

Bad Krozingen im September 2004

*Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,*

Sie hatten, so hoffe ich, alle entspannte und erholsame Sommertage. Wie immer fand auch in diesem Jahr während der Sommerferien der Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) statt. Sie werden dem Bericht von Dr. M. Ferenc eine Reihe von interessanten neuen Daten entnehmen, wobei allerdings keine spektakulären Neuentwicklungen zu verzeichnen sind. Neben der Verwendung von antiproliferativ beschichteten Stents zur Behandlung der Restenose (wir werden darüber im nächsten Heft berichten) betraf dies unter anderem den zweiten Teil der PROVE-IT Studie, der zeigt, dass Antibiotika zur Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit nicht geeignet sind, daneben aber auch neuere Daten zur Thrombozytenaggregationshemmung mit Thienopyridinen. Wie auf dem ESC anlässlich des Vortrags von Herrn Dr. W. Hochholzer, den sie ebenfalls in diesem Heft finden, diskutiert wurde, setzt sich national und international zunehmend die Aufsättigungsdosis mit 600 mg Clopidogrel durch, - dies vor allem vor dem Hintergrund der Erkenntnis, dass eine effiziente Thrombozytenaggregationshemmung zum Zeitpunkt der Katheterintervention wirksam sein muss. Es ist zu erwarten, dass mit neuen Thienopyridinen, wie dem Prasugrel, das ebenfalls auf dem ESC erstmals vorgestellt wurde, dieses Ziel noch leichter zu erreichen sein wird.

Einen guten Start in den letzten Jahresabschnitt wünscht Ihnen

*Ihr
Franz-Josef Neumann*

Fortbildung	4	<i>Kardioprotektion durch Narkose? Neue Aspekte der Kardioanästhesie</i>
Frühbesprechung	12	<i>Einfluss von Zeit und Statin-Ko- medikation auf die Thrombozy- teninhibition nach Gabe einer Bo- lusdosis von 600 mg Clopidogrel</i>
Merkblatt	13	<i>Medikamentöse Therapie von Herzrhythmusstörungen (III)</i>
Kongress	19	<i>Bericht von der Jahrestagung der European Society of Cardiology</i>
Diskussionsforum	23	<i>Cholesterinwerte</i>
Geschäftsführung	25	<i>Zertifizierung des Qualitäts- managements am Herz-Zentrum</i>
	28	<i>Dr. Koster Beauftragter für Qualitätssicherung und medizinisches Controlling</i>
		<i>Verabschiedung von Frau Dr. Huth</i>
		<i>Neueinstellungen</i>

Kardioprotektion durch Narkose? Neue Aspekte der Kardioanästhesie

von C. Keyl

Bei der Auswahl der Anästhetika zur Narkoseführung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung haben bislang hauptsächlich Aspekte wie gute Steuerbarkeit und hämodynamische Stabilität eine Rolle gespielt. Bereits in den 80er Jahren wurde allerdings im Tierversuch beobachtet, dass volatile Anästhetika einen direkten kardioprotektiven Effekt sowohl gegen ischämische Schädigungen als auch im Rahmen der Reperfusion aufweisen (1,2).

Weitere Untersuchungen ergaben, dass die kardioprotektive Wirkung der volatilen Anästhetika über die Applikationsdauer hinaus erhalten bleibt und damit der ischämischen Präkonditionierung gleicht (3,4). Es wird diskutiert, dass die ischämische und die pharmakologische Präkonditionierung über ATP-sensitive mitochondriale Kaliumkanäle vermittelt wird (5,6). Dabei soll eine Störung des mitochondrialen Elektronentransports zu einer Zunahme von Sauerstoffradikalen führen (7), die neben anderen Mechanismen eine Aktivierung der Proteinkinase C (8) und vermehrte Öffnung mitochondrialer Kaliumkanäle bewirkt, die ihrerseits eine intrazelluläre Kalziumüberflutung verhindert. Mit diesem Wirkmechanismus lässt sich auch erklären, warum Substanzen mit antioxidativer Wirkung, wie z. B.

Propofol, keine Präkonditionierung bewirken.

Die späte ischämische Präkonditionierung, ein 24 Stunden nach dem initialen Stimulus verzögert einsetzender protektiver Mechanismus, erfordert Gentranskription und de novo-Proteinsynthese. Die unterschiedliche Expression protektiver und antiprotektiver Gene deutet auf Unterschiede in der molekularen Antwort auf ischämische und pharmakologische Trigger hin (9). Die Präkonditionierung wird durch eine Vielzahl von Mediatoren beeinflusst, wie z. B. von COX-2 und induzierbarer NO-Synthase (10-12). Ob Anästhetika eine klinisch relevante späte Präkonditionierung bewirken, ist umstritten (13,14).

Lange Zeit war unklar, ob die pharmakologische Präkonditionierung überhaupt von klinischer Relevanz ist. Zudem wurde aufgrund tierexperimenteller Befunde die Wirksamkeit der Präkonditionierung bei älteren Patienten bezweifelt (15,16).

In den letzten Jahren sind einige Untersuchungen erschienen, die zur Klärung dieser strittigen Fragen beitragen.

De Hert und Mitarbeiter untersuchten Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, die sich einer koronaren Bypassoperation

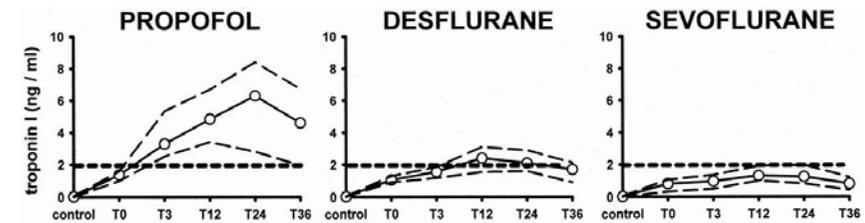


Abb. 1: Perioperativer Verlauf von Troponin I (Abnahmezeitpunkte: präoperativ, OP-Beginn, 3, 12, 24 und 36 Stunden postoperativ) bei Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie zur koronaren Bypassoperation mit Propofol, Desfluran oder Sevofluran. Aus (17).

unter extrakorporaler Zirkulation unterzogen (17). Alle Patienten waren älter als 70 Jahre. Die Patienten wurden randomisiert einer Gruppe zugeordnet, in der Propofol, Desfluran oder Sevofluran, jeweils in Kombination mit Remifentanyl, zur Anwendung kam. Bei Verwendung von Propofol stieg der Troponin I-Spiegel im Plasma perioperativ signifikant höher an als unter volatilen Anästhetika (Abb. 1).

Bei den Patienten, die Propofol erhielten, war nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation die Myokardfunktion deutlich eingeschränkter als unter Anästhesie mit volatilen Anästhetika. Dies äußerte sich als ausgeprägte Abnahme der maximalen linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit nach einer definierten Volumenbelastung (Abb. 2) sowie als Beeinträchtigung der isovolämischen Relaxation. Unter Propofol benötigten die Patienten häufiger eine positiv inotrope Unterstützung mit Dobutamin als unter volatilen Anästhetika. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch ältere Patienten mit koronarer Herzerkrankung von

der pharmakologischen Präkonditionierung durch volatile Anästhetika profitieren können.

Eine interessante Frage in diesem Zusammenhang ist, ob sich ischämische und pharmakologische Präkonditionierung ergänzen können. Müllenheim und Mitarbeiter beschäftigten sich mit der späten ischämischen Präkonditionierung

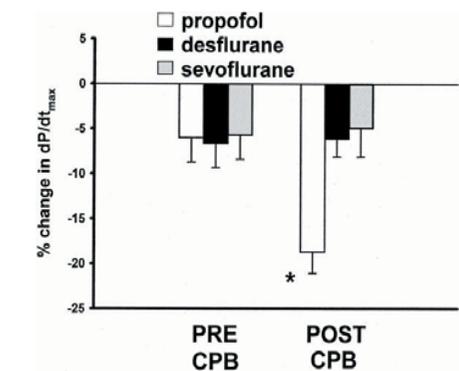


Abb. 2: Prozentuale Abnahme der maximalen linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit nach Volumenbelastung vor und nach koronarer Bypassoperation unter Anästhesie mit Propofol, Desfluran oder Sevofluran. Unter Propofol ist die Druckerhöhungsgeschwindigkeit deutlich eingeschränkter als unter den volatilen Anästhetika. Pre CPB: vor extrakorporaler Zirkulation, post CPB: nach extrakorporaler Zirkulation. Aus (17).

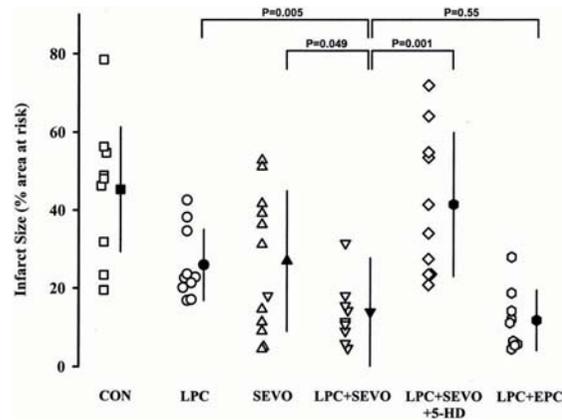


Abb. 3: Einfluss der späten Präkonditionierung (24 Stunden zurückliegende 5minütige Ischämie) auf die Infarktgröße nach 30minütiger Koronarokklusion beim Kaninchen. CON: Kontrollmessung ohne späte Präkonditionierung. LPC: späte Präkonditionierung. SEVO: Anästhesie mit Sevofluran vor der 30minütigen Koronarokklusion. LPC + SEVO: späte Präkonditionierung + Anästhesie mit Sevofluran vor der 30minütigen Koronarokklusion. LPC + SEVO + 5-HD: späte Präkonditionierung + Anästhesie mit Sevofluran und Gabe von 5-Hydroxydecanoat (Kaliumkanalblocker) vor der 30minütigen Koronarokklusion. LPC + EPC: späte Präkonditionierung + frühe Präkonditionierung (5minütige Ischämie 10 Minuten vor 30minütiger Koronarokklusion). Aus (18)

und deren Beeinflussung durch volatile Anästhetika (18). Die Studie wies nach, dass der Effekt der späten Präkonditionierung gleichermaßen durch eine erneute frühe ischämische Präkonditionierung als auch durch pharmakologische Präkonditionierung verstärkt wird. Die Gabe von 5-Hydroxydecanoat, ein Blocker der ATP-sensitiven Kaliumkanäle, verhinderte eine Präkonditionierung (Abb. 3). Von den Autoren wird dies als Hinweis darauf gewertet, dass auch die späte Präkonditionierung durch ATP-sensitive Kaliumkanäle vermittelt wird.

der Myokardschaden ausgeprägter, wenn Propofol anstelle von Sevofluran verwendet wurde (Abb. 4). Die Autoren diskutierten die Hypothese, dass Sevofluran einen protektiven Effekt auf den Reperfusionsschaden nach Myokardischämie aufweise (19). Da nachgewiesenermaßen die Interaktion zwischen neutrophilen Granulozyten und Endothel zum myokardialen Reperfusionsschaden beiträgt (20), stellt sich die Frage, inwieweit volatile Anästhetika durch Beeinflussung der Granulozytenfunktion zur Verminderung des Reperfusionsschadens bei-

Herzoperationen unter Anwendung der extrakorporalen Zirkulation führen zu einer ausgeprägten Freisetzung von Entzündungsmediatoren. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob es nur diese Entzündungsreaktion ist, die durch volatile Anästhetika gedämpft wird und die dann als Präkonditionierung interpretiert wird. Daher untersuchten Conzen und Mitarbeiter Patienten mit koronarer Bypassoperation, die ohne Herz-Lungenmaschine (Off pump-Operation) durchgeführt wurde (19). Auch bei diesen Patienten war

tragen. Hu und Mitarbeiter wiesen im Tierversuch nach, dass Isofluran und Sevofluran zu einer deutliche Abnahme der Adhäsion von stimulierten neutrophilen Granulozyten am Endothel der Aorta führen (21) (Abb. 5).

In vitro-Untersuchungen zeigten, dass aktivierte neutrophile Granulozyten eine kardiale Dysfunktion auslösen, die sich als Abnahme des linksventrikulären Druckanstiegs sowie der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit äußert. Die Perfusion der Herzen mit Isofluran oder Sevofluran verhinderte diese Funktionseinschränkung. Die Gabe von Glibenclamid, das ATP-sensitive Kaliumkanäle hemmt und dadurch sowohl eine ischämische als auch eine pharmakologische Präkonditionierung verhindert, hatte keinen Einfluss auf die Wirkung der volatilen Anästhetika. Dies wurde von den Autoren als Beweis gewertet, dass es sich bei dem beobachteten Effekt nicht um Präkonditionierung handelte (21).

Die vorgestellten Arbeiten demonstrieren einen deutlichen kardioprotektiven Effekt volatiler Anästhetika und suggerieren, dass es Sinn macht, bei kardialen Risikopatienten eine Inhalationsanästhesie durchzuführen (22). Die Anwendung dieser Anästhesiemethode kann aber durch technische Weiterentwicklungen erschwert werden. Der Gasaustausch an der Herzlungenmaschine erfolgt über den Oxygenator, in dem die Blut-Gasgrenze durch eine

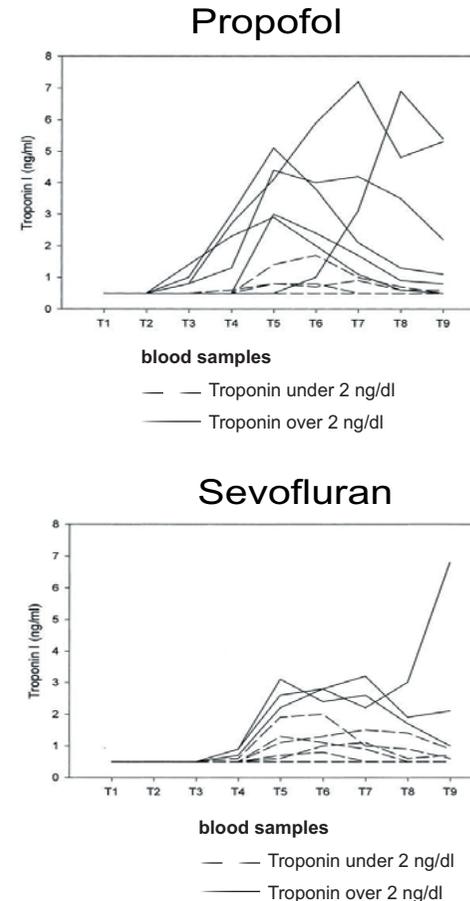


Abb. 4: Perioperativer Verlauf von Troponin I bei Off pump-Bypassoperation unter Anästhesie mit Propofol oder Sevofluran. (T1: vor Anästhesieeinleitung, T2: vor Myokardischämie, T3: 15 min nach myokardialer Reperfusion, T4: Ankunft auf der Intensivstation, T5 - T9: 3, 6, 12, 18 und 24 Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation. Aus (19).

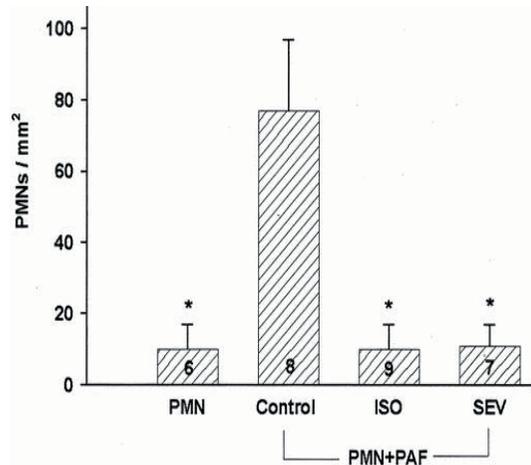


Abb. 5: Effekt von Isofluran und Sevofluran auf die Endotheladhärenz neutrophiler Granulozyten an isolierten Aortensegmenten der Ratte. Die Granulozyten wurden mit platelet-activating factor (PAF) stimuliert. Angegeben ist die Anzahl der Granulozyten (PMNs) pro mm² Endotheloberfläche. PMN: unbehandelte Aortensegmente, nicht stimulierte Granulozyten; Control: unbehandelte Aortensegmente, stimulierte Granulozyten; ISO: mit Isofluran vorbehandelte Aortensegmente, stimulierte Granulozyten; SEV: mit Sevofluran vorbehandelte Aortensegmente, stimulierte Granulozyten. Aus (21).

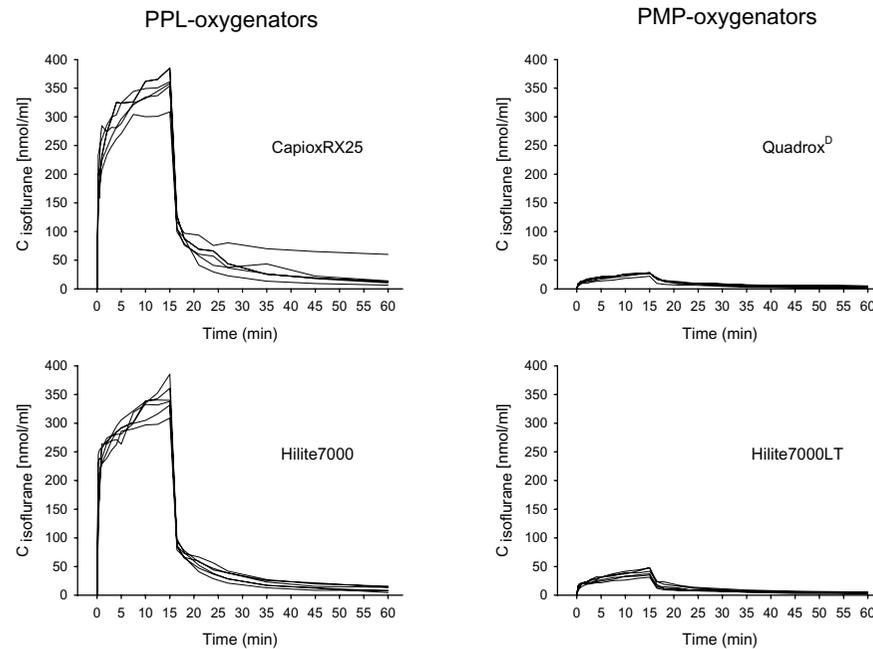


Abb. 6: Arterielle Blutkonzentration während Anflutung und Abflutung von Isofluran an der Herzlungenmaschine bei Verwendung von Oxygenatoren mit Polypropylenmembran (links) und Polymethylpentenmembran (rechts). C Isoflurane: Konzentration von Isofluran im arteriellen Blut. Aus (23).

Membran gebildet wird, die häufig aus Polypropylen besteht. Bei Langzeitanwendung führt diese Membran allerdings zu einer Bluttraumatisierung sowie Plasmaleckage. Um diese Nebenwirkungen zu reduzieren, wurde eine „dichtere“ Membran eingeführt, die aus Polymethylpenten besteht. Eigene Untersuchungen zeigten, dass diese Membran nur sehr eingeschränkt für volatile Anästhetika durchlässig ist (23). Bei Verwendung einer Polymethylpentenmembran werden keine ausreichenden Blutspiegel der volatilen Anästhetika erreicht (Abb. 6). Daher

sind Oxygenatoren mit dieser Membran für die Anwendung volatiler Anästhetika ungeeignet.

Zur Frage, wie sich der kardioprotektive Effekt der volatilen Anästhetika im klinischen Alltag auswirkt, gibt es inzwischen einige Befunde. So fanden niederländische Untersucher bei Patienten, die zur koronaren Bypassoperation mit Sevofluran anästhesiert wurden, eine signifikant kürzere Verweildauer auf der Intensivstation als bei Patienten, die eine intravenöse Anästhesie erhielten (24). Diese Ergebnisse wurden von der Gruppe um de Hert an einer grö-

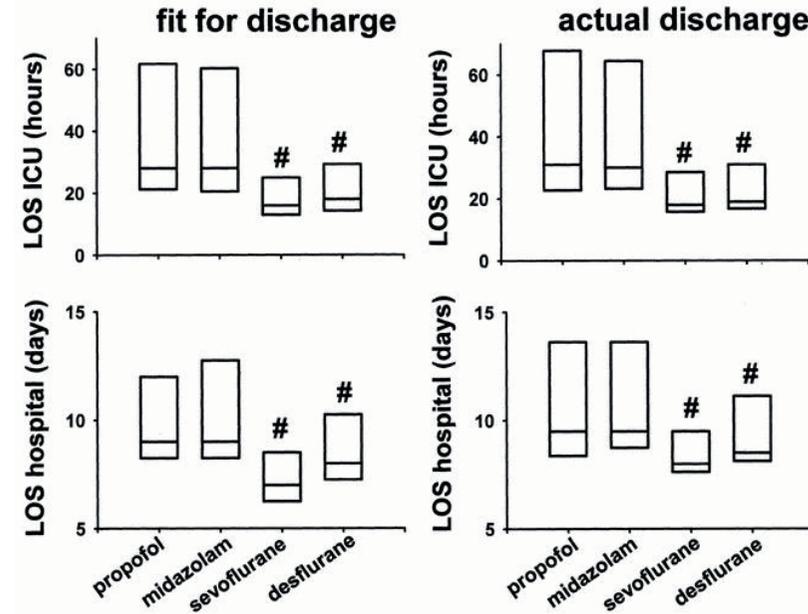


Abb. 7: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (LOS ICU) und im Krankenhaus (LOS hospital) bis zur Verlegungs- bzw. Entlassungsfähigkeit (links) und tatsächlichen Verlegung bzw. Entlassung (rechts) nach koronarer Bypassoperation mit unterschiedlichen Anästhesieverfahren (Propofol, Midazolam, Sevofluran, Desfluran). n = 80 pro Gruppe. Angegeben sind Median sowie das 25. und 75. Perzentil. # signifikanter Unterschied gegenüber intravenöser Anästhesie. Aus (25).

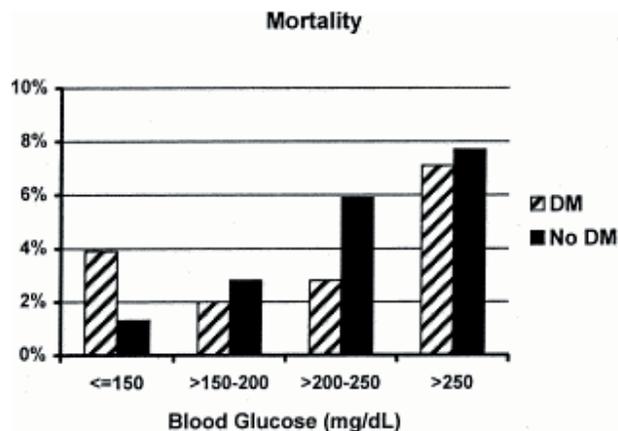


Abb. 8: 30 Tage-Mortalität nach koronarer Bypassoperation bei Patienten ohne (No DM) und mit vorbestehendem Diabetes mellitus (DM) in Abhängigkeit von dem Blutzuckerspiegel. Angegeben ist der Mittelwert der Blutzuckerbestimmungen am Operations- und ersten postoperativen Tag. Die Ergebnisse sind nicht risikokorrigiert wiedergegeben. Aus (27).

ßeren Patientenanzahl bestätigt (25) (Abb. 7). Bei gleicher durchschnittlich 6 Stunden postoperativen Beatmungsdauer wurden Patienten nach Anästhesie mit volatilen Anästhetika signifikant früher verlegt und aus dem Krankenhaus entlassen als nach intravenöser Anästhesie. Ein Grund dafür wird darin gesehen, dass Patienten nach intravenöser Anästhesie über einen längeren Zeitraum positiv inotrope Substanzen benötigten als nach volatilen Anästhetika.

Eine Risikogruppe, die gesondert erwähnt werden soll, sind Patienten mit Diabetes mellitus. Kritisch kranke Patienten weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf,

wenn hyperglykämische Stoffwechsellungen auftreten. Dies ist auch für herzchirurgische Patienten nachgewiesen worden (26,27) (Abb. 8). In einer Untersuchung von Estrada und Mitarbeitern nahm die Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit dem Ausmaß der Hyperglykämie zu. Eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels um 50 mg/dl verlängerte die Verweildauer um 0,8

Tage, dabei spielte es keine Rolle, ob der Patient Diabetiker war oder nicht (27).

Sowohl die ischämische als auch die pharmakologische Präkonditionierung wird durch hohe Blutzuckerspiegel abgeschwächt oder verhindert (28-30). Die antidiabetische Therapie mit Sulfonylharnstoffpräparaten verhindert, wie bereits oben erwähnt, über die Blockade ATP-sensitiver Kaliumkanäle eine Präkonditionierung (31). Auch aus diesem Grund wird die Umstellung der antidiabetischen Therapie auf Insulin in der perioperativen Phase empfohlen (26,32), wobei Insulin schon an sich einen antiapoptischen Effekt aufweist (33).

Literatur

- (1) Tarnow J et al. *Anesthesiology* 1986;64: 147-56.
- (2) Freedman BM et al. *Anesthesiology* 1985; 62:29-33.
- (3) Murry CE et al. *Circulation* 1986;74:1124-36
- (4) Cason BA et al. *Anesthesiology* 1997; 87: 1182-90
- (5) Kersten JR et al. *Anesthesiology* 1997; 87: 361-70.
- (6) Tanaka K et al. *Anesthesiology* 2004; 100: 707-21.
- (7) Tanaka K et al. *Anesthesiology* 2002; 97:1485-90.
- (8) Julier K et al. *Anesthesiology* 2003;98:1315-27.
- (9) Sergeev P et al. *Anesthesiology* 2004; 100:474-88.
- (10) Li Q et al. *Circ Res* 2003;92:741-8
- (11) Alcindor D et al. *Anesthesiology* 2004; 100: 547-54
- (12) Tanaka K et al. *Anesthesiology* 2004; 100: 525-31.
- (13) Kehl F et al. *Anesth Analg* 2002;95:1162-8.
- (14) Tonkovic-Capin M et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H61-8.
- (15) Schulman D et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1630-6.
- (16) Sniecinski R, Liu H. *Anesthesiology* 2004; 100:589-97.
- (17) De Hert SG et al. *Anesthesiology* 2003; 99:314-23.
- (18) Müllenheim J et al. *Anesthesiology* 2003; 99:624-31.
- (19) Conzen PF et al. *Anesthesiology* 2003; 99: 826-33.
- (20) Jordan JE et al. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 860-78.
- (21) Hu G et al. *Anesthesiology* 2004;100:489-97.
- (22) De Hert SG et al. *Anesthesiology* 2004; 101:299-310.
- (23) Wiesenack C, *Anesthesiology* 2002; 97: 133-8.
- (24) El Azab SR et al. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:380-4.
- (25) De Hert SG et al. *Anesthesiology* 2004; 101:9-20.
- (26) Furnary AP et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
- (27) Estrada CA et al. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1392-9.
- (28) Kehl F et al. *Anesthesiology* 2002;96:183-8.
- (29) Tanaka K et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2018-23.
- (30) Ebel D et al. *Pflugers Arch* 2003;446:175-82.
- (31) Riess ML et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1603-7.
- (32) Forlani S et al. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004;45:117-22.
- (33) Gao F et al. *Circulation* 2002;105:1497-502.

12 Einfluss von Zeit und Statin-Komedikation auf die Thrombozyteninhibition nach Gabe einer Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel

W. Hochholzer, D. Trenk, D. Frundi, P. Blanke,
B. Fischer, K. Andris, H.-J. Büttner, F.-J. Neumann

Bolusdosen von Clopidogrel werden häufig in der Behandlung von Koronarpatienten verabreicht, damit ein schnellerer Eintritt der aggregationshemmenden Wirkung dieses Medikaments erreicht wird. Eine Subgruppenanalyse der Credo-Studie hatte darüber hinaus gezeigt, dass Patienten, die mit einer Bolusdosis von 300 mg Clopidogrel länger als 6 Stunden vor der Koronarintervention vorbehandelt worden waren, ein niedrigeres Risiko für einen Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Folgezeit hatten als Patienten, die innerhalb von 6 Stunden behandelt wurden (Steinhuß et al. 2002, JAMA 288:2411). Zur Erklärung werden Befunde von Müller et al. 2001 (Heart 85:92) diskutiert, die - allerdings mit sehr geringen Patientenzahlen - zeigen konnten, dass es nach einer Bolusdosis von 300 mg Clopidogrel über 6 Stunden dauert, bis der maximale Effekt dieses Medikamentes eintritt, wohingegen dieser nach einer Bolusdosis von 600 mg bereits nach Stunden erreicht war.

Des Weiteren wurde im Jahr 2003 von Lau et al. (Circulation 107: 32) publiziert, dass Statine, die über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), die antithrombozytäre Wirkung von Clopidogrel abschwächen können. Das

Ausmass dieser Interaktion korrelierte im Falle von Atorvastatin mit der Dosis des Lipidsenkers. Als zugrunde liegender Mechanismus wurde eine Inhibition der Bildung des wirksamen Metaboliten von Clopidogrel, die ebenfalls über CYP 3A4 erfolgt, durch die Statine diskutiert. Demzufolge sollte die Wirkung von Clopidogrel bei Behandlung der Patienten mit Fluvastatin oder Pravastatin, die über andere Stoffwechselwege biotransformiert werden, nicht beeinflusst sein.

Fragestellung

Das Ziel dieser prospektiven Studie war es daher zu prüfen, ob einerseits ein Intervall von 2 Stunden nach einer Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel ausreicht, um die maximale Hemmung der Thrombozytenaggregation zu erreichen und andererseits, ob Statine, die über Cytochrom P 450 3A4 metabolisiert werden, die Wirkung von Clopidogrel beeinflussen können.

Methoden

In die Untersuchung wurden 1001 konsekutive Patienten, die sich einer elektiven Koronarangiographie als mögliche Kandidaten für eine koronare Stentimplantation unterzogen, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Kontraindikationen gegen

Medikamentöse Therapie von Herzrhythmusstörungen (III)

• Disopyramid

Antiarrhythmika-Klasse nach Vaughan-Williams: Ia

Indikationen: Paroxysmales Vorhofflimmern (insbes. vagaler Typ), Konversion von chronischem Vorhofflimmern und Rezidivprophylaxe nach Elektrokonversion, ventrikuläre Extrasystolie.

Bioverfügbarkeit: > 90 %.

Clearance: Ca. 60 % unverändert renal, Rest hepatisch verstoffwechselt; Elimination von der Nierenfunktion abhängig, Dosisreduktion bei erhöhtem Kreatinin erforderlich.

Eliminationshalbwertszeit: 5 - 6 h

Therapeut. Plasmakonzentration: 2 - 5 µg/ml

Dosierung: 400 - 900 (bis 1200) mg/die, aufgeteilt in 3 - 4 Tagesdosen. Bei den retardierten Formen (z. B. Rythmodul ret.) reichen 2-malige Gaben in der Regel aus.

Nebenwirkungen: Insbesondere bei Tagesdosen über 450 mg kommt die ausgeprägte anticholinerge, atropin-ähnliche Wirkung zum Tragen: Mundtrockenheit, Sehstörungen, Miktionsbeschwerden. Dies limitiert häufig eine höhere Dosierung. Die Symptome lassen sich durch Co-Medikation mit Pyridostigmin (z. B. Mestinon ret. 2 x 1) verhindern.

Disopyramid ist im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika besonders negativ inotrop, darüber hinaus kommt es zu einer Vasokonstriktion mit Erhöhung des peripheren Widerstandes. Diese beiden hämodynamischen Effekte wirken sich bei herzinsuffizienten Patienten mit manifester oder auch schon latenter Herzinsuffizienz (diastolische Dysfunktion) unter Umständen deletär aus.

• Flecainid

Antiarrhythmika-Klasse nach Vaughan-Williams: Ic

Indikationen: Paroxysmale Vorhoffarrhythmien (-tachykardien, -flimmern, -flattern) Rhythmisierung von Vorhofflimmern und Rezidivprophylaxe, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen.

Aufgrund der Ergebnisse der CAST-Studie sollten Patienten mit KHK und Zustand nach Herzinfarkt nicht mit Tambocor behandelt werden. Besondere Vorsicht bei Patienten mit myokardialer Schädigung jeglicher Genese (ausgeprägt negativ inotrop).

Bioverfügbarkeit: Praktisch vollständig (> 90 %).

Clearance: Ca. 30 % unverändert renal; 60 - 75 % hepatisch.

Eliminationshalbwertszeit: 14 - 20 h

Therapeut. Plasmakonzentration: 0,2 - 0,7 (1,0) µg/ml. Als typische Komplikation höherer Serumkonzentration gelten anhaltende, praktisch nicht beeinflussbare Kammertachykardien!

Dosierung: 100 bis 400 mg tgl., verteilt auf 2-malige Gabe.

Nebenwirkungen: Bei höherer Dosierung neurologische Nebenwirkungen wie Schwindel, Doppeltsehen, verschwommenes Sehen, Kopfschmerzen, vereinzelt Psychosen.

• Lidocain

Antiarrhythmika-Klasse nach Vaughan-Williams: Ib

Indikation: Traditionsgemäß Medikament erster Wahl bei der Akuttherapie ventrikulärer Tachykardien, obwohl seine Überlegenheit gegenüber anderen Klasse-I-Antiarrhythmika eher zweifelhaft ist. Eine generelle Lidocain-Prophylaxe im Zusammenhang mit dem akuten Myokardinfarkt wird heute allgemein abgelehnt.

Clearance: < 5 % unverändert renal, praktisch vollständig durch Biotransformation in der Leber; die Metaboliten sind z. T. antiarrhythmisch wirksam. Abnahme der Clearance bei Herzinsuffizienz, Patienten im Schock, eingeschränkter Leberfunktion sowie durch alle Medikamente, die den hepatischen Leberfluss vermindern (z. B. Propranolol).

Eliminationshalbwertszeit: Ca. 2 - 3 h im Steady-State, z. T. erheblich verlängert (bis zu 24 h) bei verminderter Leberdurchblutung (Herzinsuffizienz, Schock).

Therapeut. Plasmakonzentration: 1,5 - 5,0 µg/ml.

Dosierung: Initialer Bolus 1 - 2 mg/kg KG, anschl. Dauerinfusion 1 - 5 mg/min.

Nebenwirkungen: Bei Plasmakonzentration 5,5 µg/ml kann es zu Verwirrtheit, Schwindel, Parästhesien, Dysarthrie, Grand-Mal-Anfällen sowie Koma kommen. Auch Herzstillstände durch Asystolie sowie Apnoe sind berichtet worden.

• Mexiletin

Antiarrhythmika-Klasse nach Vaughan-Williams: Ib

Indikation: Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Bioverfügbarkeit: Praktisch vollständig (ca. 90 %).

Clearance: ca. 10 % unverändert renal, Rest durch Metabolismus in der Leber.

Eliminationshalbwertszeit: 6 - 10 h, deutliche Verlängerung bei Herzinsuffizienz (bis 20 h); pH-Wert-Veränderungen des Urins beeinflussen die renale Clearance.

Therapeut. Plasmakonzentration: 0.75 - 2.0 µg/ml.

Dosierung: 3 x 100 bis 4 x 200 mg tgl.

Arzneimittelwechselwirkungen: Verzögerte Resorption bei gleichzeitiger Gabe von Antacida, Morphinderivaten oder auch Atropin.

Nebenwirkungen: Bei Tagesdosen über 400 mg relativ häufig zentralnervöse Nebenwirkungen wie Gangunsicherheit, Schwindel, Gedächtnisstörungen, Tremor, Sehstörungen.

• Propafenon

Antiarrhythmika-Klasse nach Vaughan-Williams: Ic

gleichzeitig jedoch auch Ca-antagonistische und β-blockierende Wirksamkeit.

Indikationen: Antiarrhythmikum mit breitem Indikationsgebiet; paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien (i.v. Injektion zur Terminierung, bei oraler Einnahme zur Prophylaxe), paroxysmales Vorhofflimmern (insbesondere adrenerger Typ), ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolie.

Bioverfügbarkeit: Nach Einzeldosis nur 5 - 30 %, bei chronischer Gabe durch Sättigung des First-pass-Metabolismus nahezu vollständig.

Clearance: < 1 % unverändert renal, d. h. fast vollständiger hepatischer Metabolismus; die Metabolite sind z. T. antiarrhythmisch wirksam. Der hepatische oxidative Metabolismus ist genetisch festgelegt; 5 - 10 % der Bevölkerung sind sogenannte „poor metabolizer“, bei denen die Clearance deutlich eingeschränkt ist.

Eliminationshalbwertszeit: 3 - 6 Stunden bei „poor metabolizers“ z. T. > 20 h.

Therapeut. Plasmakonzentration: Nicht genau definiert; bei üblicher Dosierung von 450 - 600 mg tgl. betragen die Plasmakonzentrationen bei den meisten Patienten ca. 0,3 - 1,2 µg/ml. Liegen die Konzentrationen über 2 ng/ml pro mg Dosis, so muss an einen „poor metabolizer“ gedacht werden.

Dosierung: 3 x 150 bis 3 x 300 mg; Dosiserhöhung führt zu überproportionaler Erhöhung der Plasmakonzentration.

Arzneimittelwechselwirkungen: Bei gleichzeitiger Applikation von Metoprolol kommt es zu einem starken Anstieg der Plasmakonzentration des β-Rezeptorenblockers mit entsprechender Verstärkung der Bradykardie, Hypotonie etc. Dies gilt mit Einschränkung auch für Propranolol.

Nebenwirkungen: Relativ häufig gastro-intestinale Beschwerden, seltener neurologische Symptome wie Tremor, Ataxie, Kopfschmerzen; selten auch Leberwertveränderungen im Sinn einer Cholestase.

• Sotalol

Antiarrhythmika-Klasse nach Vaughan-Williams: II + III

Indikationen: Antiarrhythmikum mit breitem Indikationsgebiet; supraventrikuläre Tachykardien (AV-Knoten Reentry, atrio-ventr. Reentry-Tachykardien); Konversionsbehandlung und Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern, Frequenznormalisierung bei Tachyarrhythmia absoluta; ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Bioverfügbarkeit: Praktisch vollständig (> 90 %).

Clearance: Weit überwiegend unverändert renal; Dosierung muss an die Nierenfunktion angeglichen werden. Eine schwere Niereninsuffizienz ist somit Kontraindikation.

Eliminationshalbwertszeit: 10 - 15 h.

Therapeut. Plasmakonzentration: 1 - 3 µg/ml.

Dosierung: 2 x 80 bis 3 x 160 mg; gelegentlich sind schon 2 x 40 mg wirksam.

Nebenwirkungen: In erster Linie durch die chronische, nicht selektive β -Rezeptorenblockade:

Müdigkeit, Leistungsminderung, Impotenz, Libidoverlust, selten Depression, Kopfschmerzen oder Bronchialobstruktionen. Die frequenzsenkende Wirkung sowohl bei Sinusrhythmus als auch bei Vorhofflimmern kann unter Umständen stärker ausgeprägt sein als bei anderen β -Rezeptorenblockern, da sich hier β -Blockade und Klasse-III-Effekte addieren.

Torsade des pointes sind nicht selten, sie treten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf und sind bei höherer Dosierung (> 200 mg TD) häufiger (ca. 5 %).

Eine ambulante Konversionsbehandlung bei chronischem persistierendem Vorhofflimmern ist deshalb nicht ratsam.

• Verapamil

Antiarrhythmikaklasse nach Vaughan-Williams IV

Indikationen: i.v. Applikation: Terminierung supraventrikulärer Reentrytachykardien (AV-Knoten-Reentry, atrio-ventrikulärer Reentry); Verlangsamung der Kammerfrequenz bei Tachyarrhythmia absoluta (Dauerinfusion).

Die i.v.-Gabe von Isoptin bei Patienten mit bekannter offener Präexzitation und Neigung zu Vorhofflimmern ist kontraindiziert!

Orale Applikation: Frequenznormalisierung bei Tachyarrhythmia absoluta.

Bioverfügbarkeit: Ca. 20 - 30 %, unter Dauertherapie höher.

Clearance: < 4 % unverändert renal, Rest durch Metabolismus in der Leber, Metabolite z. T. schwach wirksam.

Eliminationshalbwertszeit: Nach Einmalgabe ca. 6 h, unter chronischer Therapie ca. 13 h.

Therapeutische Plasmakonzentration: 100 - 400 ng/ml. Die Bestimmung ist in der Regel wenig hilfreich. Die Dosierung richtet sich nach Effekt (Senkung der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern) bzw. Verträglichkeit (s. Nebenwirkungen).

Dosierung: 3 x 40 bis 3 x 240 mg, meistens 240 - 480 mg tgl.

Arzneimittelwechselwirkungen: Anstieg des Digoxinspiegels, Dosisreduktion kann erforderlich sein. Die i. v. Injektion von Isoptin bei mit β -Blockern vorbehandelten Patienten gilt bei uns als Kontraindikation. Die orale Kombinationstherapie bedarf besonderer Aufmerksamkeit (Sinusknotendepression, Verschlechterung der AV-Leitung).

Nebenwirkungen: Hypotonie; relativ häufig Obstipation, Übelkeit und andere Magen-Darm-Beschwerden, selten Kopfschmerzen und Ödemneigung

Fortsetzung von S. 12

ASS, Clopidogrel oder Heparin oder schweren Grunderkrankungen. Alle Patienten erhielten zusätzlich zu ASS eine Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel, im Falle einer Koronarintervention erfolgte eine weitere Behandlung mit 75 mg täglich für mindestens 4 Wochen. Blutproben wurden vor Gabe der Bolusdosis Clopidogrel, zum Zeitpunkt der Koronarangiographie und - falls eine Stentimplantation durchgeführt wurde - 24 Stunden danach entnommen. Es wurde zum einen die mechanische Funktion der Thrombozyten mittels optischer Aggregometrie nach Stimulation mit verschiedenen Dosen von Adenosindiphosphat (ADP) wie auch die Expression von Oberflächenproteinen nach Stimulation mit ADP mittels Durchflusszytometrie untersucht.

Ergebnisse

Das Ergebnis der Thrombozytenfunktionstests war, dass Patienten, die innerhalb der ersten 2 Stunden nach Einnahme von Clopidogrel koronarangiographiert wurden, eine signifikant geringer ausgeprägte Inhibi-

on der Plättchenfunktion aufwiesen als Patienten, die erst nach mehr als 2 Stunden zur Untersuchung kamen (Tab. 1). Diese Ergebnisse wurden durch nicht-lineare Regressionsanalysen, welche in den beiden Streudiagrammen dargestellt sind, bestätigt (Abb. 1). Diese Abbildungen zeigen allerdings auch deutlich, dass selbst nach einem Intervall von 2 Stunden immer noch eine erhebliche Variation im Ausmaß der Thrombozyteninhibition besteht.

Im Sub-Kollektiv der Patienten, die nach einem Intervall von 2 Stunden oder länger zur Koronarangiographie kamen, wurde der Einfluss der Komedikation mit Statinen untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss weder von über Cytochrom P450 3A4 metabolisierten Statinen noch von über andere Stoffwechselwege biotransformierten Statinen auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, festgestellt werden (Abb. 2). Dies wurde zusätzlich durch die Ergebnisse der Oberflächenproteinexpression wie auch durch eine multivariate Ana-

Tab. 1: Zeitverlauf nach einer Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel und Thrombozyteninhibition

		< 1 h (n = 98)	1 - <2 h (n = 185)	2 - <4 h (n = 341)	4 - <6 h (n = 173)	≥ 6 h (n = 204)	p*
Max. optische Aggregation (5 μ mol/L ADP)	% Inhibition	5±27	25±26	32±30	35±27	37±26	0.09
Max. optische Aggregation (20 μ mol/L ADP)	% Inhibition	8±14	20±22	30±21	32±21	32±22	0.42
P-Selektion	% Inhibition	26±56	56±31	62±30	66±31	65±32	0.93
Aktivierter Fibrinogenrezeptor	% Inhibition	2±21	20±25	28±28	33±26	31±25	0.20

Ergebnisse als Mittelwert+Standardabweichung angegeben. P*: P-Wert (one-way ANOVA) für den Vergleich von "2 - <4 h" vs. "4 - <6 h" vs. "6 h". Der P-Wert für "<1 h" vs. "1 - <2 h" o. "2 - <4 h" ist immer <0.001. P-Selektin ist ein Marker für die α -Degranulation des Thrombozyten.

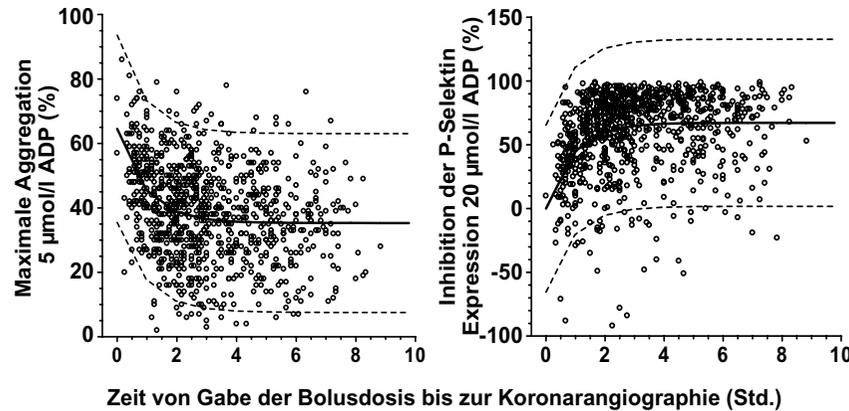


Abb. 1: Die linke Abbildung zeigt die maximale optische Aggregation (5 µmol/l ADP) in Abhängigkeit von der Zeit nach Gabe der Bolusdosis bis zur Koronarangiographie, die rechts Abbildung die Inhibition der P-Selektin-Expression (20 µmol/l ADP) als Marker für die α-Degrundation des Thrombozyten ebenfalls in Abhängigkeit von der Zeit. Die eingezeichneten Linien stellen die nicht-lineare Regression mit dem 95%-Vorhersagebereich dar.

lyse, bei der die CYP 3A4-Statine-Dosis und die ADP-induzierte Aggregation korreliert wurde, bestätigt.

Zusammenfassung

Sowohl die optische Aggregometrie wie auch die durchflusszytometrische Bestimmung der Expression von Oberflächenproteinen zeigt, dass der maximale thrombozytenhemmende Effekt einer Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel bereits 2 Stunden nach der Einnahme erreicht wird. Obwohl die Inhibition der Thrombozytenfunktion nach dieser Zeit im Mittel nicht weiter zunimmt, wird eine erhebliche interindividuelle Variabilität in der Inhibition beobachtet.

Die Behandlung mit über das Cytochrom P450 3A4 metabolisierten Statinen (Simvastatin,

Atorvastatin, Lovastatin) hat hingegen keinen Einfluss auf die Plättcheninhibition nach einer Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel.

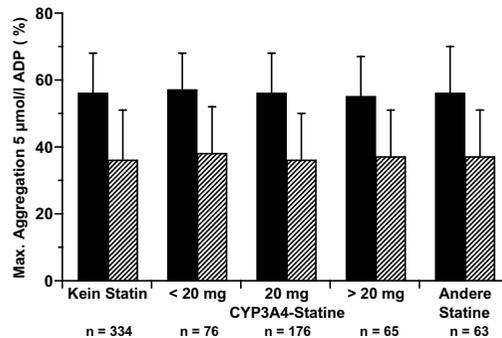


Abb. 2: Die Säulen stellen die maximale optische Aggregation (5 µmol/l ADP) vor Gabe der Bolusdosis (schwarz) und zum Zeitpunkt der Koronarangiographie (gestreift) bei Patienten, die frühestens zwei Stunden nach Einnahme von 600 mg Clopidogrel angiographiert wurden, dar. CYP3A4-Statine: Statine, die über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin). Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Bericht von der Jahrestagung der European Society of Cardiology

München 28. August – 1. September 2004

Die Jahrestagung der europäischen Kardiologenvereinigung (ESC) gehört mit etwa 25.000 Teilnehmern zu den größten medizinischen Kongressen in Europa.

Im Rahmen der diesjährigen Tagung wurde eine Vielzahl von neuen Studien und interessanten Arbeiten vorgestellt. In dieser Zusammenfassung sollen einige der aus unserer Sicht wichtigsten Ergebnisse näher erörtert werden.

GAMI - Studie: Glucose Abnormalities in patients with Myocardial Infarction Prevalence (vorgestellt von A. Norhammar aus Schweden)

In der GAMI-Studie wurden 164 Patienten mit akutem Myokardinfarkt auf das Vorliegen eines pathologischen Glukosestoffwechsels untersucht (im Vergleich zu einem Kontroll-Kollektiv ohne akuten Myokardinfarkt) aus der gleichen Population).

Nur 34 % der Patienten mit akutem Myokardinfarkt wiesen während des stationären Aufenthaltes einen normalen oralen Glukosebelastungstest auf.

Bei einem Drittel (31 %) der Patienten wurde Diabetes mellitus neu diagnostiziert, bei einem weiteren Drit-

tel wurde eine pathologische Glukosetoleranz nachgewiesen. Diese Verteilung bestätigte sich auch nach einem Jahr, sodass die so genannte „Stress-Hyperglykämie“ im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes sich letztendlich doch als Diabetes mellitus oder zumindest als pathologische Glukosetoleranz herausstellte.

Patienten mit nachgewiesener pathologischer Glukosetoleranz haben auch im Verlauf ein signifikant erhöhtes Risiko, ein erneutes „Cardiac Event“ zu erleiden.

Schlussfolgerungen:

- Glukose-Stoffwechsel Abnormalitäten sind bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt doppelt so häufig wie in Kontrollkollektiven.
- Im klinischen Alltag muss bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom

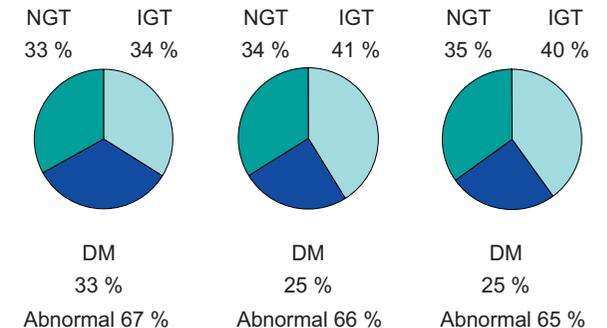


Abb. 1: Orale Glukosetoleranz (OGTT) bei Entlassung (n = 168), nach 3 Monaten (n = 145) und nach einem Jahr (n = 124).

A. Norhammar, SE, 2587

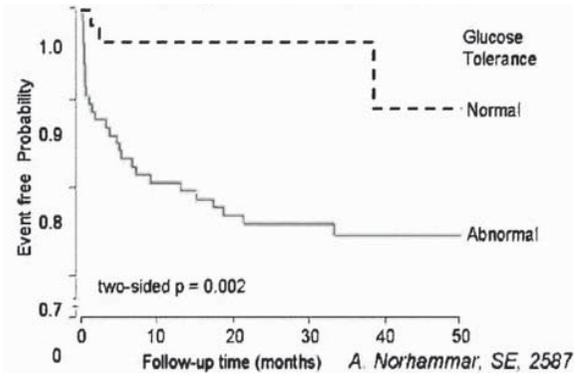


Abb. 2: Verlauf bis zum Auftreten von schwerwiegenden Koronarereignissen (A. Norhammar, SE, 2587).

im Rahmen eines oralen Glukosebelastungstests eine pathologische Glukosetoleranz ausgeschlossen werden, da diese Patienten für künftige kardiovaskuläre Ereignisse besonders gefährdet sind.

- Bereits in der Akutklinik und später in der Praxis müssen frühzeitig nach Diagnosesicherung die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden.

PROVE-IT (vorgestellt von Christopher Cannon aus Boston)

Seit Jahren wird Chlamydia pneumonia als Mitverursacher der koronaren Herzerkrankung kontrovers diskutiert. In mehreren kleineren Studien schien die gezielte antibiotische Therapie mit Makrolidantibiotika effektiv zu sein. Nun wurde dieser Therapieansatz im Rahmen der

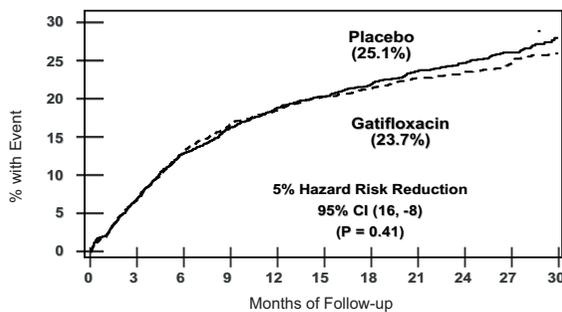


Abb. 3: Tod oder schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der PROVE-IT-Studie im Gesamtkollektiv.

großen, multizentrischen doppelt-blinden Prove-it-Studie geprüft.

Die Studie hatte einen Arm mit Statin-Therapie und einen Arm mit Antibiotika-Therapie (Gatifloxacin). Im Antibiotika-Arm mit über 4000 Patienten wurde die Hälfte der Patienten mit Gatifloxacin, die andere Hälfte mit

Plazebo behandelt. Nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren konnte klar gezeigt werden, dass die antibiotische Therapie keinen Einfluss auf die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen bei bekannter koronarer Herzerkrankung hat.

Damit darf das Kapitel der begleitenden Antibiotika-Therapie der koronaren Herzerkrankung mit Antibiotika als abgeschlossen beantwortet gelten.

JUMBO Timi-26 (präsentiert von Stephen Viviott aus USA)

Nach erfolgreicher Stent-Implantation spielt die Therapie mit Aspirin und Clopidogrel eine zentrale Rolle, um die befürchteten Stentthrombosen zu verhindern. Clopidogrel ist effektiv, aber nicht bei allen Patienten optimal wirksam, weil eine Clopidogrel-Resistenz vorliegen kann. Wohl vor diesem Hintergrund wurde eine neue Substanz aus der Gruppe der Thienopyridine entwickelt. Der neue Thrombozytenaggregationshemmer **Prasugrel** könnte in der Zukunft eine wichtige Rolle zur Verhinderung von thrombotischen Komplikationen nach Stentimplantation spielen.

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie wurde bei 904 Patienten nach elektiver Stentimplantation die Wirksamkeit von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel untersucht (Therapie für jeweils 30 Tage nach Stentimplantation). Bei den Patienten in der Clopidogrel-Gruppe wurde vor Stentimplantation mit 300 mg Clopidogrel aufgesättigt und nach Stentimplantation mit 75 mg Clopidogrel pro Tag behandelt.

Im Prasugrel-Kollektiv gab es drei gleich große Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Dosierungen. Primärer Studienendpunkt

war das Auftreten von signifikanten Blutungen innerhalb der ersten 30 Tage nach Stentimplantation. Der sekundäre Endpunkt beinhaltete unter anderem auch die MACE-Rate.

Die Ergebnisse zeigten nach 30 Tagen für die neue Substanz eine der Standardtherapie mit Clopidogrel vergleichbare Sicherheit. Bezüglich MACE und Myokardinfarkt zeichnete sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten von Prasugrel ab. Im Hinblick auf erneute Revaskularisationen der Zielgefäße und das Auftreten von Stentthrombosen, welche in der Prasugrel-Gruppe in 0,6 % der Fälle und in der Clopidogrel bei 2,4 % auftraten, war das Ergebnis zugunsten von Prasugrel signifikant.

In den 3 Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Dosierungen von Prasugrel konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Möglicherweise lässt sich der Trend zu Gunsten von Prasugrel in einer

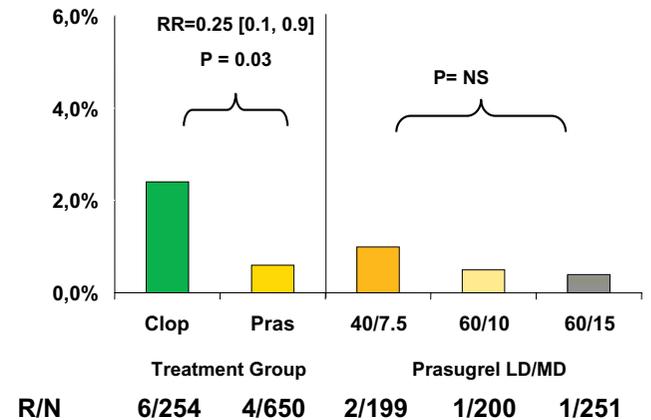


Abb. 4: TIMI-26: Thrombose im Zielgefäß (Revaskularisation oder Totalverschluss)

bereits geplanten größeren Phase III-Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom bestätigen.

Zur Hemmung der Progression der Aortenklappenstenose wurde eine Arbeit von Rosenhek aus Österreich vorgestellt:

Die bisherigen Daten sprechen dafür, dass für die Entstehung und insbesondere die Progression von sklerotischen Veränderungen an der Aortenklappe die gleichen Risikofaktoren verantwortlich sind wie für die Koronarsklerose. Es konnte gezeigt werden, dass von der Aortenklappe unter anderem Angiotensin II-Converting Enzyme exprimiert werden (Helske et al.), die zu den Entzündungsmediatoren zählen. Es bestand nun die Hoffnung, dass sich die Progression der Aortenklappenstenose durch konsequente Therapie mit ACE-Hemmern möglicherweise verzögern lässt.

In der Studie von Rosenhek et al. mit 211 Patienten, bei denen eine geringe bis mittelschwere Aortenklappenstenose bestand, wurde der Effekt der Therapie mit Statinen und ACE-Hemmern untersucht. Es konnte klar gezeigt werden, dass eine längerfristige Therapie mit ACE-Hemmern die Progression der Klappendegeneration nicht positiv beeinflussen kann. Mit Statintherapie ließ sich hingegen die Progression der Aortenklappenstenose signifikant verlangsamen.

Hier sind in näherer Zukunft Ergebnisse von größeren randomisierten Studien zu erwarten, unter anderem auch von der multizentrischen SEAS-Studie in der bis Ende Februar 2004 insgesamt 1636 Patienten im Alter von 45 – 85 Jahren eingeschlossen wurden, davon 246 in insgesamt 40 Zentren in Deutschland. Das Herzzentrum Bad Krozingen ist an dieser Studie wesentlich beteiligt.

Bei Patienten mit Bioprothese zeigte sich, dass eine prophylaktische Therapie mit Statinen keinen positiven Einfluss auf die Progression/Degeneration ausübt. Dies bestätigt die unterschiedlichen Entstehungsmechanismen der kalkifizierten Aortenklappenstenose und der Degeneration der Bio-Prothese.

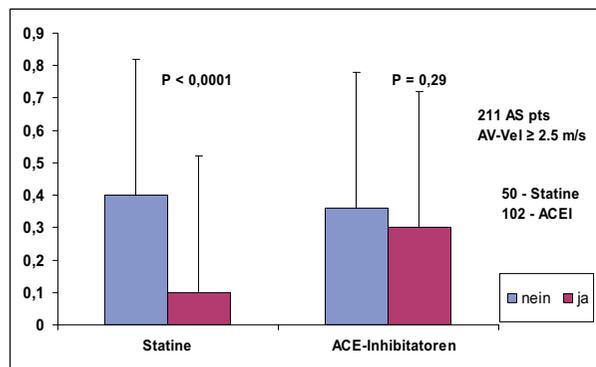


Abb. 5: Bei 211 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Aortenstenose (AV-Zeit $\geq 2,5$ m/s) wird die Progression durch Statine vermindert, nicht aber durch ACE-Hemmer (nach Rosenhek 2004).

Rhythmologie

Zum Thema Sport und Risiko eines plötzlichen Herztodes stellte Corrado aus Italien aktuelle Daten vor. Demnach haben Sportler, welche regelmäßig intensives Training betreiben und an Wettkämpfen teilnehmen, ein zweieinhalbfach höheres Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu sterben, als der Sport treibende Bevölkerungsdurchschnitt. In etwa 30 % der Fälle sind bei den Sportlern unentdeckte Herzmuskelveränderungen für den plötzlichen Herztod verantwortlich. Eine weitere häufige Ursache sind angeborene Erkrankungen des Herzens, mit denen die Sportler oft jahrelang lebten, ohne Symptome oder einen Leistungsabfall zu bemerken.

Allerdings ist hier anzumerken, dass die absoluten Inzidenzen des plötzlichen Herztodes beim Sport sehr niedrig ausfallen. In Deutschland erleiden

jährlich über 100.000 Menschen einen plötzlichen Herztod, davon aber „nur“ einige hundert bei sportlicher Betätigung. Die statistischen Angaben schwanken zwischen ein bis zehn Todesfälle pro 1 Million Sporttreibende. Für amerikanische Hochschulsportler wird ein Risiko von 1:100.000 angegeben.

Sport in moderatem Umfang betrieben verursacht kein erhöhtes Risiko, vielmehr können durch regelmäßiges „angemessenes“ Training kardiovaskuläre Erkrankungen verhindert werden.

Zuletzt noch gute Nachrichten für Kaffeetrinker: In einer großen skandinavischen Studie (The Danish Diet, Cancer and Health Study, präsentiert von Frost aus Dänemark) konnte nach Datenanalyse von 50.000 Patienten mit regelmäßigem Kaffeekonsum kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern nachgewiesen werden.

M. Ferenc

Cholesterinwerte

Mit großem Interesse las ich den Beitrag von H. Gohlke in der Juli-August Ausgabe von HZ-Aktuell (1).

Anlass sind die neuen Normalwerte für Gesamt- und LDL-Cholesterin (2). Gesamtcholesterinwerte von 70 à 140 mg/dl und LDL-Cholesterin von 50 à 70 mg/dl sind als physiologisch normal zu betrachten. Diese traumhaft niedrigen Spiegel findet man bei den wenigen heute noch existierenden primitiven Populationen (Hadza in Tansania, Pygmäen, San in Kalahari, Inuit u. a.), des Weiteren bei frei lebenden Primaten und anderen Säugetieren.

Alle diese Wesen sind, auch im höheren Lebensalter, kaum von Arteriosklerose und von anderen Zivilisationskrankheiten wie Diabetes, arterielle Hypertonie und bestimmten Krebsformen befallen.

Beim modernen Menschen liegen die Durchschnittswerte für Cholesterin bei > 160 mg/dl, für LDL-Cholesterin > 80 mg/dl, d. h. nahezu 2-mal so hoch wie physiologisch normal. Arteriosklerose in allen ihren Erscheinungsformen ist in den modernen Industrienationen bekanntlich die Hauptursache von Morbidität und Mortalität trotz erheblichen, die Staatsbudgets schwer belastenden Anstrengungen in Prävention und Therapie.

Wie ist die Diskrepanz entstanden zwischen den physiologisch-normalen Cholesterinspiegeln und den in modernen Industrienationen festgestellten Durchschnittswerten?

Ein wahrscheinliche Erklärung liegt in folgender Hypothese.

Die Einführung von Landwirtschaft und Tierhaltung vor ca. 10.000 Jahren hat die menschliche Ernährungs- und Lebensweise grundlegend geändert (3).

Das menschliche Genom jedoch hat sich seit dem Erscheinen von Homo sapiens sapiens gegen Ende des Paleolithicums vor ca. 40.000 Jahren nicht wesentlich geändert. Auch die landwirtschaftliche Revolution vor 10.000 Jahren – auf der evolutionären Zeitskala eine sehr kurzer Zeitspanne – hat auf unser Genom nur einen minimalen Einfluss ausüben können.

Als Folge der zunehmenden Diskordanz zwischen unverändertem Genom einerseits und aktueller, durch industrielle Revolution und moderne Lebensmittelbearbeitung weiter negativ beeinflusster Lebens- und Ernährungsweise, andererseits sind die Zivilisationskrankheiten, vor allem Arteriosklerose, entstanden. In einem Wort: wir leben und ernähren uns in einer Weise, die unserem Genom nicht entspricht.

Im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung im Oktober 1992, zum 20-jährigen Jubiläum des Herz-Zentrums Bad Krozingen, habe ich auf diese Diskordanz hingewiesen. Grundlage meiner Ausführungen war der bereits zitierte, sehr lesenswerte Special Article (3) in New England Journal of Medicine, erschienen Januar 1985.

Es ist sehr erfreulich, dass das Herz-Zentrum Bad Krozingen mit dem Artikel von Herrn Gohlke auf die Erkenntnisse aus Ethnologie/Anthropologie und den überzeugenden Interventionsstudien prompt reagiert und die Zielwerte für Gesamt- und LDL-Cholesterin auf physiologisch normale Werte herunter gesetzt hat.

Dr. Univ./Gent P. J. Tollenaere
Herz- und Gefäßchirurg

Literatur

1. H. Gohlke: Neue Ziele für LDL-Cholesterinspiegel. Herz-Zentrum Aktuell, 07/08 2004
2. J. H. O'Keefe et al. Optimal Low-Density Lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. *Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142-6
3. S. Boyd Eaton, M. Konner. Paleolithic Nutrition. A Consideration of its Nature and Current Implications. *New Engl J. Med* 1985; 312: 283-289

Zertifizierung des Qualitätsmanagements am Herz-Zentrum

Das Herz-Zentrum Bad Krozingen möchte in den nächsten Monaten sein Qualitätsmanagement nach KTQ (KTQ steht für „Kooperation für Transparenz und Qualität im Krankenhaus“) zertifizieren lassen. Das KTQ-System ist das in Deutschland am weitesten verbreitete Qualitäts- und Zertifizierungssystem, dem sich inzwischen die Deutsche Krankenhausgesellschaft, die verschiedenen Krankenkassen, die Bundesärztekammer und andere Einrichtungen im Gesundheitswesen angeschlossen haben. KTQ wurde speziell für die Qualitätsanforderungen der Krankenhäuser entwickelt. Zur Einführung und zum besseren Verständnis der Begriffe aus dem Bereich des Qualitätsmanagements soll der nachfolgende Artikel dienen.

Was ist Qualität?

Es gibt für Qualität viele verschiedene Definitionen, von denen keine Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben kann. Immer hat Qualität auch eine subjektive Dimension (der normierte grüne Granny-Apfel wird von demjenigen, der die Form, Größe und Farbe beurteilt, als qualitativ hochwertig, von demjenigen, der den Hauptwert auf den Geschmack legt, als qualitativ minderwertig eingestuft werden). Will man die Qualität eines Stoffes beschreiben, so

hängt die Antwort vom vorher festgelegten Ziel der Qualitätsbeschreibung ab: Die Oberflächenqualität eines Metalls kann beispielsweise mit „rau“ oder „zufriedenstellend“ beschrieben werden. Die erste Antwort beschreibt die Oberflächeneigenschaft, die zweite die Eignung des Produktes für bestimmte Zwecke.

Nach der Definition der ISO (International Organization for Standardization) ist Qualität „die Übereinstimmung zwischen den festgestellten Eigenschaften und den vorher festgelegten Forderungen einer Betrachtungseinheit - oder die Gesamtheit der Merkmale und Merkmalswerte eines Produktes oder einer Dienstleistung, bezüglich ihrer Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Erfordernisse zu erfüllen.“

Qualität im gebräuchlichen Sinne ist also nicht absolut definiert, sondern in Abhängigkeit von einer formulierten Zielvorgabe zu sehen. Das Ausmaß an erreichter Qualität lässt sich anhand der Erfüllung oder Nicht-Erfüllung der zuvor festgesetzten Kriterien (z. B. Standards, Normen, Konsensus) beurteilen. Die verschiedenen Qualitätsaspekte können daher in ihren Einzelkomponenten mit Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität umschrieben werden. Die beste Qualität erreicht derjenige, der in allen Teilbereichen eine hohe Qualität aufweist.

Gängige Methoden zur Bewertung der Qualität im Gesundheitswesen sind:

- Visitation
- Akkreditierung
- Zertifizierung
- Exzellenz-Modelle

Bei der **Visitation** handelt es sich um eine medizinspezifische Methode: Ein Team von ärztlichen Fachkollegen untersucht nach vorher festgelegten Standards eine Abteilung und analysiert die Umstände, unter denen die Patientenbehandlung stattfindet. Die übrigen (nichtmedizinischen) Prozesse, die in einem Krankenhaus ablaufen, bleiben jedoch unberücksichtigt.

Die **Akkreditierung** stammt ebenfalls aus der Medizin und bewertet die Qualität des Ablaufs bestimmter Tätigkeiten (wie z. B. Diagnostik und Therapie) auf der Basis zuvor definierter Standards (z. B. Standard Operation Procedures). Die Bewertung erfolgt durch externe, speziell geschulte Sachverständige. Grundlage für den Vor-Ort-Besuch ist eine standardisierte Selbstbewertung durch die zu überprüfenden Klinik. Im Gegensatz zur Visitation werden sie nicht nur auf Stations- oder auf Abteilungsebenen sondern auch auf Organisationsebenen angewandt, d.h. hier werden größere Bereiche des Krankenhauses beurteilt. Im Unterschied zur Visitation wird hier auch eine Ergebniskomponente evaluiert.

Die **Zertifizierung** ist ein Verfahren, bei dem ein unparteiischer Dritter

bestätigt, dass ein Erzeugnis, ein Verfahren oder eine Dienstleistung vorgeschriebene Anforderungen (Standards) auf vorgeschriebene Art und Weise erfüllt. Die Standards werden entweder intern in einem umfassenden Qualitätshandbuch definiert (Beispiel Verfahren nach ISO 9000ff) oder von extern vorgegeben (Beispiel KTQ s. u.). Bei der Zertifizierung wird zunächst die Dokumentation beurteilt und anschließend überprüft, inwiefern die realen Abläufe (z.B. Diagnostik und Therapie) der zugrunde liegenden Dokumentation entsprechen.

Exzellenz-Modelle sind die Qualitätsmodelle, die die Organisation als Ganzes betrachten. Exzellenz bezeichnet qualitativ überragende Praktiken in der Führung von Organisationen und beim Erzielen von Ergebnissen mit Hilfe bewährter Grundkonzepte, z.B. Orientierung an den Leistungsempfängern (Patienten, Hausärzten) und an den Resultaten, Mitarbeiterentwicklung und -beteiligung, Aufbau von Partnerschaften und Verantwortung gegenüber der Öffentlichkeit (z. B. Umweltschutz). Ziel der Anwendung von Exzellenz-Modellen ist die kontinuierliche Qualitätsverbesserung in allen Bereichen. Die Exzellenz-Modelle sind damit das umfassendste Instrument zur Qualitätssicherung. Sie kommen aus der Industrie und sind im Gegensatz zu den eher medizinorientierten Verfahren im Krankenhaus nur schwer umsetzbar.

Qualitätsmanagementsysteme sind alle Managementformen, die langfristig eine Qualitätsverbesserung zum Ziel haben. Durch Verbesserung von Abläufen sollen Ressourcen optimiert, Prozesse rationalisiert und in der Folge die Zufriedenheit der Patienten, aber auch der Mitarbeiter verbessert werden. Qualitätsmanagement kann auch eine Kosteneinsparung durch Ressourcenoptimierung zur Folge haben, dies ist aber nicht das primäre Ziel. Die Zertifizierung des Qualitätsmanagements soll durch Analyse von Stärken und Schwachstellen eine kontinuierliche Verbesserung und Weiterentwicklung des QM-Systems erreichen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist auch die Außenwirkung. Die nach extern vermittelte Information, dass ein Krankenhaus mit den Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung zertifiziert erfolgreich war, kann einen Wettbewerbsvorteil im Gesundheitswesen bringen.

Zur Einführung von KTQ

Bei der Einführung von KTQ am Herz-Zentrum Bad Krozingen wird der Ablauf konkret folgender sein: Anhand eines vorgegebenen Katalogs, der sich an Versorgungsabläufen in unserer Klinik orientiert, nimmt unser Haus eine Selbstbewertung vor. Die Ergebnisse werden an Visitoren weitergeleitet. Diese kom-

men zu einer Vor-Ort-Begehung und führen Gespräche mit Patienten, Angehörigen, Mitarbeitern und Repräsentanten des Herz-Zentrums, anhand derer sie die Erfüllung der Kriterien einschätzen. Am Ende dieses Prozesses steht der Bericht mit dem Ergebnis, dass das Zertifikat erteilt werden kann oder nicht.

Für die KTQ-Zertifizierung des Herz-Zentrums Bad Krozingen wird die Mitarbeit aller gefragt sein, zusätzlich wird die Geschäftsführung soweit nötig weitere Ressourcen wie externe Berater bereitstellen. Durch die Belegung des Qualitätsmanagements mit Beteiligung aller Mitarbeiter soll die Qualität unserer Abläufe und Behandlungsergebnisse kontinuierlich weiter entwickelt werden. Solche Prozesse sind Chance zum Fortschritt, auch wenn alte eingefahrene Wege in Frage gestellt werden und Konsequenzen aus Verbesserungsprozessen zunächst nicht immer für alle Mitarbeiter unmittelbar von Vorteil sind. Langfristig werden nicht nur unsere Patienten und Zuweiser, sondern auch alle Mitarbeiter von einer weiteren Optimierung der Abläufe und Ergebnisse profitieren. Die Leitung des Projektes „KTQ Zertifizierung“ wurde Herrn Dr. med Joachim Koster und Herrn Pflegedirektor Peter Bechtel als Beauftragten der Geschäftsführung übertragen.

Die Geschäftsführung

Ernennung von Herrn Dr. med. Joachim Koster zum Beauftragten der Geschäftsführung für medizinisches Controlling und Qualitätssicherung

Im Zuge der intensivierten Bemühungen um die Qualitätssicherung im Herz-Zentrum Bad Krozingen und den anstehenden Zertifizierungsprozess (siehe Seite 24 in diesem Heft) wurde Herr Dr. med. Joachim Koster zum Beauftragten der Geschäftsführung für medizinisches Controlling und Qualitätssicherung ernannt. Herr Dr. Koster, der bisher bereits schwerpunktmäßig die Einführung des DRG-Systems am Herz-Zentrum mitbetreut, wird mit der Erweiterung seines Aufgabenbereiches zukünftig direkt der Geschäftsführung unterstellt sein.

Verabschiedung von Frau Dr. Huth in den Ruhestand

Am 3. September 2004 verabschiedete sich Frau Dr. Huth im Rahmen eines Festes von ihrer ärztlichen Tätigkeit als Oberärztin der Anästhesieabteilung am Herz-Zentrum. Der kaufmännische Direktor, Herr Grotz, und der ärztliche Direktor, Herr Prof. Dr. Neumann, hoben die Verdienste von Frau Dr. Huth um das Herz-Zentrum hervor. Der Leiter der Anästhesieabteilung, Herr PD Dr. Keyl, sowie sein Vorgänger im Amt, Herr Dr. Preiss, stellten den unermüdlichen Einsatz von Frau Dr. Huth für ihre Patienten heraus, für ihre Mitarbeiter war sie stets eine engagierte Kollegin und Ansprechpartnerin.

Frau Dr. Huth studierte in Feiburg Medizin und absolvierte am Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ihre Medizinalassistentenzeit. Nach Ihrer Weiterbildung zur Fachärztin für Anästhesie arbeitete Frau Dr. Huth seit 1981 in der Anästhesieabteilung des Herz-Zentrums Bad Krozingen, seit 1988 als Chefarztvertreterin. Mit Ausscheiden von Herrn Dr. Preiss übernahm Frau Dr. Huth die kommissarische Leitung der Abteilung von Mitte 2003 bis Anfang 2004.

Herzlichen Dank und viel Freude im Ruhestand!

Neueinstellungen

Im August wurde in der klinischen Pharmakologie eine Assistenzärztin neu eingestellt, in der Angiologie eine Chefarztsekretärin, im klinischen Labor eine MTLA, Im OP eine Reinigungskraft. Außerdem kamen 4 Zivildienstleistende, die bis Ende Mai 2005 am Herz-Zentrum bleiben werden.