale Therapiestrategie erreicht werden. Das aktuelle Konzept ist es, analog zu der Strategie bei Diabetes oder Hypertonus eine frühe Kombinationstherapie zu verwenden und durch Kombinationstabletten die Zahl der Tabletten pro Tag möglichst gering zu halten. Gemäß der neuen Empfehlung des GbA sollte die orale Therapie einschließlich Bempedoinsäure ausgereizt werden, bevor PCSK-9-Hemmer zum Einsatz kommen.

12.4.2 Cholesterin bei Frauen

Die Europäische Atherosklerose Gesellschaft (EAS) hat ein sehr lesenswertes Konsensuspapier über die Besonderheiten des Cholesterinstoffwechsels bei Frauen veröffentlicht (44). Die wichtigen Punkte hieraus sind, dass in der Allgemeinbevölkerung LDL und Gesamtcholesterin bei Männern 10 Jahre früher ansteigen als bei Frauen. Der Anstieg bei Frauen nach der Menopause ist jedoch höher als bei Männern und fällt insbesondere in der 5., 6. und 7. Lebensdekade weniger stark ab als bei Männern. Damit ist insgesamt die Lebenszeitbelastung durch Cholesterin bei Frauen höher als bei Männern.

Zweitens weist das Positionspapier auf die besondere Risikogruppe der jungen Frauen mit familiärer Hypercholesterinämie hin. Diese Konstellation ist mit einer Prävalenzrate von 1:250 nicht selten. Aufgrund von Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeiten besteht die Gefahr einer Unterversorgung und erhöhten Cholesterinexpositionen in dieser Patientengruppe. Drittens kommt es bei Frauen nach der Menopause zu einem Anstieg des Lipoprotein(a), deshalb ist es sinnvoll, nach der Menopause sowohl das LDL-Cholesterin als auch das Lipoprotein(a) bei Frauen erneut zu bestimmen um eine optimale Prävention zu implementieren.

Kommentar: Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigsten Todesursachen bei Frauen dar. Nach wie vor ist Diagnostik, Prävention und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen im Vergleich zur Versorgung von Männern schlechter. Das Bewusstsein für die höhere Lebenszeitbelastung durch Cholesterin bei Frauen ist noch unzureichend kommuniziert.

12.4.3 Neue Entwicklungen zu PCSK-9-Hemmern

Über die aktuellen Entwicklungen der RNA-Medikamente zur PCSK-9-Hemmung habe ich in den letzten Jahren berichtet. Zu der PCSK-9-siRNA Inclisiran ist die ORION-III-Studie veröffentlich worden, welche die Langzeit-LDL-senkende Wirksamkeit und Sicherheit demonstriert (45). Inclisiran wird zum Zeitpunkt 0 und nach 3 Monaten und dann nachfolgend alle 6 Monate, d. h. 2x im Jahr subkutan injiziert. Die offene Beobachtungsstudie ORION-III zeigt eine mittlere LDL-Senkung von 44,2 % zusätzlich zu allen oralen Therapiestrategien. Es gab abgesehen von Reaktionen an der Einstichstelle (berichtet in 14 %), welche nicht zu einer erhöhten Abbruchrate der Therapie führten, kein Hinweis für ein Sicherheitssignal. Die kardiovaskuläre Endpunktstudie ORION-IV ist vollständig rekrutiert, die Beobachtungszeit läuft.

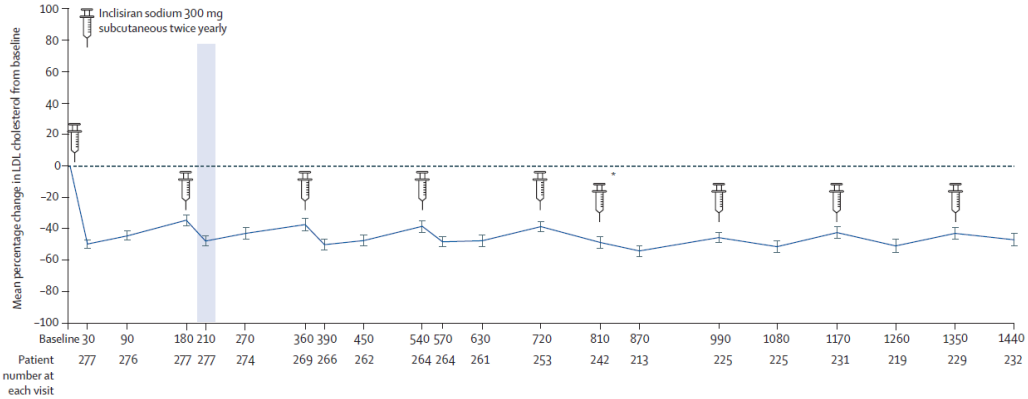


Abb. 24: ORION 3: Long-term efficacy and safety of PCSK9 siRNA inclisiran. Quelle: Ray et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2023;11:109–19. (45)

Aufgrund der Attraktivität von PCSK-9 als Therapieziel befinden sich eine ganze Reihe von Substanzen in der klinischen Entwicklung (46). Hierzu gehört u. a. ein Fusionsprotein zur PCSK-9-Hemmung mit einer monatlichen Injektion sowie ein makrozyklisches Peptid, welches oral eingenommen wird. Konzeptionell Neuland sind die ersten Daten zu einer PCSK-9-Gentherapie.

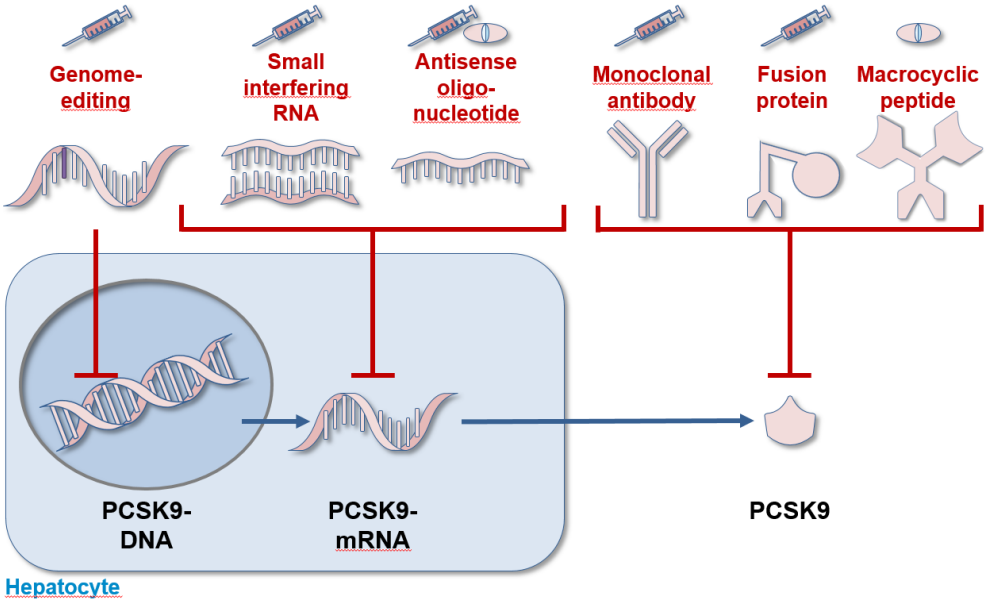


Abb. 25: Strategien zur Hemmung von PCSK9. Quelle: Laufs, Blüher, Isermann, EHJ 2023;44(40):4281-83. (46)

12.4.4 LIBerate-HeFH Studie mit dem PCSK9-Inhibitor der 3. Generation Lerodalcibep

Quelle: https://herzmedizin.de/fuer-aerzte-und-fachpersonal/kardiologie-interdisziplinaer/praevention/esc-kongress-2023-dyslipidaemie-lerodalcibep-liberate-hefh.html

Lerodalcibep ist ein Fusionsprotein, zusammengesetzt aus einem Protein, welches PCSK9 bindet (Adnektin), und humanem Serumalbumin. Die Bindung des Adnektins an Serumalbumin erhöht die Löslichkeit und Halbwertszeit von Lerodalcibep, sodass ein geringes Injektionsvolumen und eine nur monatliche subkutane Applikation nötig ist, um eine anhaltende LDL-C-Senkung zu erzielen. Lerodalcibep verhindert die Interaktion von PCSK9 mit dem LDL-Rezeptor – ähnlich zu den monoklonalen PCSK9-Antikörpern. Dies erhöht die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors und senkt damit die LDL-C-Konzentration. In der Phase-III-Studie „LIBerate HeFH“ wurden 478 Patienten mit HeFH 2:1 zu Lerododalcibep oder Placebo randomisiert (47). Das Studienmedikament wurde monatlich (1,2 ml, 300mg) für 24 Wochen appliziert. Das mittlere Alter der Studien-teilnehmer betrug 53 Jahre. Es wurden mehr Frauen als Männer eingeschlossen, 88 % der Teilnehmer erhielten Statine, 50 % Ezetimib. Das LDL-C bei Studieneinschluss betrug 3,9 mmol/l. Im Vergleich zu Placebo wurde das LDL-C unter Lerodalcibep nach 24 Wochen um 59 % gesenkt. Freies PCSK9 fiel um 94 %. Bezüglich der sekundären Endpunkte Apolipoprotein B

und Lipoprotein(a) konnte eine Senkung um 46 % bzw. 24 % im Vergleich zu Placebo erzielt werden, vergleichbar mit anderen PCSK9-Inhibitoren. Reaktionen an der Injektionsstelle waren häufiger in der Verum-Gruppe (10 % vs. 1,3 %), wurden jedoch insgesamt als mild eingestuft. Es gab keine Unterschiede in der Anzahl schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen und kein relevantes Sicherheitssignal.

Kommentar: Für die meisten praktizierenden Ärzte sind nicht mehr Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit von PSCK9-Inhibitoren limitierend für eine Verordnung, sondern der Zugang zu diesen Medikamenten. Lerodalcibep weist potentielle Vorteile im Applikationsintervall und einem geringeren Injektionsvolumen auf. Unter der Annahme, dass analog zu den PCSK9-Antikörpern auch Inclisiran und Lerodalcibep kardiovaskuläre Ereignisse verhindern, würden mittelfristig neue Überlegungen zur differenzierten Anwendung eines bestimmten PCSK9-Inhibitors relevant werden, die neben der LDL-senkenden Potenz, der Applikation (Injektionsvolumen und -intervall) insbesondere auch Kostenaspekte betreffen könnten.

12.4.5 Heart-I-Studie mit Verve-101: Gen-Therapie für Hypercholesterinämie?

Quelle: https://herzmedizin.de/fuer-aerzte-und-fachpersonal/kardiologie-interdisziplinaer/praevention/aha-kongress-2023-heart-1-verve-101-gentherapie-hypercholesterinaemie.html

Der medizinische Direktor der Firma Verve Therapeutics, Andrew M. Bellinger, stellte auf dem AHA Kongress in Philadelphia am 12.11.2023 die Heart-I-Studie mit dem Wirkstoff Verve-101 vor (48). Verve-101 war bereits erfolgreich in Macaca-Affen getestet worden. Verve-101 verändert die DNA. Es handelt sich um eine Gen-Editing-Technologie, welche CRISPR-Cas9-System nutzt. Mit Hilfe der CRISPR/Cas-Methode (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR-assoziiertes Protein) können einzelne Basen der DNA spezifisch modifiziert werden. Verve-101 besteht aus einer kurzen synthetischen Führungs-RNA (guide RNA, gRNA), welche an eine spezifische Stelle der PCSK9 DNA bindet. Die gRNA wird in Lipid-Nanopartikel verpackt in einer einmaligen Infusion appliziert. Die Lipid-Nanopartikel werden präferentiell von Hepatozyten aufgenommen. Durch die Bindung entsteht ein DNA–gRNA-Komplex. Dieser rekrutiert die Nuclease Cas9. Dieses Enzym induziert eine chemische Modifikation im PCSK9-Gen durch Entfernung einer Aminogruppe aus einem einzelnen spezifischen Adenin Nukleotid der DNA. Hierdurch wird Adenosin zu Inosin modifiziert. Durch diesen gezielt induzierten punktuellen „Fehler“ kommt es nach einer DNA-Reparatur oder Replikation zur Installation von Guanin. Hierdurch wird aus einer A–T Paarung ein G–C, d. h. eine einzelne Base der DNA wird modifiziert. Es entstehen dabei kein Doppelstrangbruch oder andere Veränderungen der DNA. Dies ist von potentieller Bedeutung, da theoretisch vorstellbar ist, dass Veränderungen dieser Art durch eine weitere CRISPR-Cas Intervention reversibel sein könnten. Die durch Verve-101 veränderte Base sitzt vor einer Spleißstelle. Die Punkt-Modifikation verhindert das physiologische Spleißen und führt zum Verbleiben eines Introns in der PCSK9 mRNA, welches normalerweise herausgeschnitten wird. Durch die fehlende Entfernung des Introns wird die PCSK9 mRNA dysfunktional und kann nicht mehr für ein PCSK9 Eiweiß kodieren, d. h. die PCSK9 Konzentrationen sinken. Die gRNA wird in Lipid-Nanopartikel verpackt in einer einmaligen

Infusion appliziert. Die Lipid-Nanopartikel werden präferentiell von Hepatozyten aufgenommen (49).

Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) sind häufig (Prävalenzrate ~1:250) und durch eine vorzeitige und komplikative Atherosklerose gekennzeichnet. Auf dem AHA Kongress wurden die 6-Monats Ergebnisse von 10 Patienten dieser Phase-I-Studie („first in man“) mit schwerer heFH mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Manifestationen berichtet (48). Es wurden vier Dosierungen zw. 0,1 mg/kg bis 0,6 mg/kg getestet. Das Ausgangs LDL-C war im Mittel 193 mg/dL. Die beiden niedrigen Verve-101 Dosierungen waren bzgl. PCSK9 und LDL-C nicht sehr effektiv. Die einmalige Infusion von 0,45 und 0,6 mg/kg führten zu Reduktionen von PCSK9 im Serum um 47 % bis 84 %. Da etwa 85 % des PCSK9 in der Leber produziert wird, konnte mit der 0,6 mg/kg Dosis eine weitgehende Hemmung der hepatischen Produktion erreicht werden. Die 0,45 mg/kg Dosierung führte zu einer Senkung der LDL-C Serumkonzentration von 39 % bis 48 %. Der Patient mit der 0,6 mg/kg Dosis zeigte eine 55 % LDL-C Reduktion. Die LDL-C Senkung blieb nach der einmaligen Applikation über die Beobachtungsdauer von 180 Tagen stabil.

Sicherheit: Aktuell liegt die größte Herausforderung in der Sicherstellung der Sicherheit der PCSK Gentherapie. Bellinger berichtete unter anderem, dass Sequenzierungsstudien in kultivierten Hepatozyten und in Tieren keinen Hinweis auf sog. off-target Effekte gezeigt hätten. Bei vier Patienten der Studie kam es zu einer infusions-assoziierten Reaktion. Drei Patienten hatten eine Infektion der oberen Atemwege/COVID-19. Der Patient mit der 0,6 mg/kg Dosis zeigte einen transienten Anstieg der Transaminasen. Ein Patient erlitt einen tödlichen Herzstillstand etwa 5 Wochen nach der Infusion der niedrigen 0,3 mg/kg-Dosis. Ein zweiter Patient (0,45 mg/kg-Dosis) erlitt einen Myokardinfarkt und eine nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie am Tag nach der Infusion. Bei diesem Patienten bestand retrospektiv offenbar eine instabile Angina pectoris bereits vor der Infusion. Der Herzstillstand und die nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie wurden als nicht mit der Behandlung zusammenhängend angesehen, während der Herzinfarkt „möglicherweise aufgrund der Nähe zur Dosierung mit der Behandlung zusammenhängen könnte“, berichtete Bellinger. Das Phase-I-Studienprogramm läuft in Absprache mit den regulatorischen Behörden weiter. Das Ziel ist die Durchführung einer randomisierten Phase-II-Studie.

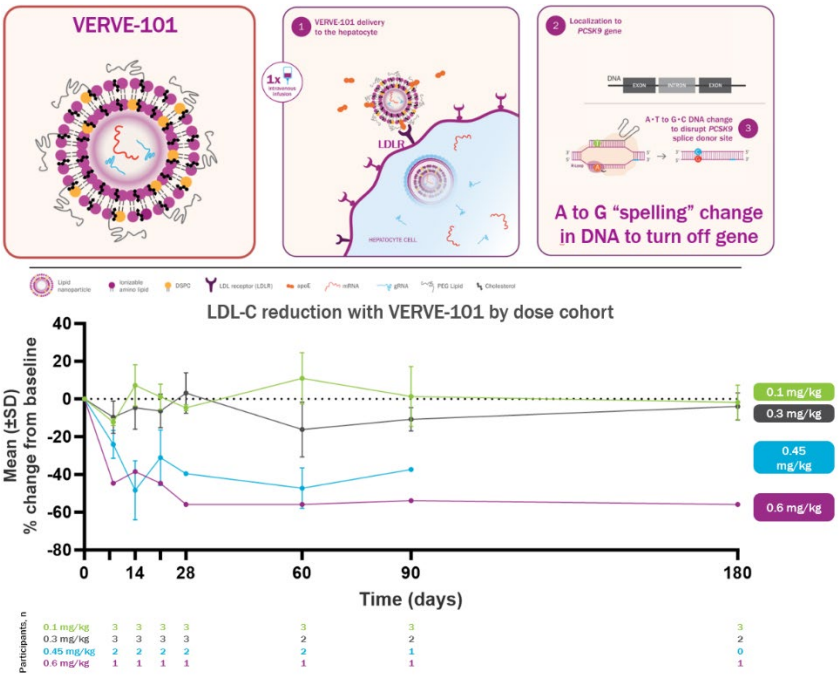


Abb. 26: VERVE-101: CRISPR base editing medicine designed to inactivate hepatic *PCSK9* and lower LDL-C with a single DNA base pair change Quelle: Bellinger AM. Safety and pharmacodynamic effects of VERVE-101, an investigational DNA base editing medicine designed to durably inactivate the PCSK9 gene and lower LDL cholesterol - interim results of the phase 1b heart-1 trial. Presented at: AHA 2023. November 12, 2023. Philadelphia, PA. (48)

Kommentar: Die Daten können konzeptionell als Sensation betrachtet werden. Bisher behandeln wir kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Vision der Gentherapie dagegen ist eine Heilung der Hypercholesterinämie. Eine einmalige Infusion wäre danach theoretisch ausreichend um das kardiovaskuläre Risiko lebenslang dramatisch zu senken. Das Wirkprinzip der punktuellen Basen-Modifikation ist sehr elegant. Rein theoretisch ist sogar eine Umkehr durch eine zweite Genmodifikation vorstellbar. Langfristig und prinzipiell wäre die Herstellung des Wirkstoffes aus Sicht der Materialkosten nicht teuer.

Allerdings ist der Weg zu einer Zulassung steil. Die alles entscheidende Frage ist die der Sicherheit. Hier müssen die Anforderungen vor dem Hintergrund der Prävalenzrate und der bereits zur Verfügung stehenden Therapien und des langen Krankheitsverlaufes der Hypercholesterinämie sehr viel strenger sein als z. B. bei anderen sehr seltenen oder rapide verlaufenden Erkrankungen. Es handelt sich um ein grundlegend neues Wirkprinzip, für das noch keine erprobte Strategie zum sicheren Ausschluss von unerwünschten Effekten und keine regulatorische Erfahrung bestehen. Ein möglicher Nachteil ist der Transport in Lipid-Nanopartikeln, theoretisch könnte ein Verfahren zu einer noch spezifischeren Aufnahme in die Leberzellen, z. B. analog dem GalNac-Prinzip der siRNA Wirkstoffe, Vorteile bieten. Durch Änderung des molekularen Transportweges und / oder eine Begleittherapie könnten theoretisch die berichteten Begleit-Effekte der Transfusion (Inflammation, Leberwerterhöhung) adressiert werden.

Die Studiendaten sind ein Meilenstein, da das Prinzip der Genmodifikation über die Indikation Hypercholesterinämie hinaus von potentiell grundlegender

Bedeutung ist. Es sind viele weitere Schritte geplant und unbedingt erforderlich, um die Sicherheit der Therapie zu beweisen. Im Hinblick auf das beeindruckende Tempo der biomedizinischen Entwicklungen werden wir in den nächsten Jahren viel zu diesem Thema zu diskutieren haben.

12.4.6 Neue Medikamente zur Senkung von Lipoprotein (a) in klinischer Entwicklung

Lipoprotein (a) - kurz Lp(a) - erhält aktuell große Aufmerksamkeit. Die Besonderheiten dieses Lipidwertes im Blut liegen in dem Vorhersagewert für Herzinfarkte und Aortenstenose, der nur minimalen Beeinflussbarkeit durch Lebensstil oder orale Medikamente, der Möglichkeit zum Familien-Screening sowie den konzeptionell neuen Ansätzen zur Therapie in klinischer Entwicklung (50,51,52,53).

Es besteht daher großer Bedarf für Wirkstoffe, die Lp(a) wirksam, anhaltend und spezifisch senken. Über das Indikationsgebiet der Lp(a) Senkung hinaus sind die im folgenden vorgestellten Wirkstoffe zur Lp(a) Senkung, die sich aktuell in der klinischen Prüfung befinden, aufgrund ihrer konzeptionell neuartigen Wirkmechanismen interessant.

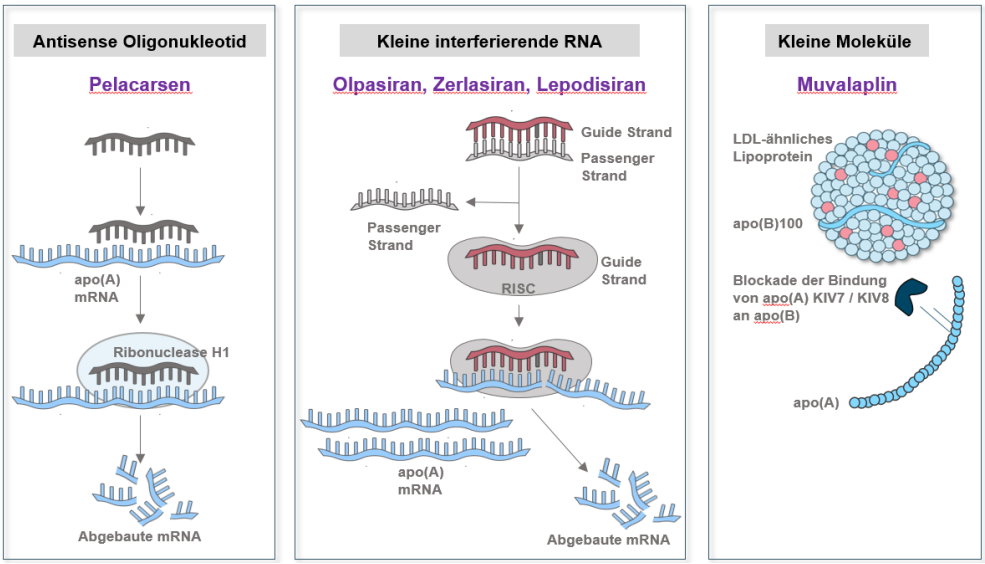


Abb. 27: Neue pharmakologische Strategien zur Senkung von Lipoprotein (a). Links: Antisense Oligonukleotide (ASO) wie *Pelacarsen* binden spezifisch an körpereigenen mRNA in der Leberzelle. Dies induziert den Abbau der körpereigenen RNA durch die Ribonuklease H1. Mitte: Kleine interferierende RNA (small interferring RNA, siRNA) wie *Olpasiran, Zerlasiran* und *Lepodisiran* induzieren die Formation eines Enzymkomplex (RISC), der spezifisch körpereigene RNA bindet und abbaut. Da ein Komplex eine Vielzahl von mRNA abbauen kann ergibt sich im Vergleich zu den ASO eine längere Halbwertszeit der Wirkung, manche siRNA Medikamente werden z. B. nur alle 6 Monate subkutan injiziert. Rechts: Einen ganz anderen Wirkmechanismus weist das oral verfügbare kleine Molekül *Muvalaplin* aus. Es bindet an die Kringle-Repeats KIV_7 / KIV_8 des apo(A). Hierdurch wird die Bindung von apo(A) an das $apo(B)_{100}$ verhindert und damit die Synthese des Lp(a) gehemmt. *Abbildung modifiziert nach* Annika Reuser, Ulrich Laufs. Zeitschrift herzmedizin 2023; 5-23. Quelle und Copyright: U. Laufs.

Lp(a) ASO: Ein Antisense-Oligonukleotid (ASO) ist eine kurze synthetisch hergestellte Einzelstrang-Nukleinsäure mit einer Länge von typischerweise 15 bis 30 Nukleotiden, welche komplementär zu einer Ziel-mRNA ist. ASO binden spezifisch eine einzelne Ziel-mRNA. Diese Bindung führt zum enzymatischen Abbau der apo(A) mRNA durch die Ribonuklease H1. ASO und siRNA Wirkstoffe sind hochspezifisch, die Probleme der klassischen Protein-Pharmakologie wir Spezifität, Interaktionen, hepatische oder renale Eliminierung spielen keine Rolle.

Die Daten der Phase-II-Studien für das ASO-Medikament Pelacarsen zeigen eine Senkung der Lp(a)-Konzentration um über 80 % durch subkutane Injektion von 20 mg wöchentlich bei guter Verträglichkeit und Sicherheit. Aktuell wird die große randomisierte Endpunktstudie HORIZON durchgeführt, deren Ergebnisse für das Jahr 2025 erwartet werden und wichtige Aufschlüsse zu Lp(a) als Risikomarker und der klinischen Bedeutung einer selektiven Lp(a) Senkung liefern werden.

Lp(a) siRNA: Eine small-interfering RNA (siRNA) ist eine doppelsträngige RNA, welche aus einem Leitstrang und einem dazu komplementären Strang aufgebaut ist. Der Leitstrang ist komplementär zu der mRNA des Ziel-Proteins aufgebaut, also im Falle der Lp(a) siRNA komplementär zu der mRNA des apo(A). Im Zytoplasma bindet der Leitstrang an verschiedene Proteine und initiiert die Formierung eines RNA-induced silencing complex (RISC). Dieser Komplex bindet spezifisch die Ziel-mRNA, spaltet sie und induziert somit deren Abbau. Der RISC bleibt im Anschluss bestehen und kann weitere Ziel-mRNAs binden und so deren enzymatischen Abbau einleiten, daher müssen siRNA i.d.R. im Vergleich zu den ASO seltener appliziert werden.

Für die siRNA Olpasiran konnte in Phase-II-Studien bei subkutaner Injektion alle 12 bzw. 24 Wochen eine Reduktion der Lp(a)-Konzentration um 90 % bei ebenfalls guter Verträglichkeit und Sicherheit beobachtet werden. Die OCEAN(a)-Studie Endpunktstudie untersucht die Wirkung von Olpasiran auf klinische Endpunkte und hat bereits die Rekrutierung abgeschlossen. Weitere Lp(a)-gerichtete siRNA, Zerlasiran (SLN360; NCT05537571) und Lepodisiran (LY3819469; NCT04914546), zeigen maximale Lp(a) Senkungen von über 90 % und befinden sich in früheren Stadien der klinischen Prüfung.

Lp(a) Synthese Hemmer

Während die besprochenen RNA-Wirkstoffe zur Lp(a) Senkung subkutan injiziert werden, ist der Lp(a) Synthesehemmer Muvalaplin oral verfügbar. Es handelt sich um ein sog. *small molecule*, welches die Bindung des apo(A) an das $apo(B)_{100}$ des Lipoproteins verhindert, indem es an die Kringle-Repeats KIV_7 und KIV_8 des apo(A) bindet und damit die Synthese des Lp(a) unterbindet. In einer frühen Phase-I-Studie ergaben sich keine Bedenken hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit. Um die Verträglichkeit sowie den Effekt auf die Lp(a)-Konzentration weiter zu untersuchen, sind Studien über einen längeren Zeitraum und mit einer größeren Kohorte notwendig.

Kommentar: Entscheidend sind natürlich die Studienergebnisse zu Sicherheit, Verträglichkeit und Wirkung der Lp(a)-Senkung auf klinische Endpunkte. Darüber hinaus wird die spezifische Senkung des Lp(a) durch die neuen Pharmaka in den kommenden Jahren wichtige Informationen über Lp(a) als Risikofaktor ergeben. Bisher leiten sich Empfehlungen aus den

epidemiologischen Assoziationen ab. Erst durch die Auswertung der Studienergebnisse zu Effekten einer Lp(a) Senkung auf klinische Ereignisse können Grenzwerte und Therapieziele belastbar definiert werden. Wir werden besser verstehen, welcher Anteil der Pathogenität der Lp(a) Partikel möglicherweise nicht durch ihren Cholesterin-Gehalt vermittelt wird und für welche klinischen Endpunkte dies eine Rolle spielen kann. Es wird zum Beispiel Informationen zu der offenen Frage geben, ob Lp(a) neben der Atherosklerose auch ein Risikofaktor für thrombotische Ereignisse darstellt. Nicht zuletzt wird sich zeigen, wie sich das Prinzip der RNA-Wirkstoffe bewährt und ob diese das Potential besitzen die Strategien in der kardiovaskulären Pharmakotherapie zu verändern.

Kostenlose Quellen zu aktuellen Aspekten der Lipid-Therapie

Die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat ein multimediales Fortbildungskonzept erarbeitet, welches web-basiert frei zugänglich unter https://www.dach-praevention.eu/fortbildung-lipidologie/ zur Verfügung steht. Das Projekt wurde von D•A•CH finanziert. Jedes Modul ist multimedial aufbereitet: pro Thema stehen ein Übersichtsartikel, ein Kurzvortrag (Video) und ein Foliensatz zur Verfügung. Die Folien können unter Copyright-Angabe frei genutzt werden. Die Materialien basieren auf der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz und konsentieren Experten-Empfehlungen. Das modulare Konzept ermöglicht für die Zukunft eine kontinuierliche Erweiterung und Überarbeitung, wenn neue Evidenz verfügbar wird. Alle Übersichtsartikel haben das unabhängige Peer-Review-Verfahren der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) durchlaufen und wurden in der DMW veröffentlicht.

12.5 Literatur

1. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewczik M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP, investigators O. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018;**391**(10115):31-40.

2. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Nowbar AN, Simader FA, Davies JR, O'Kane PD, Haworth P, Routledge H, Kotecha T, Gamma R, Clesham G, Williams R, Din J, Nijjer SS, Curzen N, Ruparelia N, Sinha M, Dungu JN, Ganesananthan S, Khamis R, Mughal L, Kinnaird T, Petraco R, Spratt JC, Sen S, Sehmi J, Collier DJ, Sohaib A, Keeble TR, Cole GD, Howard JP, Francis DP, Shun-Shin MJ, Al-Lamee RK, Investigators O-. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. N Engl J Med 2023;**389**(25):2319-2330.

3. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF, Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012;**367**(11):991-1001.

4. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. N Engl J Med 2017;**376**(19):1824-1834.

5. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todt T, Venetsanos D, James SK, Karegren A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, i FRSI. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. N Engl J Med 2017;**376**(19):1813-1823.

6. Eftekhari A, Holck EN, Westra J, Olsen NT, Bruun NH, Jensen LO, Engstrom T, Christiansen EH. Instantaneous wave free ratio vs. fractional flow reserve and 5-year mortality: iFR SWEDEHEART and DEFINE FLAIR. Eur Heart J 2023;**44**(41):4376-4384.

7. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Coronary revascularization guided by instantaneous wave-free ratio compared with fractional flow reserve: pooled 5-year mortality in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART trials. Eur Heart J 2023;**44**(41):4388-4390.

8. Götberg M. Long-term Clinical Outcomes After iFR vs. FFR Guided Coronary Revascularization - Insights From the SWEDEHEART National Registry. Late-Breakting Clilnical Science: Session II, in Collaboration with Curculation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Kongress 2023, 23. - 26. October 2023, San Francisco, Kalifornien. 2023.

9. Tehrani DM, Seto AH. Understanding Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance Can Provide Coronary Clarity. J Am Heart Assoc 2022;**11**(9):e026118.

10. Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, Matsumura M, Shlofmitz RA, Guagliumi G, Price MJ, Hill JM, Akasaka T, Prati F, Bezerra HG, Wijns W, Leistner D, Canova P, Alfonso F, Fabbiocchi F, Dogan O, McGreevy RJ, McNutt RW, Nie H, Buccola J, West NEJ, Stone GW, Investigators II. Optical Coherence Tomography-Guided versus Angiography-Guided PCI. N Engl J Med 2023;**389**(16):1466-1476.

11. Khan SU, Agarwal S, Arshad HB, Akbar UA, Mamas MA, Arora S, Baber U, Goel SS, Kleiman NS, Shah AR. Intravascular imaging guided versus coronary angiography guided percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ 2023;**383**:e077848.

12. Magnussen C, Leong DP, Blankenberg S. Modifiable Risk Factors and Cardiovascular Outcomes. Reply. N Engl J Med 2023;**389**(25):2401-2402.

13. Holtermann A, Schnohr P, Nordestgaard BG, Marott JL. The physical activity paradox in cardiovascular disease and all-cause mortality: the contemporary Copenhagen General Population Study with 104 046 adults. Eur Heart J 2021;**42**(15):1499-1511.

14. Hudde A. The unequal cycling boom in Germany. Journal of Transport Geography 2022;**98**.

15. McPhee PG, NA DIC, Caldwell HAT, Proudfoot NA, King-Dowling S, Macdonald MJ, Cairney J, Bray SR, Timmons BW. Physical Activity Trajectories in Early Childhood: Investigating Personal, Environmental, and Participation Factors. Med Sci Sports Exerc 2023;**55**(7):1232-1240.

16. De Bosscher R, Dausin C, Claus P, Bogaert J, Dymarkowski S, Goetschalckx K, Ghekiere O, Van De Heyning CM, Van Herck P, Paelinck B, Addouli HE, La Gerche A, Herbots L, Willems

R, Heidbuchel H, Claessen G. Lifelong endurance exercise and its relation with coronary atherosclerosis. Eur Heart J 2023;**44**(26):2388-2399.

17. Kogel A, Fikenzer S, Uhlmann L, Opitz L, Kneuer JM, Haeusler KG, Endres M, Kratzsch J, Schwarz V, Werner C, Kalwa H, Gaul S, Laufs U. Extracellular Inflammasome Particles Are Released After Marathon Running and Induce Proinflammatory Effects in Endothelial Cells. Front Physiol 2022;**13**:866938.

18. Eijsvogels TMH, Thompson PD, Franklin BA. The "Extreme Exercise Hypothesis": Recent Findings and Cardiovascular Health Implications. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2018;**20**(10):84.

19. Mons U, Hahmann H, Brenner H. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. Heart 2014;**100**(13):1043-9.

20. Witkowski M, Nemet I, Alamri H, Wilcox J, Gupta N, Nimer N, Haghikia A, Li XS, Wu Y, Saha PP, Demuth I, Konig M, Steinhagen-Thiessen E, Cajka T, Fiehn O, Landmesser U, Tang WHW, Hazen SL. The artificial sweetener erythritol and cardiovascular event risk. Nat Med 2023;**29**(3):710-718.

21. Kunz M, Gotzinger F, Jacobs CM, Lauder L, Ukena C, Meyer MR, Laufs U, Schulz M, Bohm M, Mahfoud F. Hidden sodium in effervescent-tablet dietary supplements and over-the-counter drugs: a comparative cross-sectional study. BMJ Open 2023;**13**(11):e076302.

22. Marx N, Federici M, Schutt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N, Group ESCSD. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 2023;44(39):4043-4140.

23. Group SC-DW, the ESCCRC. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. Eur Heart J 2023;**44**(28):2544-2556.

24. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, Coresh J, Mathew RO, Baker-Smith CM, Carnethon MR, Despres JP, Ho JE, Joseph JJ, Kernan WN, Khera A, Kosiborod MN, Lekavich CL, Lewis EF, Lo KB, Ozkan B, Palaniappan LP, Patel SS, Pencina MJ, Powell-Wiley TM, Sperling LS, Virani SS, Wright JT, Rajgopal Singh R, Elkind MSV, American Heart A. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2023;**148**(20):1606-1635.

25. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, Coresh J, Baker-Smith CM, Carnethon MR, Despres JP, Ho JE, Joseph JJ, Kernan WN, Khera A, Kosiborod MN, Lekavich CL, Lewis EF, Lo KB, Ozkan B, Palaniappan LP, Patel SS, Pencina MJ, Powell-Wiley TM, Sperling LS, Virani SS, Wright JT, Rajgopal Singh R, Elkind MSV, Rangaswami J, American Heart A. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2023;**148**(20):1636-1664.

26. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gomez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN, group NNc. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol 2023;**79**(6):1542-1556.

27. Berg T, Messer, Eva Katharina. Änderungen zur Nomenklatur für Fettlebererkrankung. Gastronews 2023;**5**:21-22.

28. Paisey R. Audit of diabetic foot care services--a timely initiative. Diabet Med 2015;**32**(1):1-2.

29. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. Nature 1996;**379**(6560):69-72.

30. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest 1998;**101**(3):515-20.

31. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab 2021;**46**:101102.

32. Muller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschop MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab 2019;**30**:72-130.

33. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JJV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic

review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;**9**(10):653-662.

34. Aroda VR, Erhan U, Jelnes P, Meier JJ, Abildlund MT, Pratley R, Vilsboll T, Husain M. Safety and tolerability of semaglutide across the SUSTAIN and PIONEER phase IIIa clinical trial programmes. Diabetes Obes Metab 2023;**25**(5):1385-1397.

35. Bezin J, Gouverneur A, Penichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, Pariente A, Faillie JL. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. Diabetes Care 2023;**46**(2):384-390.

36. Hale PM, Ali AK, Buse JB, McCullen MK, Ross DS, Sabol ME, Tuttle RM, Stemhagen A. Medullary Thyroid Carcinoma Surveillance Study: A Case-Series Registry. Thyroid 2020;**30**(10):1397-1398.

37. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D, Investigators S. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;**325**(14):1414-1425.

38. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, Hovingh GK, Kitzman DW, Lindegaard ML, Moller DV, Shah SJ, Treppendahl MB, Verma S, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Chopra V, Ezekowitz J, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Merkely B, Nunez J, Perna E, Schou M, Senni M, Sharma K, Van der Meer P, von Lewinski D, Wolf D, Petrie MC, Committees ST-HT, Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2023;**389**(12):1069-1084.

39. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, Rasmussen S, Barros E, Butler J, Einfeldt MN, Hovingh GK, Moller DV, Petrie MC, Shah SJ, Verma S, Abhayaratna W, Ahmed FZ, Chopra V, Ezekowitz J, Fu M, Ito H, Lelonek M, Melenovsky V, Nunez J, Perna E, Schou M, Senni M, van der Meer P, Von Lewinski D, Wolf D, Kosiborod MN. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. Nat Med 2023;**29**(9):2358-2365.

40. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornoe CW, Ryan DH, Investigators ST. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023;389(24):2221-2232.

41. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A, Investigators S-. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med 2022;**387**(3):205-216.

42. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, Coskun T, Haupt A, Milicevic Z, Hartman ML, Retatrutide Phase 2 Obesity Trial I. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. N Engl J Med 2023;**389**(6):514-526.

43. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ, Investigators CO. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med 2023;388(15):1353-1364.

44. Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, Holven KB, Kavousi M, Kayikcioglu M, Lutgens E, Michos ED, Prescott E, Stock JK, Tybjaerg-Hansen A, Wermer MJH, Benn M. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2023;**44**(39):4157-4173.

45. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, Talloczy Z, Zang X, Maheux P, Lesogor A, Landmesser U. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2023;**11**(2):109-119.

46. Laufs U, Bluher M, Isermann B. Third generation PCSK9-inhibitors. Eur Heart J 2023;**44**(40):4281-4283.

47. Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, Caldwell K, Kallend D, Stein E, Investigators LI-H. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial. Eur Heart J 2023;**44**(40):4272-4280.

48. AM B. Safety and pharmacodynamic effects of VERVE-101, an investigational DNA base editing medicine designed to durably inactivate the PCSK9 gene and lower LDL cholesterol - interim results of the phase 1b heart-1 trial. Presented at: AHA 2023. November 12, 2023. Philadelphia, PA. 2023.

49. Katzmann JL, Cupido AJ, Laufs U. Gene Therapy Targeting PCSK9. Metabolites 2022;**12**(1).

50. Reuser A, Koenig W, Laufs U. [Lp(a) and its role in cardiovascular diseases]. Dtsch Med Wochenschr 2022;**147**(23):1564-1570.

51. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgozoglu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J 2022;**43**(39):3925-3946.

52. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky ML, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgozoglu LS, Catapano AL. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Atherosclerosis 2023;**374**:107-120.

53. Reuser A, Laufs, Ulrich. KHK-Patienten mit stark erhöhten Lp(a)-Spiegeln, therapeutische Konsequenzen - heute und in Zukunft. Herzmedizin 2023:5-23.

13 KARDIALE BILDGEBUNG

13.1 Echokardiographie
13.1.1 Hyper-Tabekularisierung des linken Ventrikels
13.1.2 Amyloidose
13.1.3 Normalwerte Echokardiographie
13.1.4 Klappenvitien
13.1.5 Kardiale Resynchronisationstherapie
13.1.6 Künstliche Intelligenz/Machine Learning
13.1.7 Morbus Fabry
13.1.8 Marantische Endokarditis
13.1.9 „Too Little of a Good Thing”

13.2 Kernspintomograophie

13.3 Computertomographie
13.3.1 Aorta
13.3.2 Koronararterien

13.4 Hungry Judge Effect

13.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen: keine

13.1 Echokardiographie

13.1.1 Hyper-Trabekularisierung des linken Ventrikels

Gemäß eines exzellenten Konsensuspariers von 2023 sollten wir uns von der Diagnose „Non-compaction Kardiomyopathie“ verabschieden – es gibt keinen Mechanismus der „Compaction“ des Myokards in der Embryologie und demzufolge kann es gemäß der Aorten auch keine „Non-compaction“ geben. Man sollte stattdessen von der „Hypertrabecularization“ oder „Excessive Trabecularization“ sprechen. Die exzessive Trabekularisierung selbst bedingt keine Einschränkung der systolischen Funktion (1), sondern es liegt dann eine dilatative Kardiomyopathie mit exzessiver Trabekularisierung vor. Findet man nur eine exzessive Trabekularisierung ohne reduzierte systolische Funktion, so ist dies im Erwachsenenalter als nicht-pathologische Normvariante zu betrachten (2).

13.1.2 Amyloidose

Die kardiale Amyloidose (insbesondere die Transthytretin-Amyloidose bei älteren Patientinnen und Patienten) wird im klinischen Alltag zunehmend wichtiger. Basis der Diagnostik ist die transthorakale Echokardiographie. Typische Kriterien, die als „Red Flags“ für das Vorliegen einer Amyloidose gelten können und Befunde, die das Vorliegen einer Amyloidose eher unwahrscheinlich machen (1), sind folgende:

„Red Flags” für die kardiale Amyloidose (nach **(1))**

– Hypertrophie der links- oder rechtsventrikulären Wand

– Erhöhte linksventrikuläre Masse

– Restriktives Füllungsmuster

– Reduzierter Global Longitudinal Strain

– Septale oder laterale Geschwindigkeit des Mitralklappenanulus e‘ unter 5 cm/s

– Vergrößerung beider Vorhöfe

– Verdickung des Vorhofseptums bzw. der Herzklappen

– Kleine mitrale a-Welle, falls Sinusrhythmus vorliegt

– Kleine Perikard- oder Pleuraergüsse

Folgende Kriterien machen eine kardiale Amyloidose eher unwahrscheinlich (nach **(1)**)

– Normale linksventrikuläre Wandstärke

– Normale linksventrikuläre Masse

– Normale Vorhofgröße

– Septale oder laterale Geschwindigkeit des Mitralklappenanulus e‘ über 10 cm/s

Abbildung 1 zeigt einen typischen transthorakalen Echokardiographiebefund bei kardialer Amyloidose.

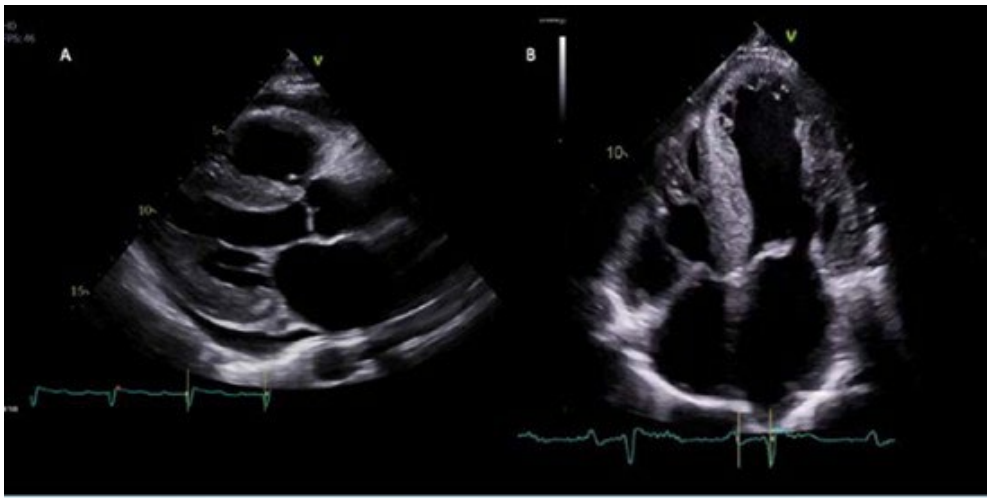


Abb. 1: Typischer transthorakaler Echokardiographiebefund bei Amyloidose. Cuddy SAM et al., J Am Soc Echocardiogr. 2022;35(9):A31-A40. **(1)**

Bis vor kurzem galt auch ein „Apical Sparing“ Muster des Global Longitudinal Strain als sehr typischer Befund für eine kardiale Amyloidose, also ein weitgehend normaler Strain im Bereich von etwa -20 % in den apikalen Wandabschnitten, bei deutlich geringerem Strain in den basisnahen Abschnitten des linken Ventrikels **(1**,2**)**. Zwei kürzlich erschienene Studien stellen dies nun aber in Frage (3,4). Eine Studie von 150 konsekutiven Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose fand „Apical Sparing“ bei 15 % der Patientinnen und Patienten, obwohl eine Amyloidose histologisch ausgeschlossen wurde (3). Eine zweite Studie untersuchte etwa 700 Amyloidose-Patientinnen und Patienten bzw. Kontrollen. Das „Apical Sparing“ wies eine Sensitivität von 72 % und Spezifität von 66 % für die Identifikation einer kardialen Amyloidose auf und war damit diagnostisch eingeschränkt hilfreich. Selbst 6 % aller gesunden Probandinnen und Probanden zeigte „Apical Sparing“ (4).

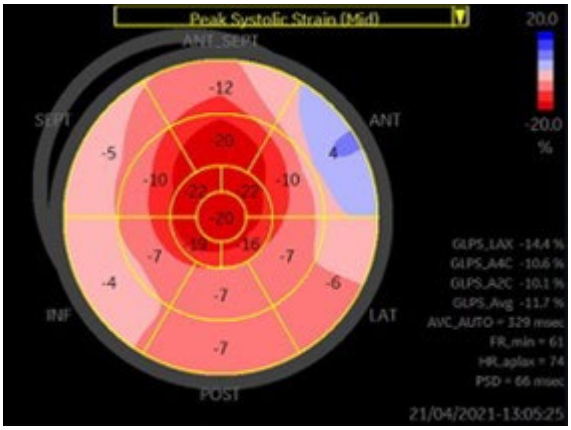


Abb. 2: „Apical Sparing“ des Left Ventricular Longitudinal Strain bei einem männlichen Patienten mit kardialer TTR-Amyloidose (eigenes Bild)

Das Speckle-Tracking Strain Imaging ist inzwischen weit verfügbar – in einer internationalen Umfrage gaben 98 % aller Echokardiographieeinheiten an, die Strain Analyse verfügbar zu haben (5). Allerdings gaben nur 39 % an, die Strain-Analyse häufig durchzuführen (> 50 %). Kardiale Amyloidose und Kardio-Toxizität wurden als häufigste Indikationen angegeben, Zeitmangel als häufigster Grund für die Nichtanwendung. Für die Kardio-Toxizität von Chemotherapie gab es 2023 mit dem 3-Jahres-Follow-up des SUCCOUR Trial (n=331) etwas enttäuschende Daten bezüglich der Therapiesteuerung mittels Analyse des Global Longitudinal Strain des linken Ventrikels (6). Es zeigte sich kein Vorteil einer Strain-gesteuerten gegenüber einer LV-EF-gesteuerten kardioprotektiven Therapie. Allerdings trat – erfreulicherweise – nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten eine manifeste Myokardschädigung auf.

Andererseits gibt es immer mehr Daten bezüglich der prognostischen Bedeutung des Speckle-tracking und der Analyse des Global Left Ventricular Strain. So zum Beispiel von einem großen Kollektiv **(7)** von Patientinnen und Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie (HCM, n=349), alle mit erhaltener systolischer LV-Funktion (EF 50-60%). Nach Adjustierung für multiple Variablen war ein Absolutwert des Global Longitudinal Strain ≤ 10,5 % signifikant und unabhängig mit dem Auftreten von Ereignissen assoziiert (siehe Abbildung 3). Ähnliche Daten fanden sich z. B. auch bei Patienten vor kathetergestütztem Aortenklappenersatz in einer Meta-Analyse (8).

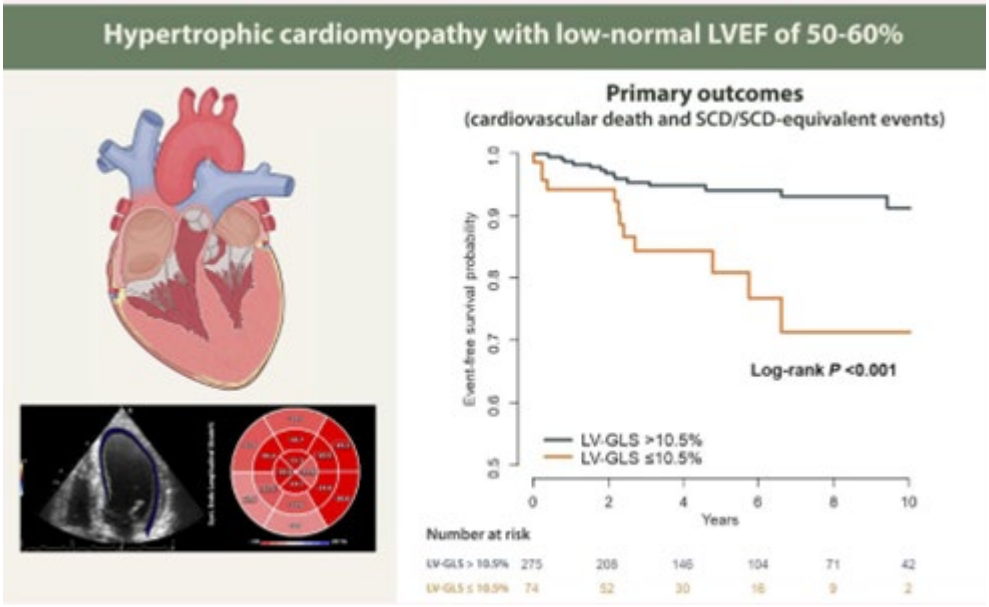


Abb. 3: Zusammenhang des linksventrikulären Global Longitudinal Strain mit dem Auftreten von Ereignissen bei 349 Patientinnen und Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie und erhaltener LV-EF. Choi YJ et al., Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Sep 26;24(10):1374-1383. **(7)**

Kommentar: Der Left Ventricular Global Longitudinal Strain bleibt weiterhin ein wichtiger und empfindlicher prognostischer Parameter bei diversen kardialen Erkrankungen. Er wird nicht sehr breit eingesetzt. Technische Fortschritte und AI-basierte Analysen werden dies sicher in den nächsten Jahren ändern.

13.1.3 Normalwerte Echokardiographie

Anhand einer Kohorte von 1.412 gesunden Probanden (davon 56 % Frauen) hat eine norwegische Arbeitsgruppe Normwerte für zahlreiche echokardiographische Standardparameter erstellt (siehe Abbildung 4). Sie sind in der „open access“ Originalpublikation im Detail wiedergegeben (9).

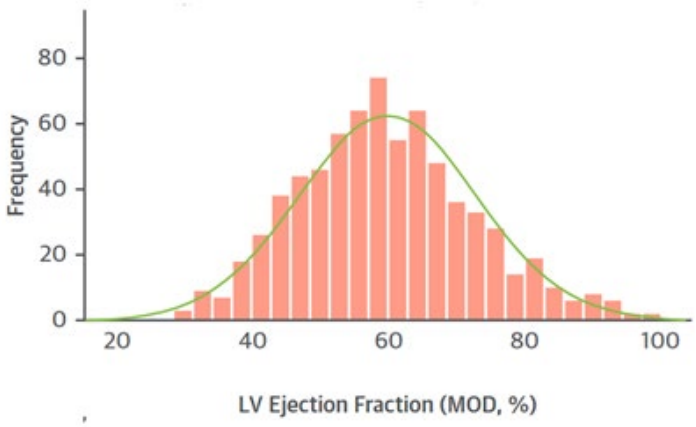


Abb. 4: Werteverteilung für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei 1.412 gesunden Individuen einer norwegischen Bevölkerungskohorte. Eriksen-Volnes T et al., JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(12):1501-1515. **(9)**

13.1.4 Klappenvitien

Nicht wegzudenken ist die Echokardiographie aus dem Bereich der Herzklappenvitien. Spieker et al. weisen in einer Studie von 367 Patientinnen und Patienten auf den immensen Wert der „Handgrip" Belastung bei der transthorakalen Echokardiographie zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz hin. Bei 19 % der Patientinnen und Patienten mit degenerativer („primärer") Mitralklappeninsuffizienz und bei 28 % der Patientinnen und Patienten mit funktioneller („sekundärer") Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich eine Zunahme der Insuffizienz um zumindest einen Schweregrad unter Handgrip-Belastung. Bei etwa 30 % aller Untersuchten wurde der Schweregrad des Mitralklappenvitiums durch den Handgrip korrigiert **(10)**. Auch die Prognose wird durch eine belastungsinduzierte Zunahme des Schweregrads der Insuffizienz beeinflusst (11).

Die „atrial" bedingten Klappenvitien – insbesondere durch Vorhofflimmern – sind klinisch ein großes Problem, die atriale Mitral- und Trikuspidalklappen-insuffizienz ist häufig. Vorhofflimmern erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer atrialen Mitralklappeninsuffizienz um den Faktor 3 (12), Frauen sind häufiger betroffen. Die atriale Mitralklappeninsuffizienz zeigt eine erhöhte Mortalität sowohl im Sinusrhythmus als auch im Vorhofflimmern (12). Bei der atrialen Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigt sich ebenfalls eine enge Verbindung zum Vorhofflimmern (13), die Prognose ist schlechter als ohne Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (13,14), aber besser als bei ventrikulärer funktioneller Trikuspidalklappeninsuffizienz (14). Die atriale Funktion (z. B. ermittelt durch atrialen Strain) ist ein sehr wichtiger Parameter für Progression und Prognose (15,16).

Ein wichtiges Thema sind auch die Sonden-assoziierten Trikuspidalklappeninsuffizienzen bei Patientinnen und Patienten mit Schrittmachern und ICDs bzw. CRT-Systemen (17)

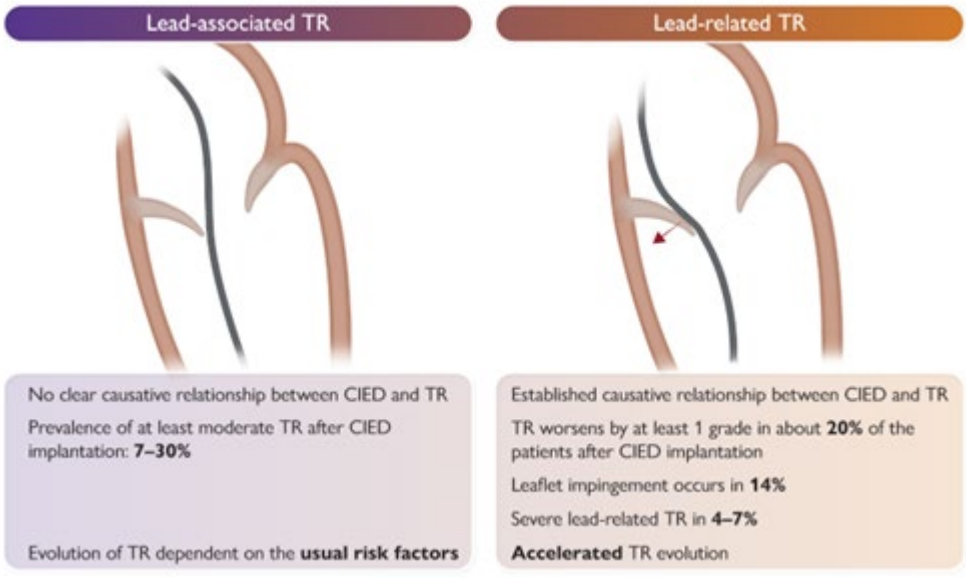


Abb. 5: Sonden-assoziierte (nicht kausal, links) und Sonden-bedingte Trikuspidalklappen-insuffizienz (rechts). Andreas M et al., Eur Heart J. 2024;45(5):346-365. (17)

Weiterhin wurde im Jahr 2023 eine außerordentlich detaillierte und ausführliche Leitlinie zur Beurteilung von Herzklappenprothesen mittels Echokardiographie publiziert, die sehr praktische und praxisnahe Hinweise enthält **(18)**. Die Lektüre benötigt allerdings Muße und etwas Zeit.

Kommentar: Die Insuffizienzen von Mitral- und Trikusidalklappe sind klinisch herausfordernd. Nicht wenige sind „atrial" bedingt, in aller Regel im Zusammenhang mit Vorhofflimmern. Ihre Prognose ist nicht gut.

13.1.5 Kardiale Resynchronisationstherapie

Eine Studie an 551 Patientinnen und Patienten zeigte, dass auch beim Fehlen des klassischen „kompletten Linksschenkelblocks" einige echokardiogaphische Parameter ein Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie vorhersagen können. Diese echokardiogaphischen Parameter umfassen unter anderem den „Septal Flash" und das „Apical Rocking", beide leicht zu erkennen; Muster der septalen Deformation und die „Global Wasted Work" (19).

13.1.6 Künstliche Intelligenz/Machine Learning

Natürlich ist die kardiale Bildgebung ein Gebiet, auf dem sehr viel zur Künstlichen Intelligenz entwickelt wird. Gilt es doch, erstens die Bildanalyse zu automatisieren und somit effektiver zu machen; zweitens und noch bedeutsamer aber darüber hinaus aus den Bilddaten Informationen zu gewinnen, die dem menschlichen Befunder/der menschlichen Befunderin verborgen bleiben (20,21). Beispielhaft sei hier die Gefährdung von Patientinnen und Patienten mit Mitralklappenprolaps und deren Abschätzung durch Machine Learning-basierte Phänotypisierung genannt (22).

13.1.7 Morbus Fabry

Mittels Echokardiographie lässt sich eine prognostische Abschätzung bei Patientinnen und Patienten mit M. Fabry erzielen (23). In der folgenden Reihenfolge echokardiographischer Befunde wurde in einer Kohorte von 314 Betroffenen die Prognose inkrementell schlechter:

1. Linksventrikuläre Hypertrophie
2. Vorhofvergrößerung
3. Einschränkung der linksventrikulären Hypertrophie.

13.1.8 Marantische Endokarditis

Eine sehr interessante Studie befasste sich mit dem zwar seltenen, aber doch immer wieder einmal anzutreffenden Befund der „Marantischen Endokarditis" (24,25). Diese zeichnet sich durch das Vorliegen von Vegetationen, oft auch an mehreren Klappen, bei Ausschluss einer infektiösen Endokarditis aus. In der publizierten Serie von 47 Patientinnen und Patienten mit marantischer Endokarditis und mandatorisch einer Krebserkrankung wurde bei etwa der

Hälfte aller Fälle die Krebserkrankung erst durch eine systematische Suche initiiert, die wegen der Vegetationen vorgenommen wurde. Die häufigsten Krebsarten waren Lunge (40 %) und Pankreas (21 %). Die Prognose war außerordentlich schlecht (1-Jahressterblichkeit 55 %). Die meisten Patientinnen und Patienten erhielten eine orale Antikoagulation.

13.1.9 „Too Little of a Good Thing"

Bei Frauen ist ein (echokardiographisch) kleiner linker Ventrikel in der Lebensmitte mit einer schlechten kardiorespiratorischen Fitness assoziiert (26). Ganz überraschend ist das nicht, aber einen sehr schönen Titel haben sich die Autoren da fraglos einfallen lassen.

13.2 Kernspintomographie

Zu zwei wichtigen Anwendungsgebieten der Kernspintomographie wurde im letzten Jahr ausführlich publiziert. Zum einen zur Stress-Kernspintomographie, die eine hohe Genauigkeit zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit Koronarer Herzerkrankung immer wieder unter Beweis stellt (27,28). Zum anderen aber zum „Late Enhancement", also dem Nachweis einer Fibrose, um prognostische Hinweise bezüglich des zukünftigen Auftretens maligner Rhythmusstörungen zu erhalten – dies bei einer ganzen Reihe unterschiedlicher Erkrankungen wie Hypertropher Kardiomyopathie, Dilatativer Kardiomyopathie, ischämischer Kardiomyopathie, Sarkoidose, M. Fabry und auch unabhängig vom Typ der zugrundeliegenden Herzerkrankung (29-37). Eine größere Menge Late Enhancement war hier durchwegs mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Besonders interessant die Beobachtung der Bedeutung der rechtsventrikulären Beteiligung bei der Sarkoidose (35) und die Bedeutung der Beteiligung des Papillarmuskels bei Patientinnen und Patienten nach STEMI (37).

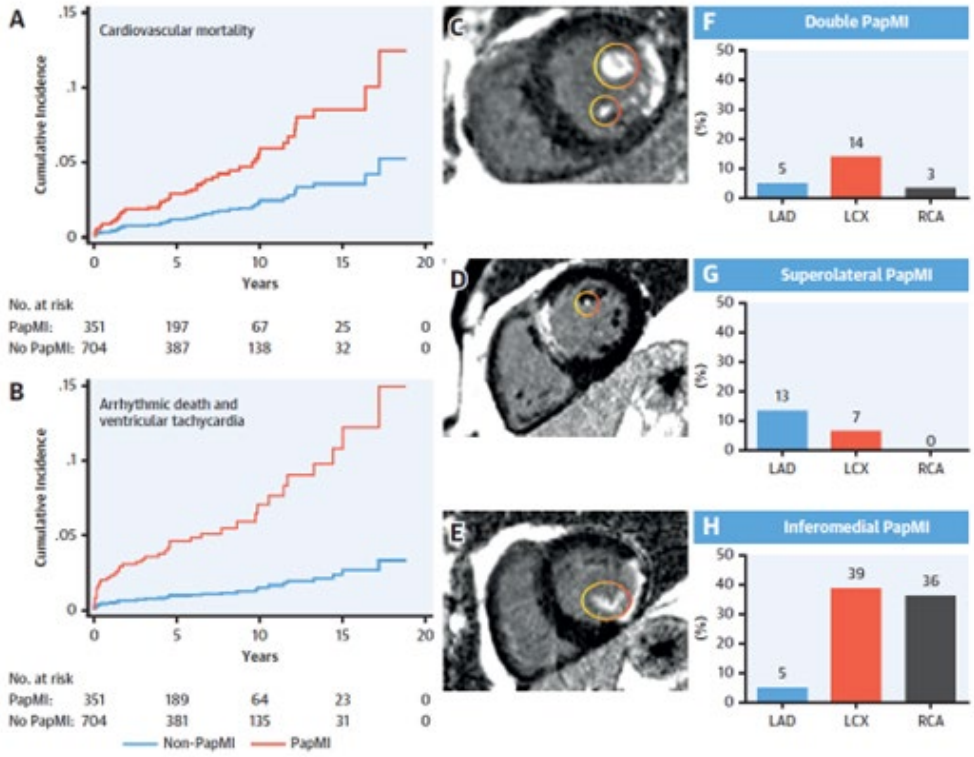


Abb. 6: Prognostische Bedeutung der Beteiligung des Papillarmuskels bzw. der Papillarmuskel nach STEMI. Beijnink CWH et al., JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(11):1488-1490. (37)

Auch die besondere Bedeutung des „Ring-Like“ Late Gadolinium Enhancement bei Patientinnen und Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde im letzten Jahr nochmals durch eine Studie unterstrichen und die etwas unterschiedlichen Late Enhancement Muster je nach genetischer Mutation, die der dilatativen Kardiomyopathie zugrunde liegt (38).

Interessant, wenn auch von eher geringer klinischer Relevanz die Beobachtung, dass eine neurotische Persönlichkeitsstruktur unabhängig mit einem kleineren, funktionell etwas schlechteren linken Ventrikel assoziiert ist! Dies zeigen Daten von mehr als 36.000 Teilnehmenden aus der UK Biobank (39). Unter anderem links- und rechtsventrikuläres Schlagvolumen waren bei neurotischer Persönlichkeitsstruktur geringer.

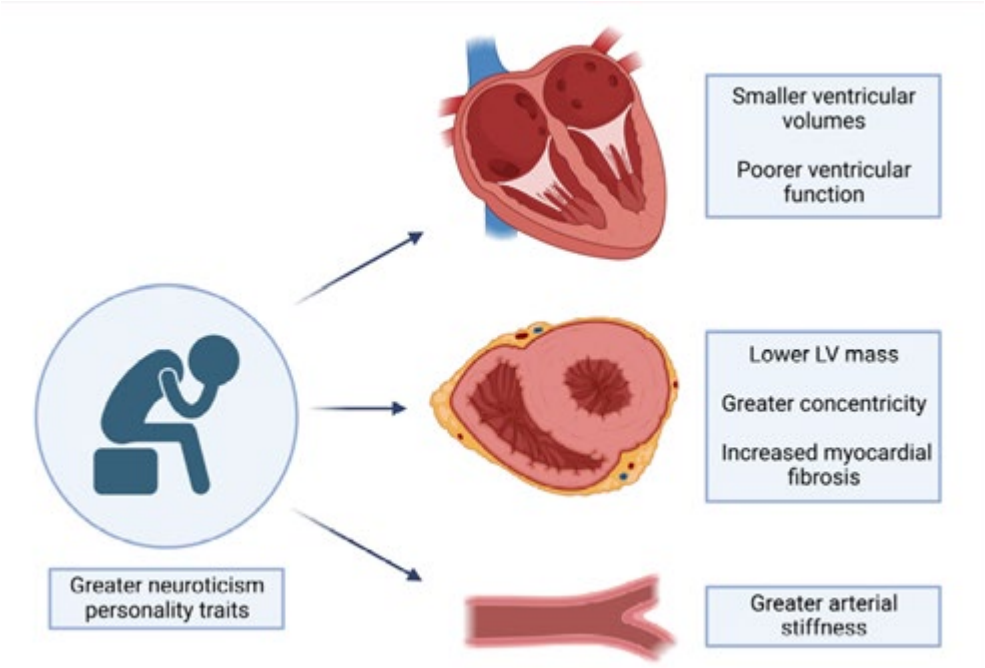


Abb. 7: Neurotische Persönlichkeitsstruktur und kardiovaskulärer Phänotyp. Mahmood A, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(11):1460-1467. (39)

13.3 Computertomographie

13.3.1 Aorta

Ein wichtiges Konsensusdokument zur Bildgebung der Aorta wurde 2023 publiziert, naturgemäß spielt die Computertomographie mit ihrer hohen Genauigkeit und einfachen Verfügbarkeit hier eine besondere Rolle **(40)**.

– Aortendilatation bei Männern ab 40 mm Durchmesser der Ao ascendens, bei Frauen ab 34 mm, oder ab 22 mm/m² KÖF

– Aortenaneurysma ab 45 mm Durchmesser der Ao ascendens

– Bei Diameter der Aorta > 45 mm, Empfehlung einer ersten Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten, anschließend jährlich **(40)**

– In einer großen Kohorte wurde das Komplikationsrisiko bei chirurgisch unversorgtem Aneurysma der Aorta ascendens systematisch nachverfolgt. Eine steile Zunahme des Rupturrisikos zeigte sich hier ab einem Durchmesser von 50 mm (siehe Abbildung 8), so dass die Autorinnen und Autoren vorschlagen, die übliche Grenze von 55 mm, oberhalb derer eine Operation als indiziert angesehen wird, zu überdenken (41)

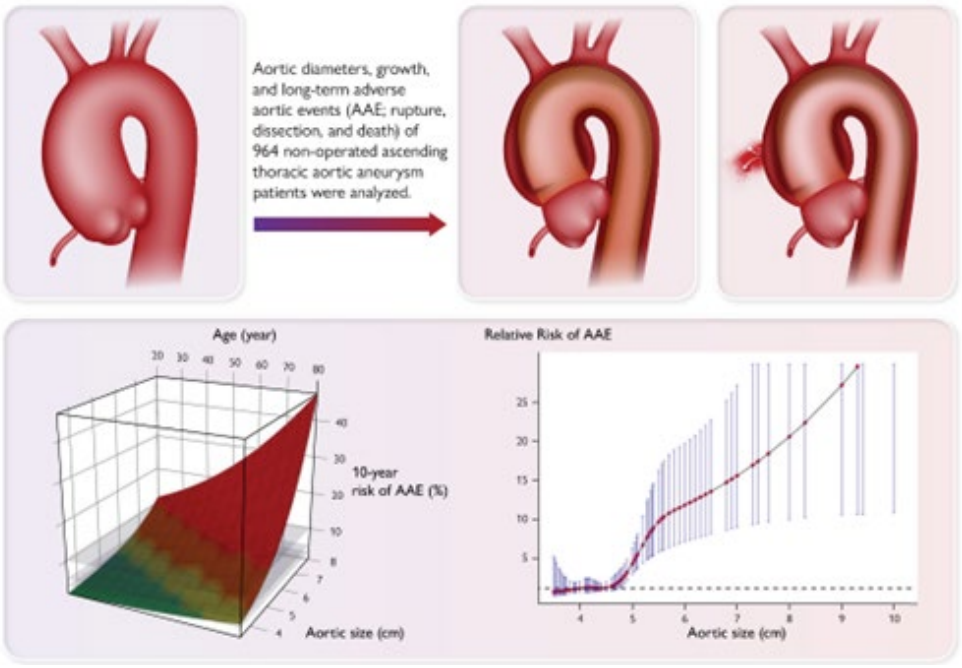


Abb. 8: Steiler Anstieg des Ruptur- und Dissektionsrisikos bei Aortenaneurysmata ab einem Diameter von recht genau 50 mm. Wu J, et al. Eur Heart J. 2023;44(43):4579-4588. (41)

Kommentar: Die CT spielt bei der Beurteilung von Aortaneurysmata eine besonders wichtige Rolle. Das Rupturrisiko scheint ab einem Diameter von 50 mm besonders hoch zu sein. Nach der Erstdiagnose eines Diameters von 45 mm oder mehr wird eine Kontrolle nach 6 Monaten, anschließend jährliche Kontrollen empfohlen.

13.3.2 Koronararterien

Haupteinsatzgebiet der Computertomographie in der Kardiologie ist nach wie vor die Koronardiagnostik – auch wenn im Zusammenhang mit Herzklappen und insbesondere Herzklappenprothesen eine zunehmend wichtige Rolle besteht **(18)**.

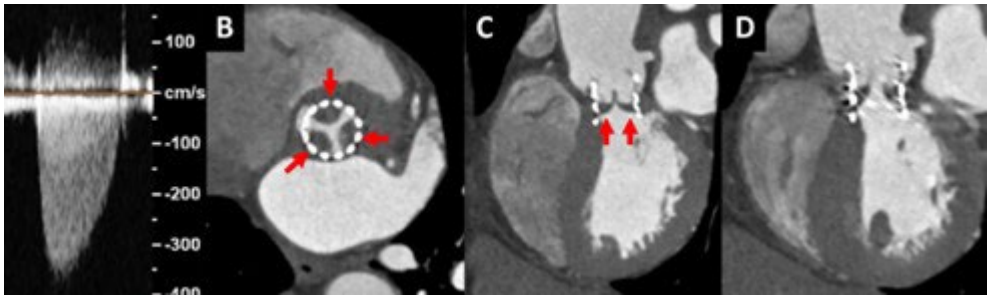


Abb. 9: Prothesenobstruktion durch „Hypoattenuated Leaflet Thickening" (HALT), dargestellt durch Computertomographie bei einem Patienten nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI). Zoghbi WA, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2024;37(1):2-63. **(18)**

Bezüglich der Koronararterien wird die Rolle der CT-Computertomographie zur Detektion und zum Ausschluss von Koronarstenosen nach dem positiven BGA-Beschluss, der den Einsatz der CT zu diesem Befund in der ambulanten Diagnostik in Deutschland verankert, sicher noch zunehmen.

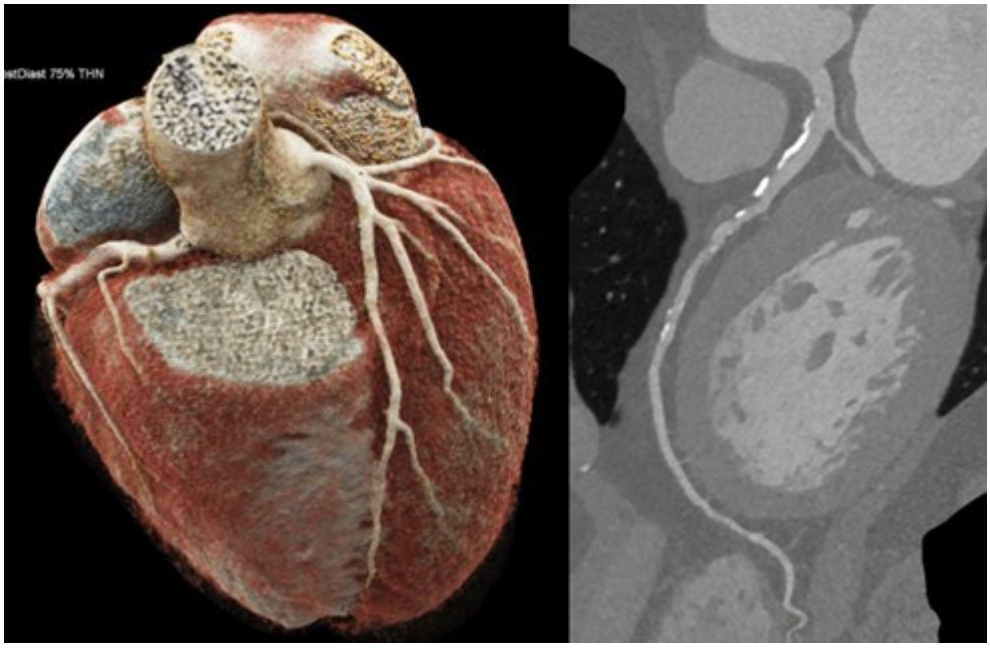


Abb. 10: Beispiele der Koronararteriendarstellung mittels CT, hier Photon Counting CT). (Eigene Abbildung)

Für die Simulation der Fraktionellen Flussreserve, die in den letzten Jahren immer wieder zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen auf Basis der CT-Angiographie vorgeschlagen wurde, wurde auf der Basis von Daten aus England, wo die Methode großflächig zum Einsatz kommt, eine Analyse der „Real World“ Performance vorgelegt (42). Insgesamt kamen die Autoren hier zu keiner guten Einschätzung. Der positiv prädiktive Wert betrug lediglich 46 %, der negativ prädiktive Wert 76 %. Auch prognostisch zeigte die FFR-CT keinen Wert, noch dazu kamen sehr hohe Kosten (42).

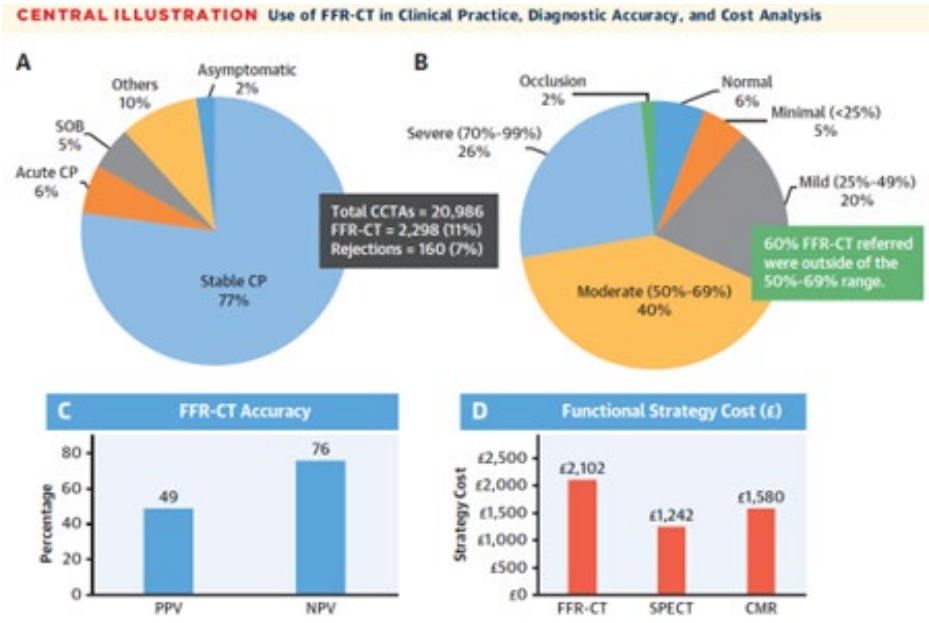


Abb. 11: Analyse des Einsatzes der FFR-CT zur Koronardiagnostik. Mittal TK, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16:1056-1065. (42)

Eine große Meta-Analyse zeigte, dass „Coronary Plaque Characteristics“ wie niedrige CT-Dichte oder „Positive Remodeling“ einen prädiktiven Wert hinsichtlich des Auftretens von Koronarereignissen an eben dieser Stelle haben. Dieser prädiktive Wert ist aber insgesamt eher gering (43). „Plaque Burden“, also die Menge an Plaque innerhalb einer spezifischen Läsion relativ zum Koronararterienlumen an dieser Stelle, scheint für einzelne Läsionen wohl insgesamt die höchste Aussagekraft zu haben – so richtig überzeugend war aber kein einzelner Parameter und die Vorhersage von Plaquerupturen bleibt schwierig (Abb. 12).

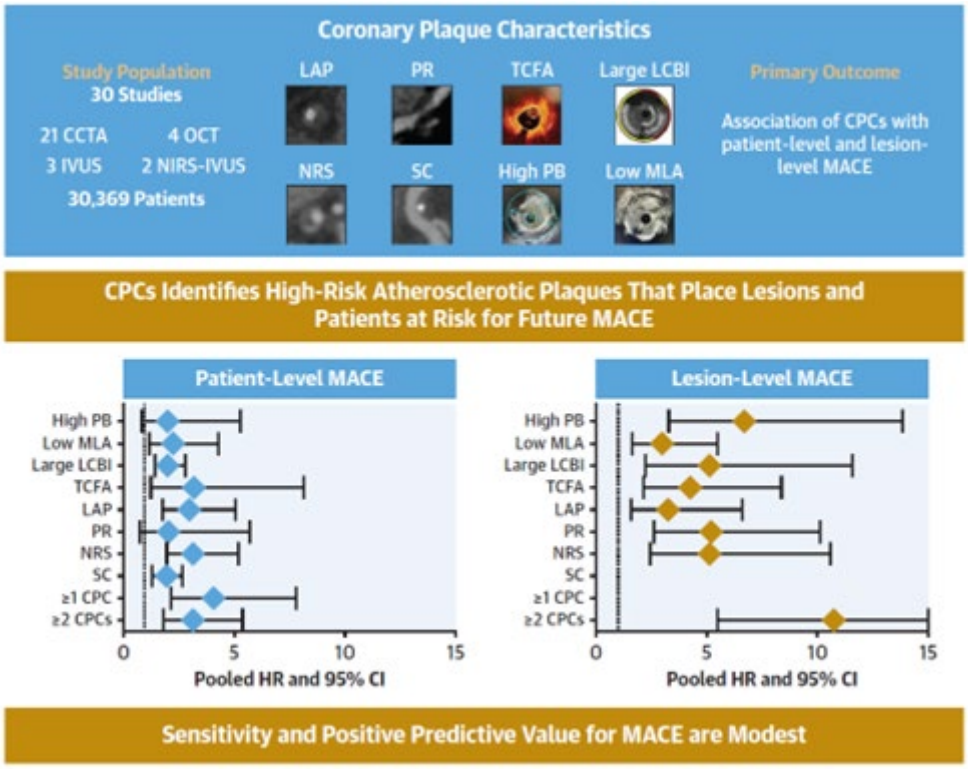


Abb. 12: Vorhersage von Plaquerupturen durch Plaque-spezifische Bildgebungsparameter. Insgesamt ist die Vorhersagekraft gering. Gallone et al., JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(12):1584-1604. (43)

In einer asymptomatischen Bevölkerungskohorte (n=9.114, Alter > 40 Jahre, mittleres Alter 64 Jahre) aus Kopenhagen wurde gezeigt, dass eine obstruktive KHK, also das Vorliegen von Stenosen, mit dem höchsten kardiovaskulären Ereignisrisiko einhergeht, fast genauso „riskant“ ist eine diffuse nicht-obstruktive KHK **(44)**.

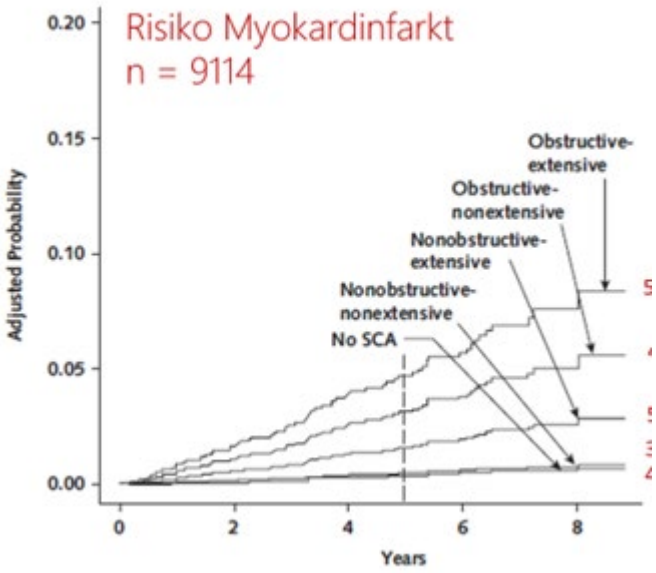


Abb. 13: Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit vom Befund der CT-Angiographie in einer asymptomatischen Bevölkerungskohorte (mittleres Alter 46 Jahre). Fuchs A et al., Ann Intern Med. 2023;176(4):433-442. **(44)**

Für den recht einfachen Parameter „Kalkscore“ – ein Maß für die koronare Plaquebelastung insgesamt – wird demgemäß auch jetzt schon seit Jahren immer wieder eine recht gute Vorhersagekraft nachgewiesen. Nun wurde gezeigt, dass ein „Agatson Score“ von 300 oder mehr etwas dem Risiko einer Patientin bzw. Patienten entspricht, die/der bereits eine bekannte atherosklerotische Erkrankung hat („Secondary Prevention“) (45).

Für den Ultraschall der Karotiden wurde ein neues Beurteilungsschema vorgestellt (Plaque-RADS), welches das assoziierte Schlaganfallsrisiko widerspiegeln soll (46).

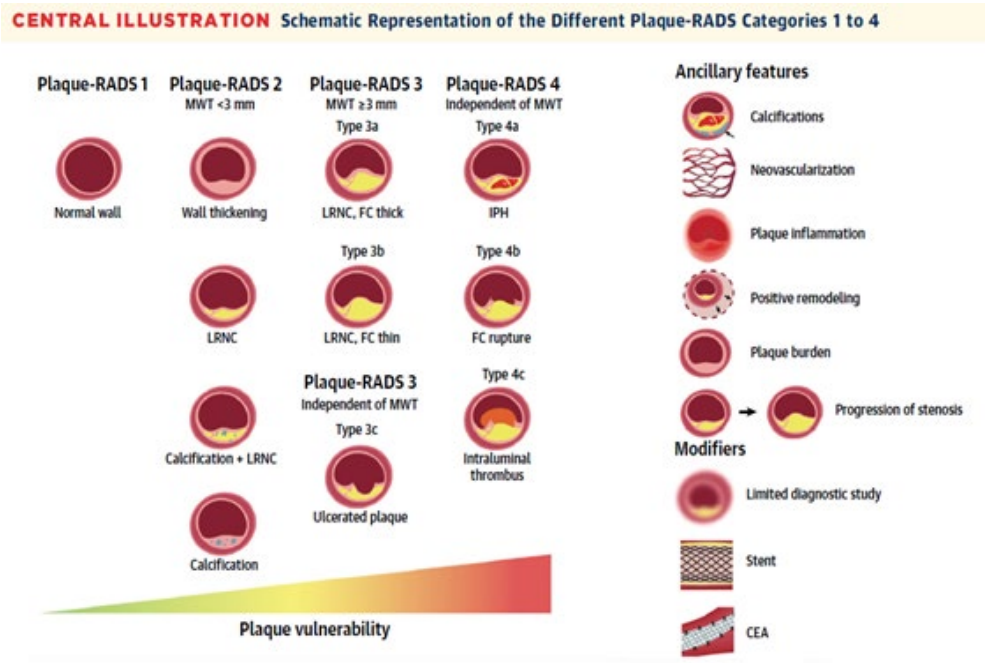


Abb. 14: Systematisches Reporting des Carotis-Ultraschalls zur Wiedergabe des assoziierten Schlaganfallrisikos. Saba L et al., JACC Cardiovasc Imaging. 2024;17(1):62-75. (46)

Und schließlich wurde gezeigt, dass es für die Risikomodifikation und auch das nachfolgende Ereignisrisiko günstig ist, wenn Patientinnen und Patienten ihre eigenen Bilder der Atherosklerose im CT oder im Ultraschall gezeigt bekommen (47) – besonders günstig sogar, wenn dies nach 3 Jahren noch einmal wiederholt wird (48)!

13.4 “Hungry Judge Effect”

Der “Hungry Judge Effect” wurde 2011 von Danziger et al. beschrieben (49). Er beruht auf der Analyse von 1.112 Gerichtsurteilen während 50 Verhandlungstagen in einem Zeitraum von 10 Monaten und beschreibt ein stetes Absinken des Anteils milder Urteile im Verlauf des Tages, bis die Anzahl milder Urteile direkt nach der Mittagspause sprunghaft wieder ansteigt. Es sei angemerkt, dass er in der wissenschaftlichen und Sekundärliteratur durchaus kontrovers diskutiert wird.

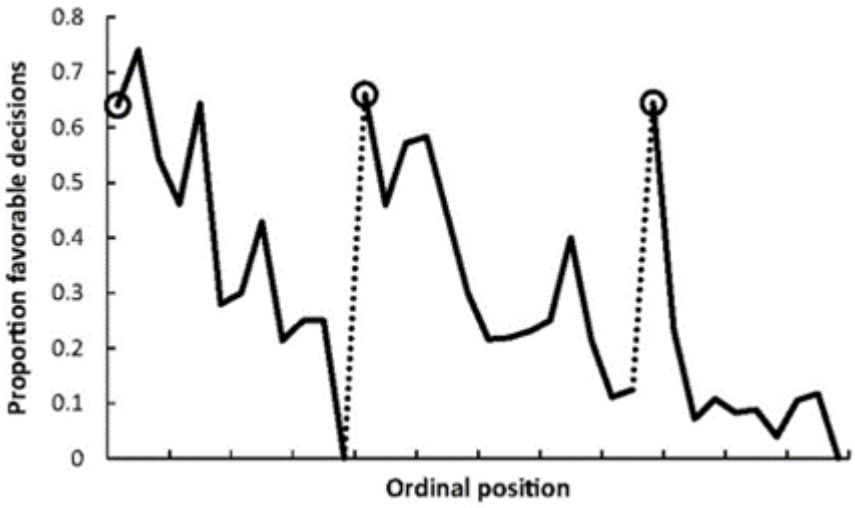


Abb. 15: „Hungry Judge Effect“. Danziger S et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(17):6889-6892. (49)

13.5 Literatur

1. Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, Desai M, Falk RH, Weiner RB, Klein AL, Phelan D, Grogan M. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. J Am Soc Echocardiogr. 2022 Sep;35(9):A31-A40

2. Liang S, Liu Z, Li Q, He W, Huang H. Advance of echocardiography in cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev. 2023 Nov;28(6):1345-1356

3. Abecasis J, Lopes P, Santos RR, Maltês S, Guerreiro S, Ferreira A, Freitas P, Ribeiras R, Andrade MJ, Manso RT, Ramos S, Gil V, Masci PG, Cardim N. Prevalence and significance of relative apical sparing in aortic stenosis: insights from an echo and cardiovascular magnetic resonance study of patients referred for surgical aortic valve replacement. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Jul 24;24(8):1033-1042

4. Cotella J, Randazzo M, Maurer MS, Helmke S, Scherrer-Crosbie M, Soltani M, Goyal A, Zareba K, Cheng R, Kirkpatrick JN, Yogeswaran V, Kitano T, Takeuchi M, Fernandes F, Tiemi Hotta V, Campos Vieira ML, Elissamburu P, Ronderos R, Prado A, Koutroumpakis E, Deswal A, Pursnani A, Sarswat N, Addetia K, Mor-Avi V, Asch FM, Slivnick JA, Lang RM. Limitations of Apical Sparing Pattern in Cardiac Amyloidosis: A Multicenter Echocardiographic Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2024 Jan 18:jeae021. doi: 10.1093/ehjci/jeae021. Epub ahead of print

5. Sade LE, Joshi SS, Cameli M, Cosyns B, Delgado V, Donal E, Edvardsen T, Carvalho RF, Manka R, Podlesnikar T, Popescu BA, Hanzevacki JS, Sitges M, Dweck MR. Current clinical use of speckle-tracking strain imaging: insights from a worldwide survey from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Nov 23;24(12):1583-1592

6. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Murbraech K, Miyazaki S, Shirazi M, Santoro C, Cho GY, Popescu BA, Kosmala W, Costello B, la Gerche A, Mottram P, Thomas L, Seldrum S, Hristova K, Bansal M, Kurosawa K, Fukuda N, Yamada H, Izumo M, Tajiri K, Sinski M, Vinereanu D, Shkolnik E, Banchs J, Kutty S, Negishi K, Marwick TH. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Mar;16(3):269-278

7. Choi YJ, Lee HJ, Park JS, Park CS, Rhee TM, Choi JY, Choi HM, Park JB, Yoon YE, Lee SP, Na JO, Cho GY, Kim YJ, Hwang IC, Kim HK. Left ventricular global longitudinal strain as a prognosticator in hypertrophic cardiomyopathy with a low-normal left ventricular ejection fraction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Sep 26;24(10):1374-1383

8. Stens NA, van Iersel O, Rooijakkers MJP, van Wely MH, Nijveldt R, Bakker EA, Rodwell L, Pedersen ALD, Poulsen SH, Kjønås D, Stassen J, Bax JJ, Tanner FC, Lerakis S, Shimoni S, Poulin F, Ferreira V, Reskovic Luksic V, van Royen N, Thijssen DHJ. Prognostic Value of Preprocedural LV Global Longitudinal Strain for Post-TAVR-Related Morbidity and Mortality: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Mar;16(3):332-341

9. Eriksen-Volnes T, Grue JF, Hellum Olaisen S, Letnes JM, Nes B, Løvstakken L, Wisløff U, Dalen H. Normalized Echocardiographic Values From Guideline-Directed Dedicated Views for Cardiac Dimensions and Left Ventricular Function. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Dec;16(12):1501-1515. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.020

10. Spieker M, Lagarden H, Sidabras J, Veulemans V, Christian L, Bejinariu A, Akhyari P, Rana O, Polzin A, Horn P, Kelm M, Westenfeld R. Prevalence, mechanisms, and prognostic impact of dynamic mitral regurgitation assessed by isometric handgrip exercise. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2024 Jan 29;25(2):240-248

11. Spieker M, Jonas S, Lagarden H, Christian L, Angendohr S, Zweck E, Bejinariu A, Veulemanns V, Schulze C, Polzin A, Rana O, Westenfeld R, Kelm M, Horn P. Prevalence and prognostic impact of dynamic atrial functional mitral regurgitation assessed by isometric handgrip exercise. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Dec 8:jead336. doi: 10.1093/ehjci/jead336. Epub ahead of print

12. Naser JA, Michelena HI, Pellikka PA, Scott CG, Kennedy AM, Lin G, Nkomo VT, Pislaru SV. Prevalence and Incidence of Atrial Functional Mitral Regurgitation and Its Association With Mortality. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Oct 20:S1936-878X(23)00432-1

13. Galloo X, Dietz MF, Fortuni F, Prihadi EA, Cosyns B, Delgado V, Bax JJ, Ajmone Marsan N. Prognostic implications of atrial vs. ventricular functional tricuspid regurgitation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 May 31;24(6):733-741

14. Kwak S, Lim J, Yang S, Rhee TM, Choi YJ, Lee HJ, Hwang IC, Lee H, Yoon YE, Park HE, Lee SP, Kim HK, Choi SY, Kim YJ, Cho GY, Park JB. Atrial Functional Tricuspid Regurgitation: Importance of Atrial Fibrillation and Right Atrial Remodeling and Prognostic Significance. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 May;16(5):575-587

15. Galloo X, Fortuni F, Meucci MC, Butcher SC, Dietz MF, Prihadi EA, Cosyns B, Delgado V, Bax JJ, Ajmone Marsan N. Association of right atrial strain and long-term outcome in severe secondary tricuspid regurgitation. Heart. 2023 Oct 30:heartjnl-2023-323084

16. Grapsa J, Praz F, Sorajja P, Cavalcante JL, Sitges M, Taramasso M, Piazza N, Messika-Zeitoun D, Michelena HI, Hamid N, Dreyfus J, Benfari G, Argulian E, Chieffo A, Tchetche D, Rudski L, Bax JJ, Stephan von Bardeleben R, Patterson T, Redwood S, Bapat VN, Nickenig G, Lurz P, Hausleiter J, Kodali S, Hahn RT, Maisano F, Enriquez-Sarano M. Tricuspid Regurgitation: From Imaging to Clinical Trials to Resolving the Unmet Need for Treatment. JACC Cardiovasc Imaging. 2024 Jan;17(1):79-95

17. Andreas M, Burri H, Praz F, Soliman O, Badano L, Barreiro M, Cavalcante JL, de Potter T, Doenst T, Friedrichs K, Hausleiter J, Karam N, Kodali S, Latib A, Marijon E, Mittal S, Nickenig G, Rinaldi A, Rudzinski P, Russo M, Starck C, von Bardeleben RS, Wunderlich N, Zamorano JL, Hahn RT, Maisano F, Leclercq C. Tricuspid valve disease and cardiac implantable electronic devices. Eur Heart J. 2024 Feb 1;45(5):346-365

18. Zoghbi WA, Jone PN, Chamsi-Pasha MA, Chen T, Collins KA, Desai MY, Grayburn P, Groves DW, Hahn RT, Little SH, Kruse E, Sanborn D, Shah SB, Sugeng L, Swaminathan M, Thaden J, Thavendiranathan P, Tsang W, Weir-McCall JR, Gill E. Guidelines for the Evaluation of Prosthetic Valve Function With Cardiovascular Imaging: A Report From the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration With the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2024 Jan;37(1):2-63

19. Layec J, Decroocq M, Delelis F, Appert L, Guyomar Y, Riolet C, Dumortier H, Mailliet A, Tribouilloy C, Maréchaux S, Menet A. Dyssynchrony and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure Patients With Unfavorable Electrical Characteristics. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Jul;16(7):873-884

20. Hanneman K, Playford D, Dey D, van Assen M, Mastrodicasa D, Cook TS, Gichoya JW, Williamson EE, Rubin GD; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. Value Creation Through Artificial Intelligence and Cardiovascular Imaging: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024 Feb 6;149(6):e296-e311

21. Dey D, Arnaout R, Antani S, Badano A, Jacques L, Li H, Leiner T, Margerrison E, Samala R, Sengupta PP, Shah SJ, Slomka P, Williams MC, Bandettini WP, Sachdev V. Proceedings of the NHLBI Workshop on Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: Translation to Patient Care. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Sep;16(9):1209-1223

22. Huttin O, Girerd N, Jobbe-Duval A, Constant Dit Beaufils AL, Senage T, Filippetti L, Cueff C, Duarte K, Fraix A, Piriou N, Mandry D, Pace N, Le Scouarnec S, Capoulade R, Echivard M, Sellal JM, Marrec M, Beaumont M, Hossu G, Trochu JN, Sadoul N, Marie PY, Guenancia C, Schott JJ, Roussel JC, Serfaty JM, Selton-Suty C, Le Tourneau T. Machine Learning-Based Phenogrouping in MVP Identifies Profiles Associated With Myocardial Fibrosis and Cardiovascular Events. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Oct;16(10):1271-1284

23. Meucci MC, Lillo R, Del Franco A, Monda E, Iannaccone G, Baldassarre R, Di Nicola F, Parisi V, Lombardo A, Spinelli L, Biagini E, Pieroni M, Pisani A, Crea F, Iaccarino G, Limongelli G, Olivotto I, Graziani F. Prognostic Implications of the Extent of Cardiac Damage in Patients With Fabry Disease. J Am Coll Cardiol. 2023 Oct 10;82(15):1524-1534

24. Deharo F, Arregle F, Bohbot Y, Tribouilloy C, Cosyns B, Donal E, Di Lena C, Selton Suty C, Bourg C, Hubert S, Casalta JP, Philip M, Martel H, Gouriet F, Habib G. Multimodality imaging in marantic endocarditis associated with cancer: a multicentric cohort study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Nov 23;24(12):1620-1626

25. Celeng C, Takx RAP. Cancer-associated marantic endocarditis: a rare but relevant complication. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Nov 23;24(12):1627-1628

26. Foulkes SJ, Howden EJ, Dillon HT, Janssens K, Beaudry R, Mitchell AM, Lindqvist A, Wallace I, Wright L, Costello BT, Claessen G, Haykowsky MJ, La Gerche A. Too Little of a Good Thing: Strong Associations Between Cardiac Size and Fitness Among Women. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Jun;16(6):768-778

27. Arai AE, Schulz-Menger J, Shah DJ, Han Y, Bandettini WP, Abraham A, Woodard PK, Selvanayagam JB, Hamilton-Craig C, Tan RS, Carr J, Teo L, Kramer CM, Wintersperger BJ, Harisinghani MG, Flamm SD, Friedrich MG, Klem I, Raman SV, Haverstock D, Liu Z, Brueggenwerth G, Santiuste M, Berman DS, Pennell DJ. Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance vs SPECT Imaging for Detection of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2023 Nov 7;82(19):1828-1838

28. Ricci F, Khanji MY, Bisaccia G, Cipriani A, Di Cesare A, Ceriello L, Mantini C, Zimarino M, Fedorowski A, Gallina S, Petersen SE, Bucciarelli-Ducci C. Diagnostic and Prognostic Value of Stress Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2023 Jul 1;8(7):662-673

29. Wang J, Yang S, Ma X, Zhao K, Yang K, Yu S, Yin G, Dong Z, Song Y, Cui C, Li J, Wang C, Hao J, Lu M, Chen X, Zhao S. Assessment of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy improves risk stratification based on current guidelines. Eur Heart J. 2023 Dec 1;44(45):4781-4792

30. Pontone G, Guaricci AI, Fusini L, Baggiano A, Guglielmo M, Muscogiuri G, Volpe A, Abete R, Aquaro G, Barison A, Bogaert J, Camastra G, Carigi S, Carrabba N, Casavecchia G, Censi S, Cicala G, De Cecco CN, De Lazzari M, Di Giovine G, Di Roma M, Dobrovie M, Focardi M,

Gaibazzi N, Gismondi A, Gravina M, Lanzillo C, Lombardi M, Lorenzoni V, Lozano-Torres J, Martini C, Marzo F, Masi A, Memeo R, Moro C, Nese A, Palumbo A, Pavon AG, Pedrotti P, Marra MP, Pica S, Pradella S, Presicci C, Rabbat MG, Raineri C, Rodriguez-Palomares JF, Sbarbati S, Schoepf UJ, Squeri A, Sverzellati N, Symons R, Tat E, Timpani M, Todiere G, Valentini A, Varga-Szemes A, Masci PG, Schwitter J. Cardiac Magnetic Resonance for Prophylactic Implantable-Cardioverter Defibrillator Therapy in Ischemic Cardiomyopathy: The DERIVATE-ICM International Registry. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Nov;16(11):1387-1400

31. Yang S, Zhao K, Yang K, Song J, Yu S, Wang J, Dong Z, Ma X, Yin G, Li J, Cheng H, Lu M, Chen X, Zhao S. Subendocardial Involvement as an Underrecognized LGE Subtype Related to Adverse Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Sep;16(9):1163-1177

32. Ge Y, Antiochos P, Seno A, Qamar I, Blankstein R, Steigner M, Aghayev A, Jerosch-Herold M, Tedrow UB, Stevenson WG, Kwong RY. Diagnostic Impact and Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Ventricular Arrhythmias. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Dec;16(12):1536-1549

33. Stevenson A, Bray JJH, Tregidgo L, Ahmad M, Sharma A, Ng A, Siddiqui A, Khalid AA, Hylton K, Ionescu A, Providencia R, Kirresh A. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Detected on Cardiac Magnetic Resonance in Cardiac Sarcoidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Mar;16(3):345-357

34. Shenoy C, Bawaskar PH. Late Gadolinium Enhancement on Cardiac Magnetic Resonance in Suspected Cardiac Sarcoidosis: Is it Diagnostic or Prognostic? Yes. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Mar;16(3):358-360

35. Wang J, Zhang J, Hosadurg N, Iwanaga Y, Chen Y, Liu W, Wan K, Patel AR, Wicks EC, Gkoutos GV, Han Y, Chen Y. Prognostic Value of RV Abnormalities on CMR in Patients With Known or Suspected Cardiac Sarcoidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Mar;16(3):361-372

36. Ricci F, Bisaccia G, Mansour D, Molinari LV, Di Mauro M, Renda G, Khanji MY, Gallina S. Prognostic Significance of Late Gadolinium Enhancement in Fabry Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Cardiol. 2023 Sep 1;202:4-5

37. Beijnink CWH, Raessens S, Ortiz-Pérez JT, Bodí V, Alamar M, Lorenzatti D, Gavara J, Alonso Tello A, Palomares JFR, Nijveldt R. Prognostic Significance of Papillary Muscle Infarction After Reperfused STEMI: A Longitudinal Outcome Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Nov;16(11):1488-1490

38. Bietenbeck M, Meier C, Korthals D, Theofanidou M, Stalling P, Dittmann S, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Yilmaz A. Possible Causes and Clinical Relevance of a "Ring-Like" Late Gadolinium Enhancement Pattern. JACC Cardiovasc Imaging. 2024 Jan;17(1):104106

39. Mahmood A, Simon J, Cooper J, Murphy T, McCracken C, Quiroz J, Laranjo L, Aung N, Lee AM, Khanji MY, Neubauer S, Raisi-Estabragh Z, Maurovich-Horvat P, Petersen SE. Neuroticism personality traits are linked to adverse cardiovascular phenotypes in the UK Biobank. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Oct 27;24(11):1460-1467

40. Evangelista A, Sitges M, Jondeau G, Nijveldt R, Pepi M, Cuellar H, Pontone G, Bossone E, Groenink M, Dweck MR, Roos-Hesselink JW, Mazzolai L, van Kimmenade R, Aboyans V, Rodríguez-Palomares J. Multimodality imaging in thoracic aortic diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiology working group on aorta and peripheral vascular diseases. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023 Apr 24;24(5):e65-e85

41. Wu J, Zafar MA, Liu Y, Chen JF, Li Y, Ziganshin BA, Ellauzi H, Mukherjee SK, Rizzo JA, Elefteriades JA. Fate of the unoperated ascending thoracic aortic aneurysm: three-decade experience from the Aortic Institute at Yale University. Eur Heart J. 2023 Nov 14;44(43):4579-4588

42. Mittal TK, Hothi SS, Venugopal V, Taleyratne J, O'Brien D, Adnan K, Sehmi J, Daskalopoulos G, Deshpande A, Elfawal S, Sharma V, Shahin RA, Yuan M, Schlosshan D, Walker A, Abdel Rahman SE, Sunderji I, Wagh S, Chow J, Masood M, Sharma S, Agrawal S, Duraikannu C, McAlindon E, Mirsadraee S, Nicol ED, Kelion AD. The Use and Efficacy of FFR-CT: Real-World Multicenter Audit of Clinical Data With Cost Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Aug;16(8):1056-1065

43. Gallone G, Bellettini M, Gatti M, Tore D, Bruno F, Scudeler L, Cusenza V, Lanfranchi A, Angelini A, de Filippo O, Iannaccone M, Baldetti L, Audisio K, Demetres M, Risi G, Rizzello G, Porto I, Fonio P, Prati F, Williams MC, Koo BK, Pontone G, Depaoli A, Libby P, Stone GW, Narula J, de Ferrari GM, d'Ascenzo F. Coronary Plaque Characteristics Associated With Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Patients and Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Dec;16(12):1584-1604

44. Fuchs A, Kühl JT, Sigvardsen PE, Afzal S, Knudsen AD, Møller MB, de Knegt MC, Sørgaard MH, Nordestgaard BG, Køber LV, Kofoed KF. Subclinical Coronary Atherosclerosis and Risk for Myocardial Infarction in a Danish Cohort : A Prospective Observational Cohort Study. Ann Intern Med. 2023 Apr;176(4):433-442

45. Budoff MJ, Kinninger A, Gransar H, Achenbach S, Al-Mallah M, Bax JJ, Berman DS, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chow BJW, Cury RC, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Leipsic J, Lin FY, Kim YJ, Marques H, Pontone G, Rubinshtein R, Shaw LJ, Villines TC, Min JK; CONFIRM Investigators. When Does a Calcium Score Equate to Secondary Prevention?: Insights From the Multinational CONFIRM Registry. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Sep;16(9):1181-1189

46. Saba L, Cau R, Murgia A, Nicolaides AN, Wintermark M, Castillo M, Staub D, Kakkos SK, Yang Q, Paraskevas KI, Yuan C, Edjlali M, Sanfilippo R, Hendrikse J, Johansson E, Mossa-Basha M, Balu N, Dichgans M, Saloner D, Bos D, Jager HR, Naylor R, Faa G, Suri JS, Costello J, Auer DP, Mcnally JS, Bonati LH, Nardi V, van der Lugt A, Griffin M, Wasserman BA, Kooi ME, Gillard J, Lanzino G, Mikhailidis DP, Mandell DM, Benson JC, van Dam-Nolen DHK, Kopczak A, Song JW, Gupta A, DeMarco JK, Chaturvedi S, Virmani R, Hatsukami TS, Brown M, Moody AR, Libby P, Schindler A, Saam T. Carotid Plaque-RADS: A Novel Stroke Risk Classification System. JACC Cardiovasc Imaging. 2024 Jan;17(1):62-75

47. Whitmore K, Zhou Z, Chapman N, Huynh Q, Magnussen CG, Sharman JE, Marwick TH. Impact of Patient Visualization of Cardiovascular Images on Modification of Cardiovascular Risk Factors: Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2023 Aug;16(8):1069-1081

48. Whitmore K, Zhou Z, Magnussen CG, Carrington MJ, Marwick TH. Influence of Repeated Plaque Visualization on Cardiovascular Risk Reduction after 3 years; a randomized controlled trial. Eur J Prev Cardiol. 2024 Jan 19:zwae026. doi: 10.1093/eurjpc/zwae026. Epub ahead of print

49. Danziger S, Levav J, Avnaim-Pesso L. Extraneous factors in judicial decisions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 26;108(17):6889-92