

Liebe Leserinnen und Leser,

In der zweiten Ausgabe des Jahres 2004 wird Ihnen unter anderem Herr Dr. Ferenc mit ISAR-REACT eine jetzt veröffentlichte klinische Studie unter wesentlicher Beteiligung unseres Herz-Zentrums vorstellen, die die antithrombotische Therapie bei Katheterintervention bedeutsam weiterentwickelt hat. Nach den Ergebnissen der EPISTENT-Studie (Evaluation of I Ib/IIIa Platelet Inhibition for Stenting) war zunächst die periinterventionelle Gabe von Abciximab die beste verfügbare antithrombotische Behandlung bei geplanter koronarer Stentimplantation. EPISTENT konnte zeigen, dass Abciximab im Vergleich zu Placebo das Risiko periinterventioneller Infarkte um mehr als die Hälfte senkt. Die preisgünstigeren Alternativen zu Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban, blieben aufgrund des umstrittenen Studiendesigns von ESPRIT-Studie (Enhanced Suppression of the Platelet I Ib/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) und der Unterlegenheit von Tirofiban gegenüber Abciximab in TARGET (Tirofiban And ReoPro® Give Similar Efficacy Outcomes Trial) immer fragwürdig. Die Gabe von Abciximab bei geplanter Stentimplantation blieb somit der unangefochtene Goldstandard bei Katheterintervention. Nicht umsonst hat der sparsame nationale Gesundheitsdienst Großbritanniens die Verwendung von Abciximab bei koronarer Stentimplantation trotz der hohen Kosten zur bindenden Leitlinie gemacht.

Die ISAR-REACT-Studie geht einen Schritt weiter: Sie zeigt, dass ein periinterventionelles antithrombotisches Regime mit Aufwärtigungsdosis von 600 mg Clopidogrel in Verbindung mit den ursprünglichen verwendeten periinterventionellen Heparindosen gleich wirksam ist wie der alte Goldstandard, dabei aber gleichzeitig die Rate transfusionsbedürftige Blutungen und Thrombozytopenien reduziert. Die neue Behandlung ist somit bei gleicher Effektivität deutlich sicherer. In ISAR-REACT wurden nicht nur Patienten mit niedrigem Risiko eingeschlossen: Zwei Drittel der Läsionen waren komplex, ein Fünftel der Patienten hatte an einem Typ

*2 Diabetes und 40 % litten unter einer schweren Angina (CCS Klasse III oder IV). Dennoch sollte man sich hüten, die Ergebnisse von ISAR-REACT-1 auch auf Patienten mit dem höchsten Interventionsrisiko, wie solche mit insulinbehandeltem Diabetes oder akutem Myokardinfarkt, zu übertragen. Dies müssen weitere Studien klären. Einstweilen können sich aber die meisten unserer elektiven Patienten, die zur interventionellen Behandlung kommen, über eine deutlich verbesserte und sicherere periinterventionelle antithrombotische Therapie freuen.*

*Wegen Platzmangels hat die vorliegende Ausgabe kein zentrales Merkblatt. Diese Reihe setzen wir in der nächsten Ausgabe mit einer aktualisierten Version der Ansprechpartner im Herzzentrum fort.*

*Herzlichst Ihr*

*Franz – Josef Neumann*

<b>Fortbildung</b>	<b>4</b>	<i>Ist die Mitralsuffizienz im Endstadium noch operativ zu behandeln?</i>
<b>Frühbesprechung</b>	<b>9</b>	<i>B-Typ Natriuretisches Peptid bei akuter Atemnot</i>
	<b>12</b>	<i>Regression der Koronarsklerose durch Kurzzeitinfusion von modifiziertem HDL (APO A<sub>1</sub> Milano)?</i>
	<b>15</b>	<i>PCI bei kardiogenem Schock</i>
	<b>21</b>	<i>ISAR-REACT</i>
<b>Bereiche und Abteilungen</b>	<b>23</b>	<i>Kernspintomographie des Herzens (Teil 2)</i>

## Ist die Mitralinsuffizienz im Endstadium noch operativ zu behandeln?

W. Zeh

### Einleitung

Mitralinsuffizienz im Endstadium meint einen in Folge einer bedeutsamen Mitralklappeninsuffizienz schwer geschädigten linken Ventrikel (LV). Der Begriff impliziert eine ungünstige Prognose und meist auch eine schwere Symptomatik.

Die im Titel gestellte Frage bezieht sich auf die Befürchtung, dass ein schon schwer geschädigter linker Ventrikel nach operativer Aufhebung der Regurgitationsmöglichkeit in das Niederdrucksystem linker Vorhof und damit durch Zunahme der Nachlast versagen könnte. Diese Frage kann heute klar beantwortet werden.

### Ursachen

Der Mitralklappenapparat ist eine komplexe anatomische und funktionelle Einheit, die sich aus den Mitralsegeln, dem Mitralklappenring, den Sehnenfäden, den Papillarmuskeln und den zugehörigen Abschnitten der linksventrikulären Wand zusammensetzt. Demzufolge gibt es unterschiedliche Mechanismen, die zu einer Mitralinsuffizienz führen. Diese haben z. T. unterschiedliche therapeutische Konsequenzen und auch eine differente Prognose.

Das Ursachenspektrum hat sich in den letzten Jahrzehnten gewandelt

und sieht in unseren Breiten ungefähr so aus (1):

- myxomatös (Prolapssyndrom): ca. 60 %
- ischämisch (infarktbedingt): ca. 30 %
- endokarditisch ca. 5 %
- rheumatisch ca. 5 %

Dementsprechend und auch wegen der klassischen Pathophysiologie wird in den meisten Publikationen zu diesem Thema die Mitralinsuffizienz bei Prolapssyndrom untersucht.

### Pathophysiologie

Auch eine schwere Mitralinsuffizienz führt meist erst nach vielen Jahren zur Symptomatik und nach weiteren Jahren zu einer schweren Schädigung des linken Ventrikels.

In dieser Zeit laufen zuerst logische und auch sinnvolle, letztlich aber doch deletäre Anpassungsmechanismen ab – wie bei allen chronischen Herzerkrankungen. Die wichtigsten Stadien dieses Verlaufs seien kurz skizziert (2):

- Übergang von normalen hämodynamischen Verhältnissen zu einer akuten schweren Mitralinsuffizienz: Die Volumenbelastung führt zu einer Verlängerung der Sarkomere und damit des enddiastolischen Volumens. Gleichzeitig wird die Nach-

last (endsystolische Wandspannung) gesenkt durch den Auswurf von Blut in das „Niederdrucksystem“ linker Vorhof. Das enddiastolische Volumen nimmt zu, das endsystolische ab – der Ejektionsfraktion (EF) nimmt also zu (volumenbelasteter Ventrikel) und wird hochnormal.

- Übergang zu einer chronisch kompensierten Mitralinsuffizienz:

Über Jahre entwickelt sich die für dieses Vitium typische exzentrische Hypertrophie: Das enddiastolische Volumen nimmt beträchtlich zu. Durch die Vergrößerung des Radius nimmt nach der Gleichung von LaPlace die Wandspannung, also die Nachlast wieder zu. Dadurch steigt auch das endsystolische Volumen wieder an, die bisher hochnormale EF nimmt ab, bleibt aber noch normal.

- Übergang zu einer chronisch dekompensierten Mitralinsuffizienz:

Durch die langjährige Volumenbelastung wird der linke Ventrikel jetzt schwächer: Das endsystolische Volumen nimmt jetzt deutlich zu, auch im Verhältnis zum enddiastolischen Volumen, die Ejektionsfraktion sinkt langsam aber stetig. Nur durch die erhebliche Vordehnung des linken Ventrikels und die Regurgitationsmöglichkeit in den linken Vorhof wird jetzt noch eine relativ gute EF vorgespiegelt. Hier maskiert sich ein oft bereits schwer geschädigter linker Ventrikel! Dies ist der Grund, warum bei vielen dieser Patienten direkt nach einer Mitralklappenoperation der linke Ventrikel plötz-

lich erheblich schlechter erscheint (reduzierte EF, niedrigeres Herzminutenvolumen) als präoperativ, obwohl doch die primäre Ursache des Problems behoben ist. Dies ist auch der Grund für die Befürchtung, dass der linke Ventrikel nach der Operation versagt.

### Der natürliche Verlauf der schweren Mitralklappeninsuffizienz

Dieser wurde mit eindrucksvollem Resultat untersucht von einer Arbeitsgruppe der Mayo Clinic (3):

229 Patienten (im Schnitt 65 Jahre alt und zu 70 % Männer) mit schwerer Mitralinsuffizienz bei Prolaps wurden über durchschnittlich 10 Jahre beobachtet. Die EF war mit 65 % normal, die Mehrzahl der Patienten (65 %) war asymptomatisch.

Die wichtigsten Ergebnisse:

- Die 86 konservativ behandelten Patienten hatten mit 6,3 %/Jahr eine höhere Mortalitätsrate als eine gesunde Vergleichsgruppe.
- Patienten im NYHA-Stadium III oder IV (auch kurzfristig) hatten die exzessive Mortalitätsrate von 34 %/Jahr.
- Nach 10 Jahren hatten von den konservativ behandelten Patienten 30 % Vorhofflimmern und 63 % waren herzinsuffizient geworden. 90 % waren entweder operiert worden oder gestorben!
- Dass auch eine nur gering vermindert gemessene EF zu einem deutlich schlechteren Ergebnis führt, zeigt Abb. 1.:

Auch bei günstigen klinischen Voraussetzungen hat dieses Krankheitsbild also eine hohe Morbidität und Mortalität. Eine Operation ist quasi unvermeidlich und sollte daher rechtzeitig durchgeführt werden.

**Vergleich Operation - konservative Therapie**

Aus den genannten Gründen ist eine randomisierte Studie zu diesem Thema nie durchgeführt worden und man muss schon ziemlich weit in die Medizingeschichte zurückgehen, um wenigstens retrospektiv erhobene Daten zu finden (4):

1978 veröffentlicht eine Gruppe aus Seattle die Ergebnisse von 249 Patienten, die über ca. 7 Jahre beobachtet wurden. 71 % wurden operiert, bei 72 % von diesen wurde schon damals eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt. Trotz einer nach heutigen Maßstäben hohen Opera-

tionsmortalität von 12,4 % (28 % bei Mitralklappenersatz!) sind dennoch die Ergebnisse der Operation drastisch besser als die einer konservativen Therapie:

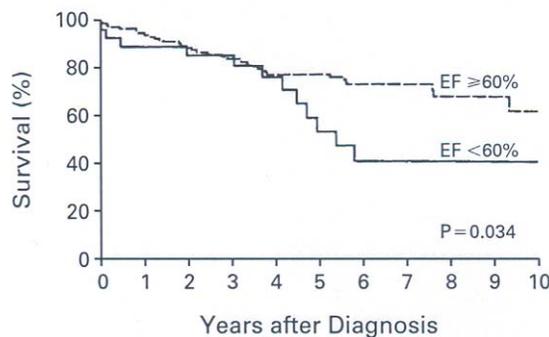
Überlebensrate bei EF 31 % - 50 %	OP	Konservativ
5 Jahre	82 %	45 %
10 Jahre	78 %	< 20 %

**Präoperative Ejektionsfraktion und postoperative Prognose**

Die oben geschilderte Pathophysiologie und damit die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Operation wird auch durch folgende Untersuchung unterstrichen (5):

409 Patienten mit schwerer Mitralsuffizienz wurden von 1980 bis 1989 operiert und über 10 Jahre beobachtet. Das Überleben in Abhängigkeit von der präoperativen EF zeigt Abbildung 2.

Die echokardiographisch gemessene EF war dabei der beste Prädiktor für das späte Überleben. Das relative Sterberisiko für Patienten mit EF < 50 % betrug dabei 2,79 gegenüber Patienten mit normaler EF.



No. AT RISK	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EF ≥60%	185	109	94	83	69	61	45	30	19	11	6
EF <60%	44	24	21	20	15	9	6	4	1	1	1

Abb.1: Langzeitüberleben bei konservativer Therapie in Abhängigkeit von der EF (aus: Ling LH et al. N Engl J Med 1996; 335: 1417-23)

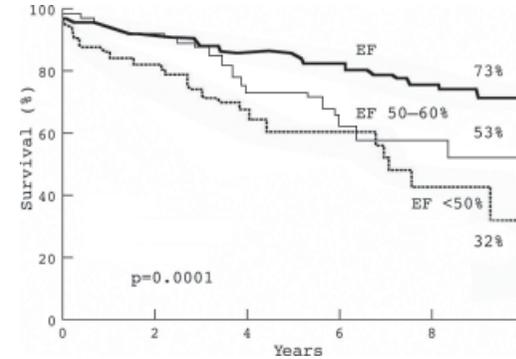


Abb. 2: Langzeitüberleben nach Mitralklappenoperation in Abhängigkeit von der präoperativen EF (aus: Enriquez-Sarano M. Heart 2002; 87: 79-85)

**Publizierte Resultate**

Es gibt nur wenige publizierte Resultate über den langfristigen Erfolg einer Mitralklappenoperation bei Patienten mit bedeutsamer Mitralsuffizienz und schwer eingeschränkter LV-Funktion. Stellvertretend seien zwei Publikationen besonders hervorgehoben:

1. Eine Untersuchung des Hopital Tenon, Paris, aus dem Jahre 1996 (6): Es wurden 52 Patienten mit einer EF von 43 % und schwerer Mitralsuffizienz operiert und beobachtet. Die operative Mortalität betrug nur 3,8 %. Diese war nicht verschieden von der bei Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion und war ausschließlich bedingt durch hämodynamisches Versagen. Die 8-Jahres-Überlebensrate betrug 81 % nach Rekonstruktion und 60 % nach Klappenersatz; dies unterstreicht die Wichtigkeit, nach Möglichkeit immer eine Rekonstruktion anzustreben.

2. Die Pathophysiologie einer relativen Mitralsuffizienz bei primärer linksventrikulärer Insuffizienz ist sicherlich eine andere als bei primär valvulärer Erkrankung. Dennoch ist es möglich, Erkenntnisse zu gewinnen über die Machbarkeit der Operation und ihre langfristigen Ergebnisse. Der Nestor auf diesem Gebiet ist Bolling aus Ann Arbor: Aktuell publiziert sind 167 Patienten, alle im NYHA-Stadium III oder IV, mit einer durchschnittlichen EF von 14 %. Bei einer perioperativen Mortalität von 5,4 % lagen die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten bei 82 %, 71 % bzw. 52 %. Ein respektables Ergebnis bei diesen schwerstkranken Menschen (7).

**Empfehlungen**

Die aktuell gültigen Empfehlungen der American Heart Association wurden 1998 publiziert (8) und sind eine wohl begründete Richtschnur für therapeutische Entscheidungen. Dennoch gilt natürlich die individuelle Therapiefreiheit des einzelnen Arztes, die den individuellen Patienten im Blickfeld hat.

Kurz zusammengefasst lässt sich sagen, dass bei zu erwartender Rekonstruierbarkeit der Klappe eine untere Grenze der EF nicht existiert, also potentiell jeder Patient operiert werden kann und soll. Die eingangs beschriebene Sorge, dass ein schwer

geschädigter linker Ventrikel den Wegfall der Regurgitationsmöglichkeit in den linken Vorhof hämodynamisch nicht verkraftet, ist in diesem Fall nicht begründet. Die Größenzunahme des linken Ventrikels bei schwerer Mitralinsuffizienz führt zu einer stetigen Zunahme der Wandspannung und damit der Nachlast, so dass die hämodynamische Korrektur durch Operation umgekehrt rasch zu einer Erholung durch Abnahme der Wandspannung und zunehmenden Verkleinerung des linken Ventrikels führt (9). Ist abzusehen, dass die Klappe nicht rekonstruiert werden kann, sollte nur bei einer EF > 30 % operiert werden. Bei noch niedrigerer EF ist die operative Mortalität sehr hoch, eine konservative Therapie wird empfohlen.

Dies liegt daran, dass bei einer Rekonstruktion die ursprüngliche Geometrie und damit die natürliche Funktionsweise des linken Ventrikels wesentlich besser erhalten bleibt als bei einem Ersatz. Deshalb haben Patienten nach Klappenersatz eine höhere Operationsmor-

talität als bei Rekonstruktion (trotz kürzerer OP-Zeit!), eine niedrigere postoperative EF, eine schlechtere postoperative Leistungsfähigkeit und nicht zuletzt eine verminderte Überlebensrate. Zudem müssen sie lebenslang Marcumar einnehmen. Aus diesem Grund gibt es auch eine untere Grenze der EF, ab der ein Klappenersatz nicht mehr durchgeführt werden sollte.

**Notabilia**

- Eine schwere Mitralinsuffizienz führt immer zu einem linksventrikulären Schaden.
- Die Adaptationsmechanismen des linken Ventrikels führen zu einer oft langen klinischen und hämodynamischen Stabilität.

- Die Schädigung des linken Ventrikels setzt lange vor der Symptomatik und auch vor einer messbaren Minderung der EF ein.
- Bei normaler EF ist die Prognose bei Operation sehr gut, bei stark eingeschränkter EF ist die Prognose ungünstig

- Wenn immer möglich, sollte eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt werden – sie bietet dem Patienten erhebliche Vorteile.
- Eine Mitralklappenrekonstruktion kann und sollte auch bei einer EF < 30 % durchgeführt werden.

**Literatur**

(1) Otto CM. *Heart* 2003; 89: 100-105  
 (2) Carabello BA. *N Engl J Med* 1997; 337: 32-41  
 (3) Ling LH et al. *N Engl J Med* 1996; 335: 1417-23  
 (4) Hammermeister KE et al. *Circulation* 1978; 57:341-349  
 (5) Enriquez-Sarano M et al. *Circulation* 1994; 90: 830-837  
 (6) Acar J et al. *J of Heart Valve Disease* 1996; 5: 421-429  
 (7) Romano MA et al. *Heart Fail Monit.* 2003; 4: 7-12  
 (8) Bonow RO et al. *JACC* 1998; 32: 1486-1588  
 (9) Corin WJ et al. *Circulation* 1987; 76: 59-67

## B-Typ Natriuretisches Peptid bei akuter Atemnot

Über das B-Typ Natriuretische Peptid (BNP) wurde an dieser Stelle zuletzt im Juli 2002 berichtet. Aus aktuellem Anlass darf ich in dieser Ausgabe auf eigene Daten für den Einsatz bei Patienten mit akutem Atemnot hinweisen. Unsere Arbeitsgruppe an der medizinischen Universitätsklinik Basel konnte zeigen, dass die Verwendung von BNP, eines Markers für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, die Evaluation und Behandlung von Patienten mit akuter Atemnot deutlich verbessert. Die Ergebnisse der randomisierten BASEL (B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evalu-

ation) Studie wurden am 12. Februar 2004 in „*The New England Journal of Medicine*“ veröffentlicht. Die Verwendung von BNP zusätzlich zu der üblichen klinischen Beurteilung verringert die Notwendigkeit zur stationären Behandlung, verringert die Notwendigkeit zur Behandlung auf der Intensivstation, verringert die Dauer der Behandlung, und verringert die gesamten Behandlungskosten um 26 %. Atemnot ist das Leitsymptom ganz verschiedener Erkrankungen. Herz- und Lungenerkrankungen sind sehr häufig, und damit die Wichtigsten. Unglücklicherweise ist aber die

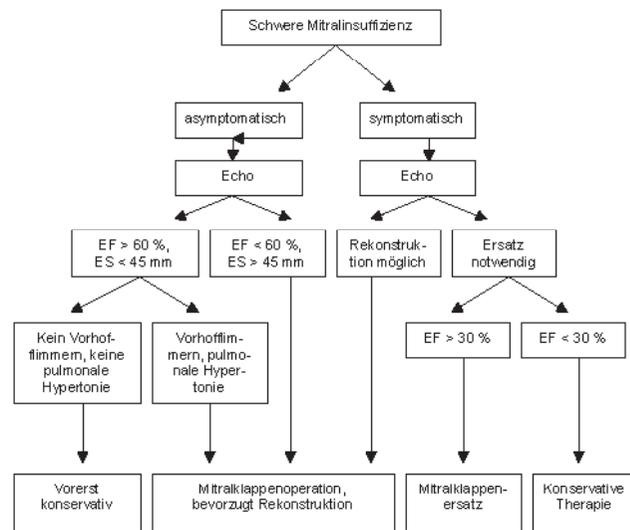
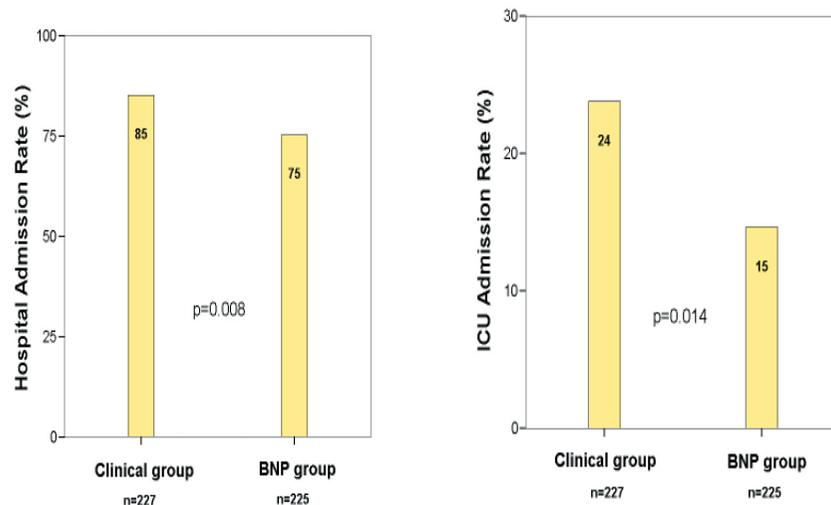


Abb. 3: Flussdiagramm für Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz (adaptiert aus: Otto CM. *N Engl J Med* 2001; 345: 740-746, nach den Guidelines der American Heart Association und des American College of Cardiology 1998)

schnelle und genaue Differenzierung der Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz) von anderen Ursachen der Atemnot häufig schwierig, vor allem für die Ärzte auf der Notfallstation.

Die Epidemie der Herzinsuffizienz hat enorme medizinische und sozio-ökonomische Bedeutung. Sie ist sehr häufig und mit einem hohen Risiko verbunden, daran zu versterben, oder wegen immer wieder auftretender starker Atemnot in die Klinik eingewiesen zu werden. Die alleinigen Behandlungskosten werden in Deutschland auf über 4 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt. Dies unterstreicht die große Notwendigkeit für ein kosteneffektives Management. Gerade dafür ist jedoch eine schnelle und genaue Diagnose unerlässlich.



**Abb. 1:** Die Verwendung von BNP reduziert die Notwendigkeit zur stationären Behandlung.

BNP wird vom Herz bei erhöhten intrakardialen Drucken und Volumen freigesetzt. Mehrere Beobachtungsstudien, unter anderem die *Breathing Not Properly Multinational Study*, hatten aufgezeigt, dass der BNP Wert bei Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich höher ist als bei Patienten, bei denen die Atemnot z. B. auf einer Lungenerkrankung basiert. Ein niedriger BNP Wert bei einem Patienten mit akuter Atemnot macht somit die Diagnose „Herzinsuffizienz“ sehr unwahrscheinlich und hilft uns Ärzten, zügig eine andere Ursache zu suchen. Umgekehrt erlaubt ein hoher BNP Wert oft, sehr schnell die Diagnose „Herzinsuffizienz“ zu stellen und umgehend mit der adäquaten Behandlung zu beginnen. Der unmittelbare Beginn der richtigen

**Abb. 2:** Die Verwendung von BNP reduziert die Notwendigkeit der Verlegung auf die Intensivstation.

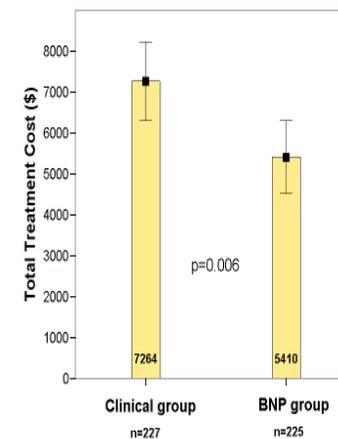
Behandlung wiederum beschleunigt den Erholungsprozess des Patienten und verkürzt die Dauer der Atemnot. Die BASEL Studie ist nun die erste randomisierte Studie, die überprüfte, ob die Verwendung von BNP für das Ärzteteam auf der Notfallstation tatsächlich hilfreich ist und die Patientenbehandlung verbessert.

Die BASEL Studie wurde auf der Notfallstation der Medizinischen Universitätsklinik Basel durchgeführt. Sie wurde unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds, die Schweizerische Herzstiftung, die Krokus Stiftung, die Novartis Stiftung, und die Universität Basel. Wir analysierte 452 Patienten, welche sich mit akuter Atemnot auf der Notfallstation vorstellten. Die diagnostische Evaluation beinhaltete u. a. eine detaillierte Patientenbefragung, die körperliche Untersuchung, EKG,

Röntgen Thorax, und verschiedene Standard-Blutuntersuchungen bei allen Patienten. Zusätzlich wurde bei 225 Patienten der BNP Wert bestimmt. Die Ergebnisse zeigen nun, dass die Verwendung des BNP-Wertes das Zeitintervall bis zur Verabreichung der adäquaten Therapie von 90 auf 63 Minuten reduzierte, die Notwendigkeit zur stationären Behandlung wurde von 85 % auf 75 %, die Notwendigkeit zur Behandlung auf der Intensivstation von 24 % auf 15 % reduziert. Zusätzlich konnte die gesamte Behandlungsdauer von 11 auf 8 Tage reduziert werden (Abbildung 1-3). Dies ging mit einer Kostenreduktion von ca. 1,800 Euro pro Patient einher. Die 30-Tages Mortalität lag bei 12 % in der Kontrollgruppe und bei 10 % in der BNP Gruppe. Aufgrund dieser eindrucksvollen Daten bemühen wir uns momentan zu überprüfen ob die exzellenten Ergebnisse der BNP Bestimmung u. a. auch auf Patienten übertragen werden können, die sich mit Atemnot beim niedergelassenen Arzt vorstellen.

Zusammenfassend unterstützen die Daten der BASEL Studie die Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, die Bestimmung von BNP sehr früh in der Abklärung von Patienten mit Atemnot einzusetzen, in vollem Umfang.

Ch. Müller



**Abb. 3:** Durch die Verwendung von BNP werden die gesamten Behandlungskosten um 26 % reduziert.

*Literatur:*  
Mueller Ch et al. *N Engl J Med* 2004;350:647-54.

## Regression der Koronarsklerose durch Kurzzeitinfusion von modifiziertem HDL(APO A<sub>1</sub> Milano)?

Der Gardasee ist vielen Mitarbeitern des Herz-Zentrums seit Jahren als ideales Surfrevier bekannt. Er bietet jedoch noch weitere Besonderheiten. In dem am Seeufer gelegenen und von uns bevorzugten Ort Limone leben 40 Personen, die eine Variante des APO-Lipoproteins A<sub>1</sub> besitzen, das als APO A<sub>1</sub> Milano in die Literatur eingegangen ist. Diese Personen haben trotz niedriger HDL-Spiegel eine lange Lebenserwartung und entwickeln keine koronare Herzkrankung. Interessanterweise erstreckt sich dieser Schutz gegen KHK nicht auf die Karotisatherosklerose. Bei dem APO A<sub>1</sub> Milano ist an einer Position (173) Cystein gegen Arginin ausgetauscht. Dadurch kann es zu Disulfidbrücken mit andern APO A<sub>1</sub> Milano oder auch mit einem anderen HDL-Molekülen, z. B. APO A<sub>2</sub>, kommen. In Tierstudien war bereits eine Regression der Atherosklerose nach Infusion des APO A<sub>1</sub> Milano dokumentiert worden.

In einer prospektiven multizentrischen randomisierten Studie wurden 57 Patienten eingeschlossen, bei denen im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms eine Koronarangiographie durchgeführt worden war. 12 Patienten erhielten Placebo und 24 Patienten erhielten je 15 bzw.

45 mg/kg Körpergewicht ETC-216, ein künstlich hergestelltes APO A<sub>1</sub> Milano in jeweils einer Infusion/Woche über 5 Wochen. Bei allen Patienten wurde eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung vor Beginn der Therapie durchgeführt. Es wurden nur Gefäße evaluiert, bei denen keine Intervention durchgeführt worden war. Nach 5 Wochen wurde die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung wiederholt und die Progression oder Regression der Arterien quantitativ erfasst und mit der Voruntersuchung verglichen. Die Patienten und Plazebogruppen waren bezüglich Alter, Größe und Gewicht, auch bezüglich des Gebrauches von Statinen, nicht unterschiedlich. In der mit APO A<sub>1</sub> behandelten Patientengruppe kam es zu einer Besserung der Messwerte, die sich auf den prozentualen Anteil des Plaque-Volumens, auf die absolute Menge des Plaque-Volumens und auf die maximale Dicke des Plaques in dem Gefäßsegment bezogen. Diese Veränderungen waren bereits nach 5 Wochen festzustellen! Die Limitationen der Studie sind in der sehr kleinen Patientengruppe zu sehen und auch in der Tatsache, dass keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der niedrigeren und

höher dosierten ETC-216 Dosis zu verzeichnen waren. Die Studie weist jedoch auf die Bedeutung des HDL-Cholesterins für die Regression der Koronarsklerose hin. Die Studie wirft außerdem die Frage auf, ob das ETC-216 besser ist als das normale HDL-Cholesterin. Über den Mechanismus der Rückbildung besteht ebenfalls noch Unklarheit. Ist es der retrograde Cholesterintransport von den Gefäßen in die Leber oder sind es andere antiatherogene Eigenschaften des HDL-Cholesterins wie antioxidative, entzündungshemmende, Prostazyklinstabilisierende, thrombozytenaggregationshemmende und NO-begünstigende Eigenschaften des HDL-Cholesterins?

Die Ergebnisse sind außerordentlich erstaunlich, insbesondere, dass in einer solch kurzen Zeit eine messbare Regression der Koronarsklerose festzustellen war. Weitere Untersuchungen an größeren Zahlen und evt. auch mit anderen HDL-Variationen sind sicherlich notwendig, um diesen Befund abzusichern. Bei positivem Ergebnis stünde damit immerhin eine Intervention zur Verfügung, mit welcher in einem relativ umschriebenen Zeitraum eine Rückbildung der Koronarsklerose erreicht werden könnte. Ein Behandlungskonzept, das fast märchenhaft erscheint.

### Wo liegt der optimale LDL-Cholesterinspiegel?

Seit längerer Zeit wird diskutiert, ob und ab welchem Cholesterinspiegel

eine Progression der Koronarsklerose zum Stillstand kommt. Von Birgelen und Mitarbeitern aus der Arbeitsgruppe von Herrn Erbel, Essen, gingen dieser Frage nach, indem sie in einer Beobachtungsstudie serielle intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen von 60 nicht stenotischen linken Hauptstammarterien bei Patienten analysierten, die im Verlauf von über 12 Monaten, im Mittel 18,3 Monate, eine erneute IVUS-Untersuchung hatten. Hierbei wurden Veränderungen in Lumen, Plaque-Größe und arteriellen Dimensionen in Relation zu den Lipidspiegeln (HDL- und LDL-Cholesterin) gesetzt.

Bei dieser Beobachtungsstudie wurden nur hochwertige serielle Untersuchungen des Hauptstammes mit IVUS berücksichtigt, die mehr als 12 Monate auseinander lagen. Es durften keine limitierenden Kalzifikationen bei der quantitativen Analyse der Gefäße im Querschnittbereich vorliegen, und der Ausgangsbefund durfte keine über 30 %igen Stenosen zeigen. Darüber hinaus durften keine Interventionen am proximalen Ramus interventricularis anterior oder an der Arteria circumflexa durchgeführt worden sein. Die Patienten wurden aufgeteilt in eine Gruppe, die im Zwischenzeitraum ein LDL-Cholesterin von über 120 mg/dl hatte, und eine Gruppe mit LDL-Cholesterin unter 120 mg/dl. In der Gruppe mit den niedrigeren Cholesterinwerten nahmen 97 % Statine ein, gegenüber 62 % in der

Gruppe mit LDL-Cholesterinwerten über 120 mg/dl. Naturgemäß unterschieden sich nicht nur die LDL-Cholesterinwerte, sondern auch das Gesamtcholesterin und das HDL-Cholesterin zwischen den beiden Gruppen.

Mit einer halbautomatischen mechanischen Rückzugsmethode wurde das Plaque-Volumen mittels IVUS im Bereich des linken Hauptstammes festgestellt. An jährlichen Veränderungen der IVUS-Parameter zwischen den Gruppen mit LDL-Werten unter 120 und über 120 mg/dl ergab sich, dass die Querschnittsfläche, die von der externen elastischen Membran umschlossen wird ebenso wie die Fläche, die von Plaques und Media gebildet wurden, und das freie Lumen sich in der Gruppe mit den niedrigeren Cholesterinwerten günstiger entwickelten als in der Gruppe mit den höheren LDL-Cholesterinwerten. In einer Regressionsanalyse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass es unterhalb eines Grenzwertes von 75 mg/dl im Durchschnitt zu keiner Progression der Koronarsklerose im linken Hauptstamm kommt, gemessen an den mit IVUS erhobenen Parametern. Es ergab sich eine positive lineare Beziehung zwischen LDL-Cholesterin und jährlichen Veränderungen der Plaque-Größe im linken

Hauptstamm. Das HDL-Cholesterin zeigte eine inverse Relation zu jährlichen Veränderungen der Plaque-Größe im linken Hauptstamm. Falls diese Befunde in weiteren Studien bestätigt werden, könnte daraus die Schlussfolgerung gezogen werden, dass mit Unterschreiten eines LDL-Cholesterinwertes von 75 mg/dl die Progression der koronaren Herzerkrankung zum Stillstand gebracht werden kann. Vermutlich müssten jedoch weitere bedeutsame Parameter, evtl. CRP, bei solchen Analysen mitberücksichtigt werden. Die Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den klinischen Ergebnissen der HPS-Studie, in der gezeigt wurde, dass auch bei einem Ausgangswert von 100 mg/dl eine Absenkung des LDL-Cholesterins einen zusätzlichen klinischen Nutzen erbringt. Auch diese Untersuchung beantwortet noch nicht schlüssig die Frage, wo der niedrigste LDL-Spiegel liegt, bei dem noch ein zusätzlicher Nutzen für die Verminderung oder das Anhalten der Atheroskleroseentwicklung erwartet werden kann.

H. Gohlke

#### Literatur:

(1) Nissen SE et al. *JAMA* 2003; 290:2292-2300

(2) von Birgelen C et al. *Circulation* 2003; 108: 2757-2762

## PCI bei kardiogenem Schock

Während der letzten 20 Jahre konnte die Prognose nach Myokardinfarkt wesentlich verbessert werden. Lag die Mortalität 1986 noch bei etwa 19 % (GISSI-1-Studie), werden in aktuellen Studien und Registern Mortalitätsraten von 5 bis 6 % erzielt. Als entscheidender prognostischer Faktor hat sich hierbei eine schnelle, möglichst vollständige und dauerhafte Reperfusion erwiesen. Dabei hat sich eine perkutane Katheterintervention (PCI) einer Thrombolyse gegenüber als überlegen erwiesen. Gilt dies auch oder sogar besonders für Patienten mit kardiogenem Schock, der häufigsten zum Tode führenden Komplikation eines Myokardinfarktes (MI)?

Ein kardiogener Schock tritt in einer Häufigkeit von 7 bis 10 % aller MI auf mit Mortalitätsraten von 60 bis 80 %. Nach Daten des nationalen Myokardinfarktregisters der USA (NRMI-2) konnte die Prognose des kardiogenen Schocks in den 90er Jahren nicht wesentlich verbessert werden. Die großen Thrombolyse-Studien konnten, sofern überhaupt Patienten mit Schock eingeschlossen wurden, keine entscheidende Prognose-Verbesserung erzielen (GISSI-, GUSTO-1-Studie). Welchen Beitrag eine PCI im kardiogenen Schock leisten kann und welche Daten zum interventionellen Management vorliegen, soll nun im folgenden diskutiert werden.

### Der „SHOCK-Trial“

Der „SHOCK-Trial“ (1) verglich als einzige randomisiert durchgeführte Studie das Konzept einer frühzeitigen Koronarangiographie und Revaskularisation (PCI/Bypass-OP) mit einer zunächst medikamentösen Therapie-Strategie bei 302 Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines MI. Bei Auftreten eines Schock (syst. RR < 90mmHg, PCW > 15 mm Hg, Cardiac Index < 2,2 l/min/qm) innerhalb max. 36 h nach MI, erfolgte eine Randomisierung in einer der beiden Therapiearme, wobei die Revaskularisation (bei 55 % der Patienten eine PCI, bei 37 % eine Bypass-OP) innerhalb von 6h erfolgen musste. Die Art der Revaskularisation unterlag der Entscheidung des betreuenden Kardiologen-Teams und richtete sich nach dem Koronarstatus. Bei Randomisierung in den medikamentös-konservativen Therapiearm durfte eine Revaskularisation erst nach mindestens 54h erfolgen, ein cross-over in eine frühzeitige Revaskularisation trat in nur 2,7 % auf. Fast alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung katecholaminpflichtig und bei 86 % in beiden Gruppen wurde eine IABP implantiert. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Therapiemaßnahmen zusammengefasst.

Für den primären Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich nach 30 Tagen nur ein tendenzieller Vorteil

Behandlungsform	Revaskularisation (n=152)	Medik. Therapie (n = 150)
CPR, VT oder VF vor Randomisierung (%)*	32,7	23,9
Thrombolyse (%)	49,3	63,3
Inotrope Substanzen oder Vasopressoren	99,3	98,6
Intaarterielle Ballonpumpe (%)	86,2	86,0
Pulmonalarterienkatheter (%)	93,4	96,0
Linksventr. Assist Device (%)	3,6	0,9
Herztransplantation (%)	2,0	0,7
Koronarangiographie (%)	96,7	66,7
Angioplastie (%)	54,6	14,0
- mit Stent	35,7	52,3
- GP IIb/IIIa-Antagonisten	41,7	25,0
Bypassoperation (%)	37,5	11,3
Angioplastie oder Bypassoperation	86,8	25,3
Zeitabstand zwischen Randomisierung und Revaskularisation	1,4 (0,6-2,8)	102,8 (79,0-162,0)

Tab. 1: Therapiemaßnahmen in den beiden Therapiegruppen (1)

der frühzeitigen Revaskularisation, wohingegen nach 6 Monaten bereits ein signifikanter Überlebensvorteil nachzuweisen war, dies allerdings lediglich für die Altersgruppe unter 75 Jahren. Nach einem Jahr war das Ergebnis für die frühzeitig revaskularisierten Patienten noch günstiger (2). Die Autoren stellten fest, dass 132 Leben gerettet werden können, wenn 1.000 Patienten mit kardiogenem Schock nach MI frühzeitig revaskularisiert werden; ein Benefit vergleichbar der Bypass-OP bei Hauptstammstenose. Eine differenzierte Betrachtung nach Art der Revaskularisation (Bypass-OP oder PCI) wurde nicht durchgeführt, aber die Mehrzahl der Patienten wurde durch eine PCI revaskularisiert. Einige neue Erkenntnisse aus dem „SHOCK-Trial“, insbesondere die

bei 67 % der primär medikamentös behandelten Patienten im Verlauf des Klinikaufenthaltes (insgesamt 247 Patienten). Es lagen relativ häufig Hauptstammstenosen (n=12) und schwere 3-Gefäßerkrankungen (n=151) mit komplexen Stenosen (n=209 für Typ B- und C-Stenosen) vor, wobei in etwa 50 % der Fälle die LAD als Infarktgefäß betroffen war. Die LV-Funktion korrelierte in beiden Therapiegruppen hochsignifikant mit der 1-Jahres-Überlebensrate, wobei mit zunehmender Verschlechterung der LV-Funktion der Vorteil einer frühzeitigen Revaskularisation tendenziell zunahm (s. Abb. 1). Weitere Mortalitätsprädiktoren waren das Alter, der initiale TIMI-Fluss und die Anzahl der erkrankten Gefäße. Letzteres galt allerdings nur für die medikamen-

perkutan revascularisierten Patienten betreffend, wurden kürzlich publiziert (3, 4) und sollen im folgenden kurz skizziert werden.

### Angiographische Daten als Prädiktoren für Mortalität

Eine Koronarangiographie wurde bei 97 % der frühzeitig revaskularisierten Patienten nach Protokoll durchgeführt und

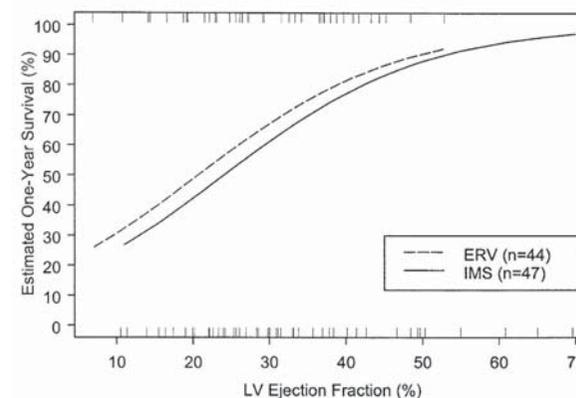


Abb.1: 1-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit der LV-Funktion (3)

tös behandelten Patienten, bei denen sich mit jedem zusätzlich erkrankten Gefäß das Mortalitätsrisiko mehr als verdoppelte, wohingegen eine Revaskularisation dieses zunehmende Risiko fast eliminierte. War die rechte Kranzarterie das Infarktgefäß, lag die Überlebensrate nach einem Jahr deutlich höher (68 %) als im Vergleich zur LAD (46 %) und RCX (33 %) oder bei Hauptstammstenose (25 %) und verschlossenem Bypassgefäß (14 %). Auch bei Auftreten

einer Mitralinsuffizienz verschlechterte sich die Prognose mit zunehmendem Schweregrad.

### Interventionelles Management

Während der Randomisierungsphase (1993-1998) gab es durch den zunehmenden Einsatz von Stents, Einführung der GP-IIb/IIIa-Blocker und vermehrter Durchführung von

Mehrgefäßeingriffen deutliche Veränderungen im interventionellen Management der Patienten (s. Abb. 2). Dadurch konnte zwar die Erfolgsrate der PCI verbessert werden, was insgesamt aber im Gesamtkollektiv der interventionell behandelten Patienten nicht zu einer Mortalitätsreduktion führte. Dies ist sicherlich z. T. durch das vom Studien-Protokoll zugelassene zu lange mittlere Zeitintervall von 11 h zwischen Myokardinfarkt und PCI

Variable	Hazard Ratio für Tod	95 % CI	p
Alter (Jahre)	1,36 /10 Jahre	(1,12, 1,65)	0,002
Intitales TIMI-Fluss	0,85 /1 Grad Steigerung	(0,73, 0,99)	0,032
Anzahl erkrankter Gefäße			0,084*
- notfallmäßige Revask.	1,08/Gefäß	(0,74, 1,57)	0,708
- medik. Stabilisierung	2,01/Gefäß	(1,10, 3,69)	0,024
„Culprit vessel“			0,0004
- rechte Koronararterie (RCA)	0,32‡	(0,18, 0,57)	
- R. interventricularis ant. (RIA)	0,78‡	(0,50, 1,23)	
- RCA vs. RIA	0,41	(0,32, 0,52)	

\*p-Wert Behandlungsgruppe x Anzahl betroffene Gefäße  
‡verglichen mit RIA, Li. Hauptstamm und Saphena-Bypass  
TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

Tab. 3: Multivariate Analyse der 1-Jahres-Überlebensrate (3)

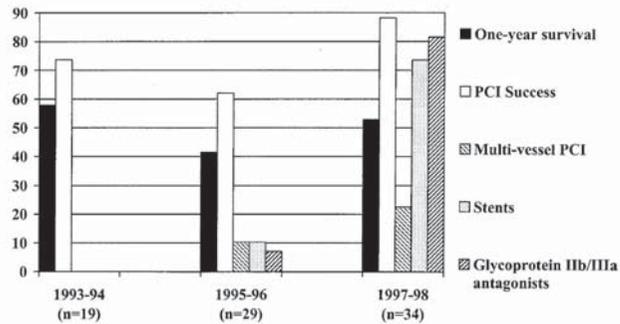


Abb. 2: Veränderungen im interventionellem Management über die Zeit (4)

mitbedingt. Dennoch zeigt ein nicht-randomisierter Vergleich ein Überlebensvorteil für die Patienten, die einen Stent erhielten. Entscheidender Mortalitätsprädiktor ist dabei der erreichte postinterventionelle TIMI-Fluss (s. Abb. 3).

**GP-IIb/IIIa-Inhibition**

Da in den randomisierten Studien zum Einsatz von GP-IIb/IIIa-Blockern bei Myokardinfarkt Schock-Patienten ausgeschlossen waren, liegen zum Einsatz dieser Substanzen bei dieser Patientengruppe nur nicht-randomisierte Beobachtungsstudien vor. In zwei prospektiv durchgeführten monozentrischen

Arbeiten, publiziert 2002 im Am J Cardiol, konnte für den Einsatz von Abciximab, insbesondere in der Kombination mit Stent-Implantation sowohl im 30-Tages-Verlauf als auch im Langzeitverlauf nach 2,5 Jahren ein hochsignifikanter Benefit nachgewiesen werden (s. Abb. 4 und Abb. 5). Trotz fehlender Randomisierung waren in beiden Studien die wesentlichen klinischen und angiographischen Ausgangsdaten in den verschiedenen Therapiegruppen vergleichbar. Dennoch besteht natürlich die Möglichkeit eines Selektions-Bias, insbesondere bei den kleinen Patientenzahlen (jeweils ca. 100 Patienten).

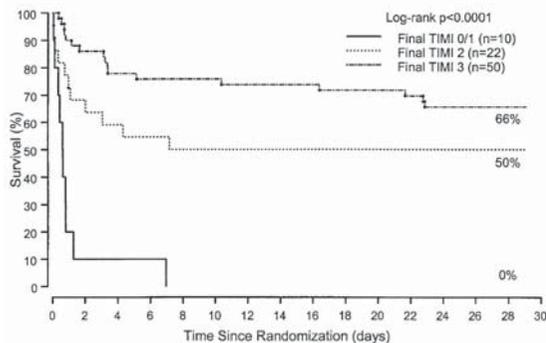


Abb.3: Zusammenhang zwischen postinterventionellem TIMI-Fluss und 30 Tage-Überlebensrate (4)

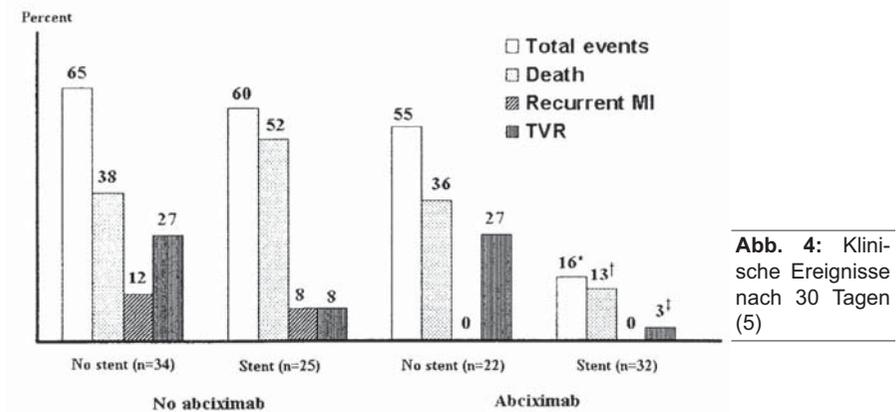


Abb. 4: Klinische Ereignisse nach 30 Tagen (5)

Insgesamt scheinen aber die Fortschritte der PCI auch bei den Infarktpatienten im kardiogenen Schock eine Prognoseverbesserung zu bringen.

**Der Zeitfaktor**

Während in den Thrombolyse-Studien bei MI der Benefit mit zuneh-

mendem Zeitintervall zwischen Schmerzbeginn und durchgeführter Lyse rapide abnimmt, zeigen verschiedene Studien zur PCI bei MI eine geringere Zeitabhängigkeit mit deutlichem Benefit auch noch nach 6h. In der bereits erwähnten SHOCK-Studie lagen die Zeitintervalle mit im Mittel 11 h sogar noch

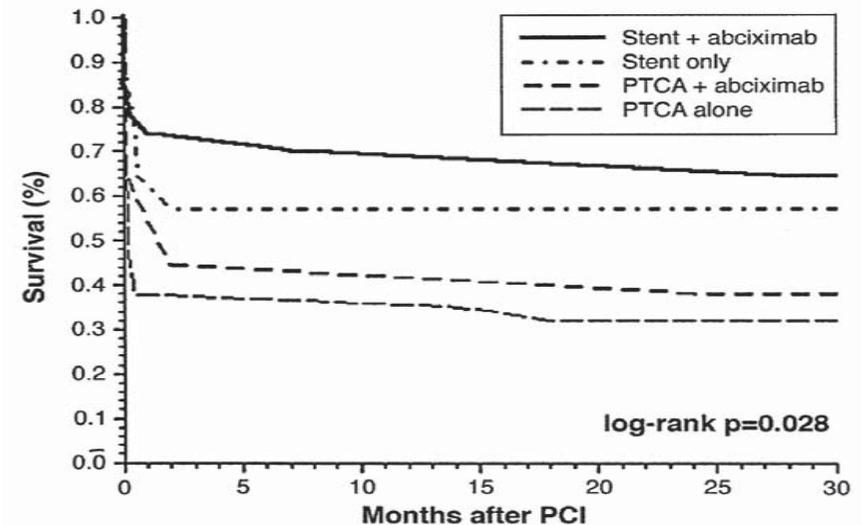


Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit des Therapie-Management (6)

weit darüber. Es zeigte sich aber, dass in erster Linie die Patienten profitierten, die innerhalb der ersten 6h behandelt wurden. Auch in einer 2003 publizierten Register-Analyse der Lebauer Cardiovascular Research Foundation konnte gerade für Schock-Patienten nach MI, die interventionell behandelt wurden, eine deutliche Zeitabhängigkeit der in-Hospital-Mortalität nachgewiesen werden. Somit scheint der Zeitfaktor bei Auftreten eines Schock grössere Bedeutung zu haben als bei hämodynamisch stabilen Patienten.

### Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Der Einsatz einer IABP bei kardiogenem Schock erscheint zur Verbesserung der Koronarperfusion und Kreislaufunterstützung pathophysiologisch sinnvoll. Entsprechend wurde im SHOCK-Trial bei fast 90 % der Patienten eine IABP implantiert. Allerdings zeigen Register-Daten vor allem in nicht-amerikanischen Ländern einen weitaus geringeren Einsatz und Daten aus randomisierten Studien fehlen. Bei den 23.180 Schock-Patienten aus dem nordamerikanischen Myokardinfarktregister wurden ca. 30 % mit IABP versorgt. Überraschenderweise war der Einsatz einer IABP bei den lysierten Patienten mit einer deutlichen Reduktion der Mortalität von 67 % auf 49 % assoziiert, nicht dagegen bei den primär interventionell behandelten Patienten. Demgegenüber führte in einer prospektiv durchgeführten Registeranalyse bei 119 Patienten

mit PCI bei kardiogenem Schock der präinterventionelle Einsatz einer IABP zu einer signifikanten Reduktion lebensbedrohlicher perinterventioneller Ereignisse (Kammerflimmern, cardiopulmonale Reanimation, Exitus) von 35 % auf 14 %. Für Hochrisiko-Patienten ohne manifesten Schock konnte in der randomisiert durchgeführten PAMI-II-Studie der prophylaktische Einsatz einer IABP keinen signifikanten Benefit nachweisen.

### Zusammenfassung

- Die weiterhin hohe Mortalität bei kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt rechtfertigt ein aggressives Therapie-Management.
- Für die Durchführung einer frühzeitigen Koronarangiographie und Revaskularisation (PCI oder Bypass-OP) besteht eine eindeutige Datenlage für Patienten unter 75 Jahren.
- Die Revaskularisation sollte möglichst frühzeitig erfolgen, ist aber auch noch 36 h nach MI sinnvoll.
- Eine PCI sollte unter Einsatz von Stent, GP-IIb/IIIa-Blockade und IABP erfolgen (Registerdaten, keine randomisierten Studien).
- Der prophylaktische Einsatz einer IABP bei Hoch-Risiko-Patienten ohne manifesten Schock ist durch randomisierte Studien nicht belegt.

### Perspektiven

Neue Therapieverfahren, wie der Einsatz eines perkutan implantierbaren LV-Assist-Device (z. B. Tandem-Heart), könnten eventuell zur

Verbesserung der Überlebens-Chancen dieser Hochrisiko-Patienten führen. Auch die Induktion einer passageren systemischen Hypothermie, wie bei Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation zur Verbesserung des neurologischen Outcome, wird diskutiert.

J. Allgeier

### Literatur

- (1) Hochmann JS et al. *N Engl J Med* 1999; 341:625
- (2) Hochmann JS et al. *J Am Med Ass* 2001; 285:190
- (3) Sanbron TA et al. *J Coll Cardiol* 2003; 42: 1373
- (4) Webb JG et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1380
- (5) Giri S et al. *Am J Cardiol* 89:126
- (6) Chan AW et al. *Am J Cardiol* 2002; 89: 132

## ISAR-REACT

*N Engl J Med* 2004; 350:3

### A Clinical Trial of Abciximab in Elective Percutaneous Coronary Intervention after Pretreatment with Clopidogrel

*Adnan Kastrati, M.D., Julinda Mehilli, M.D., Helmut Schühlen, M.D., Josef Dirschinger, M.D., Franz Dotzer, M.D., Jurriën M. ten Berg, M.D., Franz-Josef Neumann, M.D., Hildegard Bollwein, M.D., Christian Volmer, Meinrad Gawaz, M.D., Peter B. Berger, M.D., and Albert Schömig, M.D., for the Intra Coronary Stenting and Antithrombotic Regimen - Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators*

Anlässlich der kürzlich publizierten ISAR-REACT-Studie, an der das Herz-Zentrum Bad Krozingen wesentlich beteiligt war, möchten wir unsere Leser und unsere Zuweiser über die Ergebnisse dieser Studie informieren.

Die duale Therapie mit Aspirin und Thienopyridinen (Ticlopidin oder Clopidogrel) gilt als Standardtherapie nach Stentimplantation und verbessert entscheidend die Prognose bei Patienten nach koronarer Stentimplantation. Heutzutage werden bei über 90 % der Koronarinterventionen Stents implantiert. Eine optimale peri- und postinterventionelle Hemmung der Thrombozytenaggregation soll

die gefürchteten lebensbedrohlichen Stentthrombosen verhindern.

Die Thienopyridine Ticlopidin und Clopidogrel sind potente Inhibitoren der Adenosindiphosphat (ADP)-induzierten Plättchenaggregation. Die volle Wirksamkeit wird in der Regel erst nach drei- bis fünftägiger Therapie erreicht - die Substanzen sind bis dato nur in oraler Form verabreichbar.

Im klinischen Alltag hat sich Clopidogrel mit der Option einer raschen oralen Aufsättigung klar durchgesetzt. Eine preinterventionelle Aufsättigung mit 300 mg Clopidogrel und Fortführung der für 4 Wochen (75 mg/die) nach Implantation von

unbeschichteten, und für 6 Monate bei beschichteten Stents gilt heutzutage in den meisten kardiologischen Kliniken als Standard. Experimentell und klinisch konnte bereits nachgewiesen werden, dass man durch rasche, hochdosierte Aufsättigung mit 600 mg Clopidogrel eine effektive Thrombozytenaggregationshemmung bereits nach 2 Stunden erzielen kann. Aus diesem Grunde wird bereits seit 2-3 Jahren am Herz-Zentrum Bad Krozingen eine hochdosierte Aufsättigung mit Clopidogrel (600 mg „loading dose“) mit gutem klinischen Erfolg durchgeführt.

Eine weitere Bereicherung der antithrombozytären Therapie stellte die Entwicklung und der klinische periinterventionelle Einsatz von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (insbesondere von Abciximab) dar. Einige Autoren befürworteten sogar die Anwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei allen Patienten nach PCI / Stentimplantation. Unter diesem Aspekt war es von besonderem Interesse, herauszufinden, ob die Abciximab-Gabe auch nach einer hochdosierten Clopidogrelaufsättigung noch einen zusätzlichen Vorteil bringt.

Aus diesem Grunde wurde die multizentrische, doppel-blinde ISAR-REACT-Studie initiiert.

An 5 Herzzentren wurden zwischen Mai 2000 und Februar 2003 über 2000 Patienten randomisiert. Alle Patienten wurden aufgrund einer

stabilen Angina pectoris-Symptomatik nach einer Clopidogrel-Aufsättigung mit 600 mg (mindestens 2 h vor Koronarintervention) katheterinterventionell im Bereich der Nativgefäße behandelt.

Die wesentlichen Ausschlusskriterien waren:

- stattgehabter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 14 Tage.
- instabile Angina pectoris (ST-Senkung oder pathologische Troponinwerte (Troponin > 0,03 ng/ml).
- Intervention an einem Bypass-Gefäß oder chronisch verschlossenen Gefäß
- Vorhandensein von koronaren Thromben.
- Ejektionsfraktion < 30 % und oder hämodynamische Instabilität.
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus.
- stattgehabte große chirurgische Eingriffe oder zerebrale Insulte.
- Blutbild- und Gerinnungsstörungen.

Alle Studienpatienten erhielten mindestens 2 Stunden vor der PCI 600 mg Clopidogrel und 325 bis 500 mg Aspirin. Die Randomisierung erfolgte vor Beginn der PTCA (Drahtpassage): 1079 Patienten erhielten Verum-Abciximab, 1080 Patienten Placebo. Alle Patienten waren bereits im Vorfeld der Kathetermaßnahme aufgeklärt worden und hatten sich schriftlich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden erklärt.

In der Abciximab-Gruppe erhielten die Patienten Abciximab als Bolus (0,25 mg/kg KG, nachfolgend eine gewichtsadaptierte Infusion von 0,125 µg/kg KG über 12 Stunden, begleitend von einer Heparininfusion von 70 U/ kg KG). Die Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten Placebo als Bolus, gefolgt von einer Placebo-Infusion über 12 Stunden und zusätzlich Heparin als Bolus von 140 U/kg KG. Postinterventionell erfolgte während des stationären Aufenthaltes die Gabe von ASS 100 bis 325 mg/die und Clopidogrel 2x75 mg/die. Nach der Entlassung wurde die Therapie mit 75 mg Clopidogrel/die über 4 Wochen fortgeführt.

Gemäß dem Studienprotokoll fanden in regelmäßigen Abständen EKG-Kontrollen sowie die erforderlichen Laborkontrollen statt. Nach 30 Tagen wurden alle Patienten telefonisch kontaktiert.

Der primäre Studienendpunkt war das kumulative Auftreten von Tod (jeglicher Ursache), Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisationen des Zielgefäßes (PCI

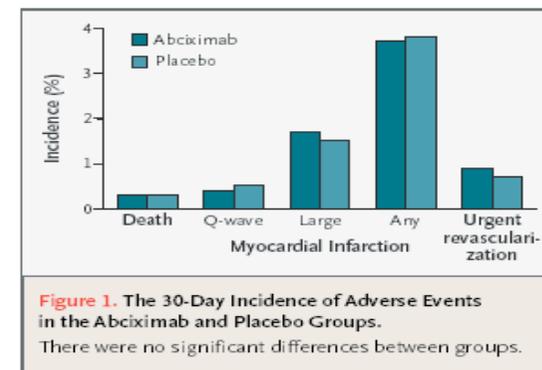
oder Bypass-Operation) innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Ein periinterventioneller oder postinterventioneller Myokardinfarkt war definiert als Auftreten von neuen Q-Zacken im EKG oder Erhöhung der Herzenzyme auf über das 3-fache des Normbereichs.

## Ergebnisse

Das mittlere Alter lag bei 66 Jahren, 40 % der Patienten hatten Angina pectoris der Klassen III oder IV CCS. überwiegend hatten die Patienten eine Mehrgefäßerkrankung. In ca. 65% der Fälle lagen komplexe Koronarläsionen (Typ B2 und C-Stenosen). Bei etwa einem Drittel der Patienten erfolgte eine Intervention an mindestens 2 Läsionen.

Innerhalb von 30 Tagen nach Koronarintervention traten in beiden Gruppen jeweils 3 Todesfälle (0,3 %) auf. Die Anzahl der Myokardinfarkte geht aus Abb. 1 hervor.

Zehn Patienten (1%) in der Abciximab-Gruppe und sieben Patienten (1%) in der Placebo-Gruppe mussten sich jeweils wegen einer nicht beherrschbaren Angina pectoris-Symptomatik einer notfallmäßigen erneuten Revaskularisation unterziehen. Von diesen 17 Patienten wurden 8 Patienten (5 aus der Abciximab-Gruppe und 3 aus der Placebo-Gruppe) Bypass-operiert. Der kombinierte primäre Endpunkt



trat im 30-Tages-Follow up bei jeweils 4 % (45 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und bei 4 % (43 Patienten) in der Placebo-Gruppe ein. Insgesamt konnte Abciximab im Rahmen dieser Studie auch bei den Subgruppenanalysen keinen Vorteil über die Clopidogrel Loading Dose hinaus zeigen.

In der Abciximab-Gruppe traten bei 12, in der Placebo-Gruppe bei 8 Patienten größere Blutungen auf ( $p=0,37$ ). Kleinere Blutungen gab es bei 2% (27 Patienten) in der Abciximab-Gruppe und bei 2 % (21 Patienten) in der Placebo-Gruppe werden ( $p=0,38$ ). Bei 10 Patienten (1%) in der Abciximab-Gruppe aber bei keinem in der Placebogruppe ( $p=0,002$ ) wurde postinterventionell eine Thrombozytopenie nachgewiesen. Eine Transfusion von Blutprodukten war bei 26 Patienten (2%) in der Abciximab-Gruppe und bei 10 Patienten in der Placebogruppe (1%) erforderlich ( $p=0,007$ ).

## Diskussion

Insgesamt erbrachte die Gabe von Abciximab hinsichtlich des kombinierten klinischen Endpunktes keinen Vorteil. Vielmehr traten in der Abciximab-Gruppe signifikant häufiger transfusionsbedürftige Blutungen sowie Thrombozytopenien auf. Aufgrund dieser Resultate ist bei stabilen Koronarpatienten mit elektiver PCI, wenn sie 2 Stunden vor Koronarintervention mit hochdosiertem Clopidogrel (600 mg anstatt von 300 mg) aufgesättigt wurden, eine zusätzliche Gabe von Abciximab nicht erforderlich.

Ob dieses Resultat auch auf Patienten mit instabiler Angina pectoris und ST-Streckenveränderungen oder Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Hebung übertragen werden kann, wird derzeit in der Nachfolgestudie „ISAR React II“ - ebenfalls unter wesentlicher Beteiligung des Herz-Zentrums Bad Krozingen - geprüft.

M. Ferenc

## Kernspintomographie des Herzens (Teil 2)

Jens Bremerich \*, Nikolaus Jander \*\*, R. Fürmaier \*\*\*

\* Universitätsinstitut für Radiologie, Basel, Schweiz

\*\* Herz-Zentrum Bad Krozingen,

\*\*\* Institut für Diagnostische Radiologie, Freiburg und Bad Krozingen

(Vorabdruck des Kapitels in der 5. Auflage von HERZKRANKHEITEN)

### Kongenitale Vitien

Die Verbesserung der Therapie komplexer Fehlbildungen des Herzens geht mit einem zunehmenden Bedarf an nichtinvasiver bildgebender Diagnostik einher. Die schnelle CT mit Multidetektor- oder Elektronenstrahltechnologie ermöglicht die detaillierte Abbildung des Herzens, erscheint jedoch bei den oft jungen Patienten wegen der Strahlenexposition für regelmäßige Verlaufskontrollen weniger geeignet. Hingegen stehen mit der CMR und der Echokardiographie zwei nichtinvasive Verfahren zur Verfügung, die sich in idealer Weise ergänzen und einen großen Teil der invasiven Katheteruntersuchungen ersetzen können. Bei unklaren echokardiographischen Befunden ermöglicht die CMR eine übersichtliche Darstellung der Herzmorphologie in jeder beliebigen Schichtebene sowie die Beurteilung der Funktion. Im Gegensatz zur Echokardiographie ist die CMR

- unabhängig von Schallfenstern, was eine Übersichtsuntersuchung erleichtert,
- weniger untersucherabhängig, was Verlaufskontrollen erleichtert (z. B. kann nach Korrekturoperationen das Ergebnis mit der CMR geprüft und eine Komplikation frühzeitig erkannt werden), und
- sie ermöglicht eine übersichtliche Darstellung der Pulmonalarterien, bzw. -venen sowie des Aortenbogens.

Die CMR erlaubt die systematische Analyse von komplexen Fehlbildungen mit lückenloser Darstellung der **Segmentalen Anatomie** der Vorhöfe; der Ventrikel; der großen Gefäße sowie deren atrio-ventrikulären bzw. ventrikuloarteriellen Verbindungen. Mit dieser Vorgehensweise wird die Anatomie des Herzens, sowie von Shunts und Klappenatresien zuverlässig erfasst.

Beim atrialen Situs Solitus befindet sich der rechte Vorhof rechts und der linke Vorhof links der Wirbelsäule, beim atrialen Situs Inversus sind die Vorhöfe vertauscht. Das rechte Herzohr ist dreieckig konfiguriert und breitbasig mit dem rechten Vorhof verbunden, das linke Herzohr hingegen ist tubulär konfiguriert mit einem engem Ostium zum linken Vorhof. Der Vorhofsitus ist fast immer konkordant mit dem viszeralem Situs. Weisen beide Vorhöfe morphologische Kriterien des rechten oder linken Vorhofes auf, spricht man von Gleichseitigkeit (Isomerismus). Im Allgemeinen entwickeln sich die Vorhöfe mit der gleichen Seitigkeit wie Abdomen- und Thoraxorgane (Viszero-atriale-Regel). Deshalb geht z. B. die beidseitige Linksseitigkeit der Lungenhili (Pulmonalar-

terien, die beidseits den Hauptbronchus überkreuzen) einher mit beidseitigen morphologisch linken Vorhöfen. Beidseitige Linksseitigkeit ist meist mit Polysplenie assoziiert, beidseitige Rechtsseitigkeit mit Asplenie.

Der rechte Ventrikel ist durch einen vollständigen Muskelring unterhalb der Ausstromklappe charakterisiert. Vorliegen bzw. Fehlen dieses Muskelringes ist wahrscheinlich das zuverlässigste Kriterium, um einen morphologisch rechten von einem morphologisch linken Ventrikel zu unterscheiden. Des Weiteren weist der rechte Ventrikel im Gegensatz zum linken Ventrikel septomarginale Trabekulierungen auf, sowie häufig ein Moderatorband. Die großen Arterien lassen sich anhand ihres weiteren Verlaufes einfach unterscheiden.

Nun ist die Konkordanz der atrioventrikulären (AV) und ventrikuloarterialen (VA) Verbindungen zu prüfen. Konkordanz der AV-Verbindungen bedeutet, dass der morphologisch rechte bzw. linke Vorhof in den morphologisch rechten bzw. linken Ventrikel mündet, ungeachtet des Situs. Entsprechendes gilt für die VA-Verbindungen. Ein Beispiel für Diskordanz ist die kongenital korrigierte Transposition bei der sowohl AV als auch VA Verbindungen diskordant sind und das Blut vom rechten bzw. linken Vorhof in Pulmonalarterie bzw. Aorta gelangt, dabei jedoch durch die morphologisch „falschen“ Ventrikel strömt.

### Raumforderungen

Raumforderungen des Herzens sind seltene Erkrankungen. Mit der Magnetresonanz werden nicht nur Lokalisation, Ausdehnung und Effekt auf Nachbarstrukturen beurteilt, sondern auch Binnenstruktur, chemische Zusammensetzung und Vaskularisation analysiert. Manche Läsionen weisen spezifische magnetische Eigenschaften auf. In einem Thrombus ändert sich die T2\*-Relaxationszeit der Blutabbauprodukte, sodass mit Hilfe von T2\*-gewichteten GRE Tomogrammen das Alter eines Thrombus abgeschätzt werden kann. Der Fettgehalt einer Läsion lässt sich durch Vorschalten eines spektralen oder nichtspektralen Fettsättigungspulses feststellen und damit ein Lipom identifizieren. Die Vaskularisation bzw. Ödembildung wird auf kontrastmittelverstärkten fettgesättigten T1-gewichteten Tomogrammen beurteilt. Neben einer Therapieplanung kann die CMR auch zur postoperativen Verlaufskontrolle eingesetzt werden, da sie gut reproduzierbar ist und ein Residuum mit hoher Sensitivität nachweist.

### Perikard

Die CMR ist ein hervorragendes Verfahren, um anatomische Veränderungen im Bereich des Perikards zu diagnostizieren und zusätzlich Funktionsstörungen, wie Füllungsbehinderungen der Ventrikel bei Perikarditis constrictiva, darzustellen und zu quantifizieren. Perikardzysten werden anhand des spezifischen Signalverhaltens auf T1- und T2-gewichteten Sequenzen identifiziert, eine tumoröse Perikardinfiltration ist an Perikarderguss und Kontrastmittel-

aufnahme auf fettgesättigten T1-gewichteten Sequenzen erkennbar. Besondere Bedeutung hat das CMR in der differentialdiagnostischen Abgrenzung von restriktiver Kardiomyopathie und Perikarditis constrictiva. Beide Krankheitsbilder zeigen klinisch und hämodynamisch große Ähnlichkeiten. Das CMR kann hier insbesondere durch den Nachweis verdickten Perikards zur Klärung beitragen.

### Herzklappen

Herzklappen können sowohl mit der CMR als auch mit der Echokardiographie hervorragend untersucht werden, sodass weiterhin die Echokardiographie wegen des geringeren Aufwandes und der größeren Erfahrung Methode der 1. Wahl bleibt. Für die Darstellung der schnell bewegten Klappenstrukturen, sind ultraschnelle Pulssequenzen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung erforderlich. Mit der CMR kann der Schweregrad von Herzklappeninsuffizienzen genau quantifiziert werden durch Messen der Fläche der Signalauslöschung oder mit geschwindigkeitskodierten GRE-Sequenzen mit denen das Refluxvolumen gemessen wird. Bei Stenosen werden Druckgradient und Klappenöffnungsfläche gemessen. Von Vorteil ist dabei die gute Reproduzierbarkeit, sodass Klappen und Ventrikelfunktion im Verlauf genau beobachtet und der richtige Operationszeitpunkt erkannt werden kann.

### Große Gefäße

Bei Aortenerkrankungen wird das Lumen mit der CE-3D-MR Angiographie mit hoher räumlicher Auflösung abgebildet. Das große Gesichtsfeld und die Möglichkeit, bei der Nachverarbeitung des 3D-Datensatzes beliebige Bildebenen einzustellen, ermöglicht eine genaue Vermessungen der Gefäßdurchmesser und vereinfacht die Zuordnung der Gefäße. Die CE-3D-MRA wird bei Patienten mit Aortenaneurysma, Marfan-Syndrom, Isthmusstenose und chronischer Dissektion zur Diagnosestellung bzw. für Verlaufskontrollen eingesetzt, sodass im Gegensatz zur CT-Angiographie eine wiederholte Strahlenexposition vermieden werden kann. Im Gegensatz zur transthorakalen Echokardiographie wird mit der MRT die gesamte Aorta lückenlos abgebildet, im Vergleich zur transösophagealen Echokardiographie ist der größere Patientenkomfort hervorzuheben. Die CE-3D-MRA ermöglicht eine Unterscheidung des infantil/präduktalen vom adulten/peri- bzw. postduktalen Typ. Stenosemorphologie und Kollateralzirkulation werden genau beurteilt. Die sogenannte Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) ermöglicht eine übersichtliche Präsentation der Gefäße, Multiplanare Rekonstruktionen senkrecht zum Gefäßverlauf eine genaue Messung der Lumenquerschnittsminderung. Hinweise auf eine hämodynamische Relevanz ergeben sich aus dem Ausmass der Kollateralzirkulation in der CE-3D-MRA oder in der Cine-GRE, bei der Strömungsturbulenzen als poststenotischer Signalverlust erkennbar sind. Das Ausmass des poststenotischen Signalverlustes ist jedoch nur bedingt für eine

Quantifizierung geeignet, da es nicht nur vom Stenosegrad, sondern auch von der verwandten Echozeit abhängig ist. Das Ausmaß des Signalverlustes nimmt mit kürzeren Echozeiten ab.

Bei Wandprozessen wie z. B. dem intramuralen Hämatom wird neben der Luminographie mit der CE-3D-MRA auch die Aortenwand mit hohem Weichteilkontrast in Tomogrammen verschiedener Wichtungen abgebildet, wodurch Ausmaß und Alter des Hämatomes beurteilt werden können. Bei komplexen Aortendysplasien mit unklaren Zirkulationsverhältnissen ermöglicht die zeitaufgelöste CE-2D-MRA eine Beurteilung der Flussdynamik. Dabei entstehen Bilder ähnlich der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) mit einer Frequenz von 4 Bildern/Sekunde. Gradientensysteme der neuesten Generation ermöglichen sogar eine 3D Akquisition mit einer zeitlichen Auflösung von 3 Sekunden, womit auch eine zeitaufgelöste CE-3D-MRA der Pulmonalarterien möglich und ein Bolus-Timing nicht mehr erforderlich ist. Mit der genannten Technik können auch Fehlmündungen und andere Anomalien der Lungenvenen erkannt werden, die echokardiographisch wegen des benachbarten Lungengewebes nur schwer darstellbar sind.

#### **Zusammenfassung und Ausblick**

Die CMR ist bereits heute ein überzeugendes Instrument zur Untersuchung von Morphologie, Struktur, chemischer Zusammensetzung und Funktion des Herzens. Kardiomyopathien, kongenitale Herzerkrankungen, Raumforderungen, Perikarderkrankungen und Anomalien der großen Gefäße sind bereits etablierte Indikationen für eine CMR. Bei der ischämischen Herzkrankheit werden Perfusion, Pumpfunktion und Viabilität zuverlässig dargestellt, kein anderes Verfahren vereint die Vorteile guter Reproduzierbarkeit und hoher räumlicher Auflösung in einem Gerät und Untersuchungsgang. Die Darstellung der Koronararterien ist derzeit noch unbefriedigend, die Anwendung beschränkt sich noch auf die Darstellung kongenitaler Varianten wie z. B. ein gemeinsamer Trunkus der rechten und linken Koronararterien.

Das Potential der CMR ist jedoch bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Mit dem Plaque-imaging werden wir in Zukunft stabile von instabilen Plaques differenzieren können. Mit neuen Kontrastmitteln wird es möglich sein, einzelne Strukturen und Kompartimente des Herzens spezifisch zu markieren. Mit speziellen Sequenzen wird die Bildebene automatisch Strukturen wie z. B. den Herzklappen folgen und eine hervorragende Beobachtung der Klappenaktion ermöglichen.

Entwicklung und Verbreitung der CMR werden beflügelt vom Trend zur nichtinvasiven Diagnostik ohne Röntgenstrahlen und durch die zunehmende Limitation der Ressourcen, die eine umfassende Diagnostik in einem Untersuchungsgang erforderlich macht.