

Bad Krozingen im Januar 2005

Liebe Kolleginnen und Kollegen,  
meine Damen und Herren,

Themenschwerpunkt unseres Januarheftes ist die kardiale Resynchronisationstherapie durch biventrikuläre Stimulation. Sie hat in der Behandlung der Herzinsuffizienz unsere therapeutischen Möglichkeiten bedeutsam erweitert. Unsere rhythmologische Arbeitsgruppe hatte deshalb die wichtigsten neuen Daten und Erfahrungen in unserer Dezemberfortbildung vorgestellt. Im vorliegenden Heft finden Sie Zusammenfassungen dieser Beiträge. Aus den vorgestellten Daten wie auch unseren eigenen Erfahrungen geht hervor, dass die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers bei vielen Patienten mit breitem Linksschenkelblock und schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) die Symptomatik erheblich verbessert. Erste Daten deuten auch auf eine Verringerung der Sterblichkeit hin; dies muss jedoch noch durch weitere Studien erhärtet werden. Lesen Sie hierzu die Zusammenfassung der wichtigsten Daten von Herrn Dr. J. Stockinger. Auffällig ist, dass das Ansprechen der Patienten auf die Resynchronisationstherapie individuell sehr unterschiedlich ist. Aus diesem Grunde werden große Anstrengungen unternommen, echokardiographische Kriterien zu entwickeln, um die Patienten zu identifizieren, die von einer Resynchronisationstherapie profitieren werden. Den aktuellen Stand der noch laufenden Entwicklungen fasst Herr Dr. M. Allgeier zusammen.

Zum Schluss möchte ich noch auf unsere Februarfortbildung hinweisen, deren Programm diesem Heft beigelegt ist. Sie beschäftigt sich mit modernen bildgebenden Methoden in der Kardiologie und wird Sie auch über unsere Erfahrungen mit der im November eingeführten 64-zeiligen Mehrschichtcomputertomographie informieren.

Ich würde mich freuen, wenn wir viele von Ihnen bei dieser Fortbildung begrüßen können, und verbleibe bis dahin

Herzlichst

Ihr F.-J. Neumann

<b>Fortbildung</b>	<b>4</b>	<i>Resynchronisationstherapie: Verbesserte Patientenselektion durch echokardiographische Asynchronitätsmessung?</i>
	<b>11</b>	<i>Biventrikuläre Stimulation / Kardiale Resynchronisations- therapie (CRT)</i>
	<b>20</b>	<i>Resynchronisationstherapie: Erfahrungen am Herz-Zentrum Bad Krozingen</i>
<b>Merkblatt</b>	<b>15</b>	<i>Informationsblatt für den Hausarzt bzw. für den weiterbehandelnden Arzt zur Selbstkontrolle der Anti- koagulation</i>
<b>Frühbesprechung</b>	<b>21</b>	<i>Selektive COX-2 Inhibitoren und kardiovaskuläres Risiko</i>
<b>Der besondere Fall</b>	<b>28</b>	<i>Sportlerherz</i>
	<b>31</b>	<i>Neueinstellungen</i>

# Resynchronisationstherapie: Verbesserte Patientenselektion durch echokardiographische Asynchronitätsmessung?

M. Allgeier

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion besteht in ca. einem Drittel der Fälle eine ventrikuläre Leitungsstörung, meist in Form eines Linksschenkelblocks, in selteneren Fällen findet sich eine unspezifische Erregungsleitungsstörung oder ein Rechtsschenkelblock. Durch die Leitungsstörung kommt es zu einer inhomogenen elektrischen Aktivierung des Myokards. Dies führt zu einer mechanischen Asynchronität auf verschiedenen Ebenen:

- Interventrikuläre Asynchronität durch verspätete Kontraktion des linken Ventrikels.
- Intraventrikuläre Asynchronität des LV mit verspäteter Kontraktion der zuletzt aktivierten Myokardareale (in der Regel laterale und inferolaterale Segmente).
- Asynchronität der Vorhof- und Kammerkontraktion mit Beeinträchtigung der diastolischen linksventrikulären Funktion.

Ziel der biventrikulären Schrittmachertherapie ist es, mit einer zusätzlichen, über den Sinus coronarius implantierten, linksventrikulären Sonde die verspätet aktivierten lateralen/inferolateralen Myokardsegmente zeitgerecht zu stimulieren und somit eine Synchronisation des Kontrak-

tionsablaufes zu erreichen („Resynchronisationstherapie“). In den bisher durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass sich hierdurch die Klinik (NYHA Stadium, 6 Minuten Gehstrecke, Lebensqualität), echokardiographische Funktionsparameter (Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Diameter, diastolische Funktion) und möglicherweise auch die Prognose verbessern lassen (1-4).

### Aktuelle Selektionskriterien

Nach den Guidelines der Fachgesellschaften (AHA, ACC, NASPE 10/2002) gelten derzeit Patienten mit folgenden Kriterien als geeignet für eine Resynchronisationstherapie:

- Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV trotz optimaler medikamentöser Therapie
- Linksschenkelblock mit Verbreiterung des QRS-Komplexes > 130 ms,
- Ejektionsfraktion < 35 %,
- Vergrößerter linker Ventrikel (LVED > 55 mm)

Dennoch führte die biventrikuläre Schrittmachertherapie in den bisherigen Studien bei ca. 30 % der Fälle zu keiner klinischen oder echokardiographischen Verbesserung („Nonresponder“) (5). Die alleinige Berücksichtigung der QRS-Verbreiterung als Asynchronitätsparameter scheint

bei der Patientenselektion nicht auszureichen. Aus diesem Grunde wurde in den letzten Jahren versucht, die mechanische Asynchronität durch verschiedene echokardiographische Parameter zu quantifizieren um hierdurch eine möglicherweise bessere Patientenselektion zu erreichen (Übersicht: 6). Die derzeit am besten untersuchten Methoden sollen im folgenden dargestellt werden.

### ■ Präejektionsperiode des linken Ventrikels:

Infolge der verzögerten elektrischen Aktivierung des linksventrikulären Myokards kommt es bei Linksschenkelblock zu einem verlängerten elektromechanischen Delay des linken Ventrikels. Hierbei handelt es sich um die Zeit die verstreicht vom Beginn des QRS-Komplexes im EKG bis zum Beginn der Austreibungsperiode des linken Ventrikels (**PW-Doppler**). Diese sogenannte Präejektionsperiode dauert bei gesunden Herzen mit normalem QRS-Komplex weniger als 100 ms. Werte über 140 ms werden als pathologisch angesehen (7).

### ■ Interventrikuläre Asynchronität:

Die Asynchronität von links- und rechtsventrikulärer Kontraktion lässt sich angeben als Zeitdifferenz der Präejektionsperioden beider Ventrikel (Abb. 1). Bei Herzgesunden kontrahieren beide Ventrikel weitgehend zeitgleich (die rechtsventrikuläre Kontraktion beginnt etwa 10 ms früher). Eine Verspätung des linken Ventrikels um mehr als 40 ms gilt als pathologisch (7,8). Dass die intra-

deutung bezüglich des Ansprechens auf eine Resynchronisationstherapie hat, zeigen Daten aus der MIRACLE-Studie (9): Bei 173 der insgesamt 453 in die Studie eingeschlossenen Pati-

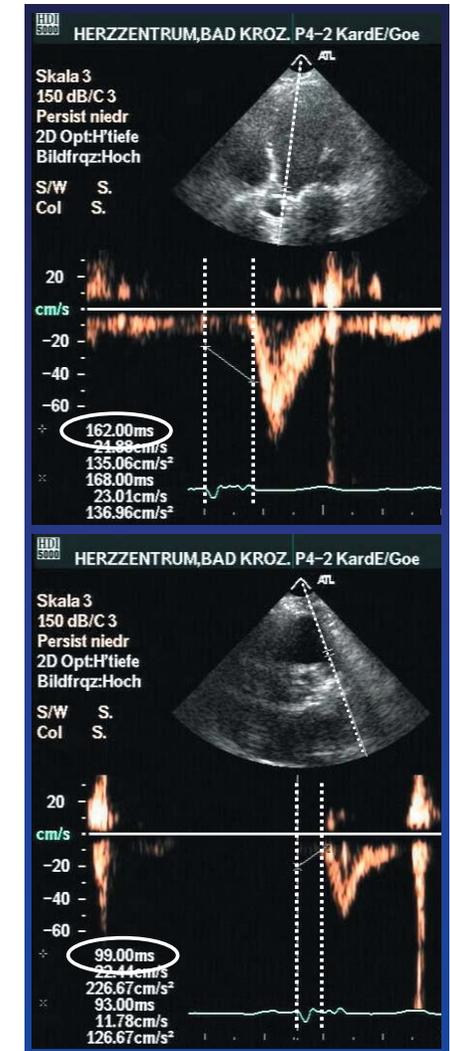
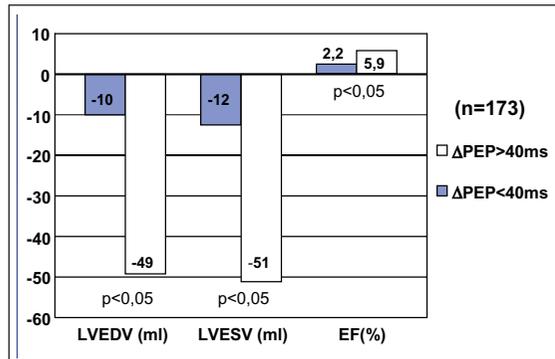


Abb. 1: Berechnung der interventrikulären Asynchronität als Differenz der Präejektionsperioden von linkem und rechtem Ventrikel.

enten wurde präinterventionell die interventrikuläre Asynchronität bestimmt. Bei denjenigen Patienten, die eine interventrikuläre Asynchronität über 40 ms aufgewiesen hatten, kam es im Verlauf unter der biventrikulären Stimulation zu einer deutlicheren Verbesserung der echokardiographischen Parameter (Reduktion der linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina und Zunahme der Ejektionsfraktion) (Abb. 2).



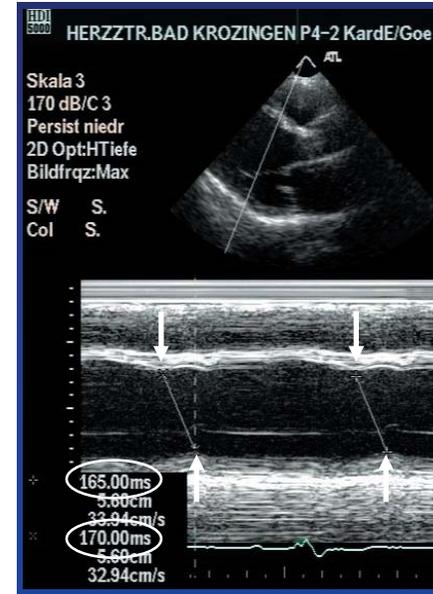
**Abb. 2:** MIRACLE-Studie: Patienten mit einer interventrikulären Asynchronität >40 ms zeigen unter biventrikulärer Stimulation eine deutlichere Verbesserung echokardiographischer Parameter (endsystol. und enddiastol. LV-Volumina, Ejektionsfraktion)

**Intraventrikuläre Asynchronität:**

Eine einfache Methode, die unterschiedliche Aktivierung verschiedener linksventrikulärer Myokardsegmente zu registrieren, bietet die **M-Mode-Untersuchung** von parasternal (Abb. 3). Es wird die Zeitdifferenz zwischen der maximalen Kontraktion von Septum und Hinterseitenwand bestimmt. Bei normalen Herzen kontrahieren die Segmente zeitgleich. In einer ita-

lienischen Arbeit aus dem Jahre 2002 (10) konnte bei 20 Patienten retrospektiv gezeigt werden, dass ein Cut-off-Wert von 130 ms am besten zwischen Respondern und Nonrespondern unterscheiden konnte (Ansprechen definiert als Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex um mindestens 15 %). Die Vorhersagegenauigkeit lag bei 80 %. Eine Bestätigung der Daten in größeren Studien steht noch aus. Nach unseren Erfahrungen ist eine sichere Erkennung der maximalen Einwärtsbewegung des Septums bzw. der Hinterseitenwand in vielen Fällen wegen einer weitgehenden Akinesie nicht möglich.

Die größte Bedeutung bei der Bestimmung der intraventrikulären Asynchronität hat inzwischen die Untersuchung mit dem **Gewebedoppler (TDI)** erlangt. Hierbei wird bei apikaler Anlotung jeweils die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn der systolischen Apikalwärtsbewegung einzelner basaler Myokardsegmente gemessen. Die maximale Differenz der elektromechanischen Delays der verschiedenen Segmente gibt die intraventrikuläre Asynchronität an (Abb. 4). Alternativ kann auch die Zeit bis zur maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit gemessen werden (11,12). Im Normalfall kontrahieren alle Wandsegmente weitgehend gleichzeitig. Bezüglich des Ansprechens auf eine

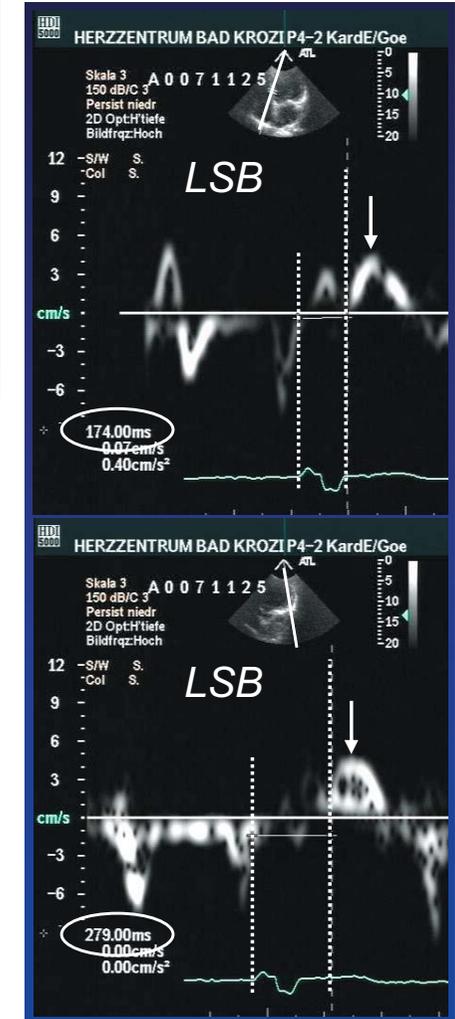


**Abb. 3:** M-Mode: Zeitdifferenz der maximalen Kontraktion von Septum und Hinterseitenwand als Maß für die Asynchronität bei Leitungsstörung

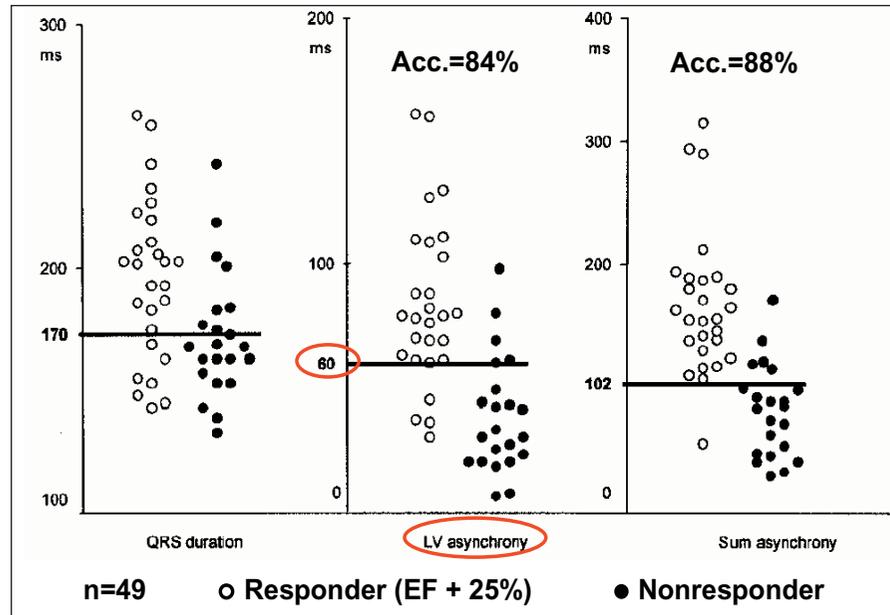
Resynchronisationstherapie hat sich in verschiedenen Studien ein Grenzwert von 60 ms herauskristallisiert (12-14); d. h. Patienten mit einer intraventrikulären Asynchronität über 60 ms profitieren häufiger von einer biventrikulären Stimulation. Bei Vorliegen eines Rechtsschenkelblocks scheint eine Differenz von 40 ms von Bedeutung zu sein (15). Die Autoren vergleichen zum Teil zwei Wandsegmente (Septum gegen Seitenwand oder anteroseptal gegen inferolateral), zum Teil drei Wandsegmente (septal im Vergleich zu lateral oder inferolateral).

In einer vor wenigen Monaten publizierten Arbeit (14) fand sich bei 49 Patienten eine Vorhersagegenauigkeit

von 84 %, die durch Addition von inter- und intraventrikulären Asynchronität noch gesteigert werden konnte auf 88 %. Dagegen war die Breite des QRS-Komplexes bei Respondern und Nonrespondern nicht wesentlich



**Abb. 4:** TDI: Bestimmung des elektromechanischen Delays des basalen Septums und der basalen Seitenwand. Die Differenz gibt die intraventrikuläre Asynchronität an.



**Abb. 5:** Das Ansprechen (hier: Zunahme der EF um mind. 25 %) auf eine biventrikuläre Schrittmachertherapie lässt sich nicht anhand der QRS-Breite abschätzen. Dagegen kann die echokardiographisch ermittelte Asynchronität einen Erfolg der BV-Stimulation in dieser Arbeit mit einer Genauigkeit von 84 % (intraventrikuläre Asynchronität) bzw. 88 % (Kombination mit interventrikulärer Asynchronität) vorhersagen.

unterschiedlich (Abb. 5). Responder wurden in dieser Arbeit definiert über eine relative Zunahme der Ejektionsfraktion um mindestens 25 %.

In einer Arbeit aus Hongkong (16) wurde das elektromechanische Delay an zwölf verschiedenen linksventrikulären Myokardsegmenten (septal, anteroseptal, anterior, lateral, inferolateral und inferior - jeweils basal und im mittleren Abschnitt des linken Ventrikels) gemessen und anschließend die Standardabweichung berechnet. Eine Standardabweichung von 32 ms konnte bei 30 Patienten mit 100 %-iger Genauigkeit zwischen Nonrespondern und Respondern unterscheiden, d. h. alle Patienten mit einer Standard-

abweichung über 32 ms profitierten von einem biventrikulären Schrittmachersystem. Die Ergebnisse wurden bisher in weiteren Studien noch nicht verifiziert.

In unserem Hause wird die intraventrikuläre Asynchronität bei allen Patienten mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bestimmt durch Messung des elektromechanischen Delays an sechs verschiedenen basalen Segmenten.

#### Patientenselektion - Zusammenfassung

Der „ideale“ Patient für eine biventrikuläre Stimulation weist im **M-Mode** eine Zeitdifferenz zwischen der ma-

ximalen Septum- und Hinterseitenwandkontraktion über 130 ms auf; die **interventrikuläre Asynchronität**, d. h. die Zeitdifferenz zwischen der Präejektionsperiode des linken und rechten Ventrikels beträgt mehr als 40 ms; es findet sich eine **intraventrikuläre Asynchronität** von mehr als 60 ms (bei LSB) bei der Gewebedopplersonderung der basalen linksventrikulären Segmente.

Außerdem hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass vor allem diejenigen Patienten von einer Resynchronisationstherapie profitieren, die eine mindestens geringgradige **Mitralklappeninsuffizienz** und eine linksventrikuläre **Druckanstiegsgeschwindigkeit** (errechnet über eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz) deutlich unter 800 mm Hg/s aufweisen.

#### Echokardiographisches Follow up

Nach erfolgter Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems lässt sich echokardiographisch überprüfen, ob die **Asynchronität** tatsächlich verschwunden oder zumindest deutlich reduziert ist. Außerdem kann mit verschiedenen Parametern eine Verbesserung der **Hämodynamik** dokumentiert werden:

- Zunahme der Ejektionsfraktion und Reduktion der linksventrikulären Diameter und Volumina.
- Steigerung des Geschwindigkeitszeitintegrals (VTI) im linksventrikulären Ausflusstrakt bzw. in der Aortenklappe als Ausdruck einer Schlagvolumenzunahme.

- Erhöhung der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als weiteres Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität; dieses wird vor allem durch eine Synchronisation des Kontraktionsbeginns bewirkt.

- Abnahme der Mitralklappeninsuffizienz. Dies kann durch mehrere Mechanismen erklärt werden: Infolge einer Veränderung der Ventrikelgeometrie kommt es zu einer Verkleinerung des Mitralklappenrings und einer Annäherung der Papillarmuskeln, außerdem führt die biventrikuläre Stimulation zu einer Synchronisation der Papillarmuskelkontraktion, was ebenfalls zu einer Verbesserung des Mitralklappenschlusses führt (17).

Unter einer Resynchronisationstherapie ist häufig auch eine deutliche Besserung der diastolischen Funktion zu beobachten, was sich echokardiographisch in einer Verlängerung der Diastole in Relation zum gesamten Herzzyklus und einem Auseinandergleiten von E- und A-Welle zeigt. Hier spielt auch eine optimale Kontraktionsabfolge von Vorhöfen und Kammern (AV-Delay des Schrittmachers) eine wichtige Rolle.

*Zusammenfassend werden im Rahmen der Resynchronisationstherapie folgende Fragen an die Echokardiographie gestellt:*

- Bestätigung einer Asynchronität bei schwer kontraktionsgestörtem linken Ventrikel und begleitendem Linksschenkelblock mit dem Ziel, den Anteil der Nonresponder zu reduzieren.

- Dokumentation einer Synchronisierung des Kontraktionsablaufes und einer gebesserten Hämodynamik nach erfolgter Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems.
- Gegebenenfalls Optimierung der Schrittmachereinstellung (AV-Delay, Abfolge der rechts- und linksventrikulären Stimulation) im Verlauf.
- Zusätzlich Identifizierung einer Asynchronität bei herzinsuffizienten Patienten ohne Schenkelblock (diese weisen in 30-50 % der Fälle ebenfalls eine echokardiographisch nach-

weisbare mechanische Asynchronität auf), bei Patienten mit Rechtsschenkelblock (in ca. 70-80 % Asynchronität) oder bei Patienten mit rechtsventrikulärem Schrittmachersystem (dies entspricht im Prinzip einem iatrogenen Linksschenkelblock und ist in einigen Fällen ebenfalls mit einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und der Hämodynamik verbunden) (8, 18-20). Ob auch in diesen Fällen eine biventrikuläre Schrittmachertherapie von Nutzen ist, muss weiter überprüft werden.

#### Literatur zum Thema Resynchronisationstherapie (Beiträge S. 4 - S. 20):

- |   |   |
|---|---|
| (1) MUSTIC: <i>N Engl J Med</i> 2001; 344:873                         | (12) Bax J et al., <i>Am J Cardiol</i> 2003; 92:123           |
| (2) PATH-CHF: <i>J Am Coll Cardiol</i> 2002; 39 (12):2026             | (13) Gorcsan J et al., <i>Am J Cardiol</i> 2004; 93:1178      |
| (3) MIRACLE: <i>N Engl J Med</i> 2002; 346:1845                       | (14) Penicka M et al., <i>Circ</i> 2004; 109:978              |
| (4) COMPANION: <i>N Engl J Med</i> 2004; 350:2140                     | (15) Garrigue S et al., <i>Am J Cardiol</i> 2001; 88:1436     |
| (5) Saxon L et al., <i>Circ</i> 2003; 188:1044                        | (16) Yu CM et al., <i>Am J Cardiol</i> 2002; 91:684           |
| (6) Bax JJ et al., <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004; 44:1                | (17) Kanzaki H et al., <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004; 44:1619 |
| (7) Rouleau F et al., <i>Pacing Clin Electrophysiol</i> 2001; 24:1500 | (18) Yu CM et al., <i>Heart</i> 2003; 89:54                   |
| (8) Bader H et al., <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004; 43:248             | (19) Turner MS et al., <i>Circ</i> 2004; 109:2544             |
| (9) MIRACLE-Investigators, <i>AHA</i> 2002                            | (20) Bordachar P et al., <i>Heart</i> 2003; 89:1401           |
| (10) Pitzalis MV et al., <i>J Am Coll Cardiol</i> 2002; 40:1615       |   |
| (11) Pai R et al., <i>J Am Soc Echocardiogr</i> 1998; 11:105          |   |

## Biventrikuläre Stimulation / Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

### Klinischer Stellenwert Ende 2004 Nur symptomatische Verbesserung oder auch Lebensverlängerung?

#### Einführung

In den letzten 15 Jahren hat sich die klassische Schrittmachertherapie von der reinen Stimulation bei symptomatischer Bradykardie und Blockierung weiter entwickelt zu einer relevanten Therapieform zur Verbesserung der Hämodynamik bei selektierten Patienten.

Die ersten Schrittmacherimplantationen ohne bradykarde Indikation zur Verbesserung der Hämodynamik wurde durch Hochleitner in Graz durchgeführt. Eine Verkürzung der AV-Überleitungszeit hatte zu einer Verbesserung der Hämodynamik geführt. Die Ergebnisse konnten jedoch von anderen Arbeitsgruppen nicht vollständig bestätigt werden, die hämodynamischen Auswirkungen waren zu gering. Eine deutlichere hämodynamische Verbesserung versprach man sich durch eine biventrikuläre Stimulation bei Patienten mit Linksschenkelblock. Aufgrund der deutlich verlängerten Erregungsausbreitung im linken Ventrikel kommt es zu einer Verzögerung der mechanischen Kontraktion, was zu einer Schaukelbewegung des Herzens führt. Die Horizontal-

bewegung des Blutes verbraucht Energie, die nicht zur Förderleistung zur Verfügung steht. Durch eine Resynchronisierung mit gezielter linksventrikulärer Stimulation in den lateralen Wandbereichen sollte eine Schaukelbewegung vermieden und so die Pumpleistung ohne Zunahme des Energieverbrauchs verbessert werden.

#### CRT

Durch Blanc und Daubert aus Frankreich wurden 1996 in *Circulation* die ersten Ergebnisse zur linksventrikulären Stimulation bei Patienten mit Linksschenkelblock (QRS-Verbreiterung > 150 ms) berichtet. Sie konnten demonstrieren, dass durch die CRT das Schlagvolumen ansteigt und die Pulmonalkapillardrucke fallen, echokardiographisch eine Schaukelbewegung des Herzens abnimmt und die QRS-Breite verschmälert wird. Durch Daubert und Auricchio wurde die erste richtungsweisende Studie, PATH-CHF, präsentiert. Neben den akuten hämodynamischen Verbesserungen konnte eine Steigerung der maximalen Belastungsfähigkeit, der anaeroben Schwelle und des 6-Minuten-Gehtestes nach einer 4-wöchigen

**12** biventrikulären Stimulation aufgezeigt werden. In der MUSTIC-Studie sollte dann gezielt der Placeboeffekt durch die Implantation eines Gerätes untersucht werden. Alle Studienpatienten erhielten ein biventrikuläres System, wobei nach Randomisierung biventrikulär stimuliert oder inaktiv gestellt wurde. Nach einer 3-monatigen Beobachtungszeit waren bei der CRT-aktiven Gruppe die klinischen Parameter 6-Minuten-Gehtest, Quality of life signifikant verbessert. Bei Wechsel der Stimulationsform von aktiv auf inaktiv kam es zu einer Verschlechterung der Gehstrecke, wobei die Gruppe mit neu eingestellter Stimulation eine signifikante Verbesserung erreichte.

### CRT Trials - Peak VO<sub>2</sub>

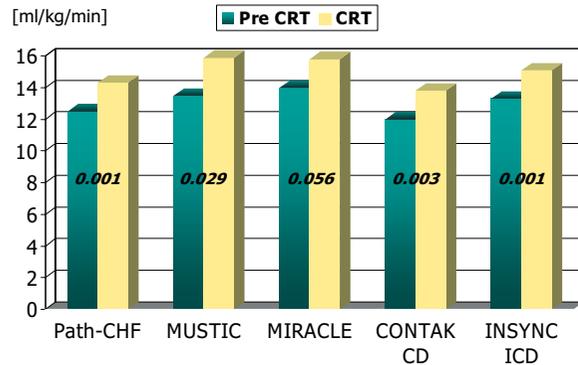


Abb. 1: Maximale Sauerstoffaufnahme

### CRT Trials - Quality of life score

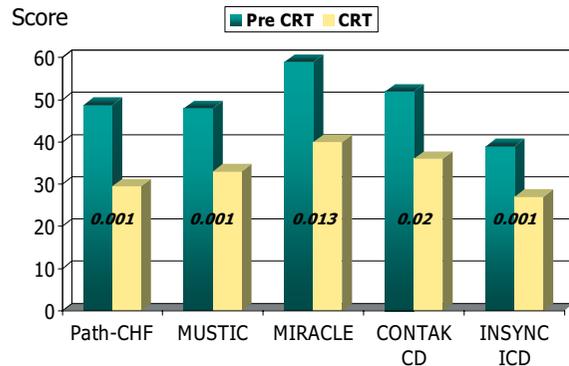


Abb. 2: Quality of life-Score

### Klinische Verbesserung ist gesichert

Weitere randomisierte Studien (Miracle, Contact, InSync) konnten konsistent eine Verbesserung des 6-Minuten-Gehtestes, maximale Sauerstoffaufnahme, Verbesserung der NYHA-Klasse und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität zeigen (Abb. 1+2).

Eine Metaanalyse der bisherigen randomisierten Studien erbrachte, dass auch die Zahl der stationären Klinikaufnahmen bei Patienten mit CRT deutlich reduziert werden konnte gegenüber medikamentös therapierten Patienten mit Herzinsuffizienz.

Die klinische Verbesserung durch eine kardiale Resynchronisation

onstherapie bei Patienten mit breitem QRS-Komplex > 150 ms im NYHA-Stadium III kann somit als gesichert betrachtet werden, da die Ergebnisse durch mehrere Studien bestätigt werden konnten.

### Auch Mortalitätssenkung durch CRT?

Unklar blieb bisher der Effekt auf die Gesamtsterblichkeit durch eine kardiale Resynchronisationstherapie.

Zu dieser Fragestellung wurde die Companion-Studie durchgeführt. Die Untersuchung schloss 1.520 Patienten ein und randomisierte in einen medikamentösen Therapiearm, reine Resynchronisationstherapie und einen Arm mit Resynchronisation und Defibrillatortherapie (Abb. 3).

Nach einem Jahr Beobachtungszeit nach Systemimplantation zeigt sich hinsichtlich des primären Endpunktes (Todesfallrate und Klinikaufnahmen wegen Herzinsuffizienz) eine signifikante Verbesserung durch die CRT gegenüber der medikamentösen Behandlungsgruppe (OPT). Bei der Betrachtung der Gesamtsterblichkeit als sekundären Endpunkt profitierten jedoch nur die Patienten, die zur Resynchronisationstherapie auch einen Defibrillator implantiert bekamen (CRT-D). Die reine Resynchronisationstherapie (CRT) erbrachte einen Trend zur Verbesserung der Mortalität, war jedoch nicht signifikant (Abb. 4).

Die QRS-Breite erwies sich in der Companion-Studie erneut als wich-

### Death (21%) or HF Hospitalization (73%), IV Rx >4 hrs (6%)

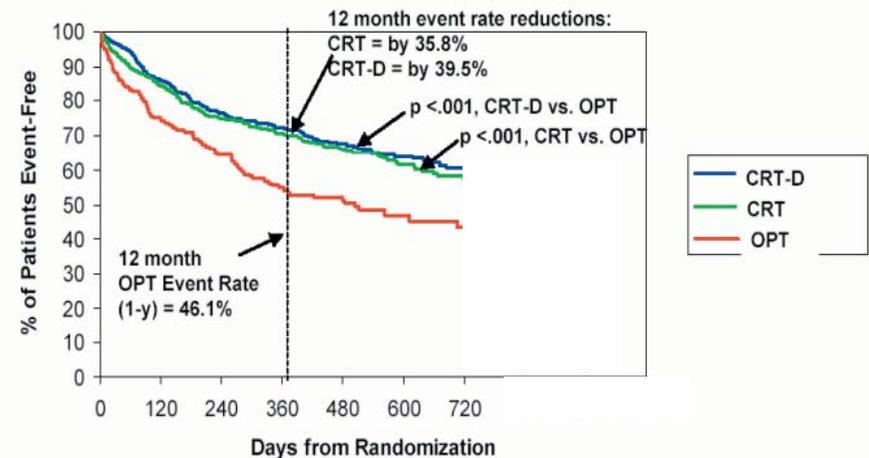


Abb. 3: Companion: Primary combined endpoint

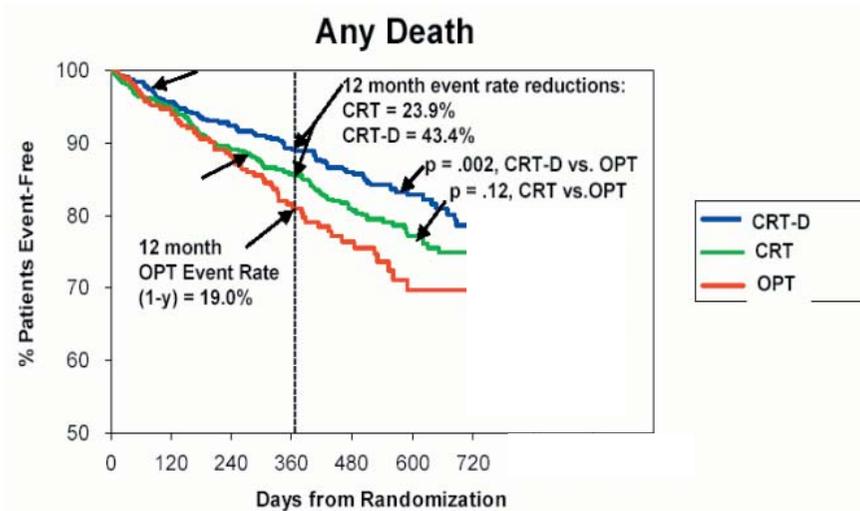


Abb. 4: Companion: All cause mortality-sekundärer Endpunkt

tiger Faktor zur Beurteilung der klinischen Verbesserung. Bei Patienten mit breitem Kammerkomplex > 168 ms waren die Ergebnisse für Hospitalisation und Mortalität deutlich günstiger als bei Patienten mit Kammerkomplexbreite < 147 ms.

Letztlich bestätigt die Companion-Studie die bisherigen Ergebnisse mit klinischer Verbesserung und Reduktion der Klinikaufenthalte. Einen Mortalitätsvorteil durch CRT alleine konnte jedoch nicht objektiviert werden. Eine Mortalitätsverbesserung bei Patienten mit schwerer Ventrikelschädigung durch eine primäre Defibrillatorimplantation konnte allerdings bereits durch MADIT I, II und DEFINITE aufgezeigt werden. Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz bei schwerer linksventrikulärer Schädigung mit

breitem QRS-Komplex sollten daher vorzugsweise neben der Resynchronisationstherapie eine Defibrillatortherapie erhalten.

#### Indikationen

Nach den Richtlinien der US-amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften (ACC/AHA/NASPE/ESC) besteht eine Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie für Patienten, die folgende Kriterien erfüllen:

- Symptomatische Herzinsuffizienz, therapierefraktär bei medikamentöser Standardtherapie
- NYHA-Stadium III oder stabil NYHA IV
- EF < 35 %
- QRS > 130 ms
- Enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser > 55 mm

Fortsetzung auf S. 19

## INFORMATIONSBLETT für den Hausarzt bzw. den weiter- behandelnden Arzt zur Selbstkontrolle der Antikoagulation (INR-Wert)

### Was versteht man unter Selbstkontrolle der Antikoagulation (INR - Wert)?

Die Methode der Selbstbestimmung der Antikoagulation beinhaltet, dass der Patient mit Hilfe kleiner, automatisierter Blutgerinnungs-Messgeräte durch einen Stich in die Fingerbeere und Gewinnung eines Tropfens Kapillarbluts die Intensität der Antikoagulation (als INR-Wert oder Quickwert) selbst bestimmt. Darüber hinaus kann er im Rahmen eines intensiven ärztlich geleiteten Schulungskurses erlernen, die Dosisanpassung selbst durchzuführen. Die Blutgerinnungs-Messgeräte wurden 1994 in der Bundesrepublik eingeführt und haben seither eine weite Verbreitung gefunden. Über 100.000 Patienten wurden inzwischen geschult.

### Wer kommt für die Selbstkontrolle der Antikoagulation in Betracht?

In Frage kommen ausschließlich Patienten, die einer Dauerantikoagulation (lebenslang) bedürfen, da sie aus verschiedenen Gründen zur übermäßigen Bildung von Blutgerinnseln neigen. Typischerweise sind dies Patienten mit einer Kunststoffprothese, chronischem Vorhofflimmern, rezidivierenden Beinvenenthrombosen, Lungenembolien oder anderen Formen der Thrombophilie. Bei Patienten, die bereits Komplikationen hatten oder schwer einstellbar sind, sollte die Methode besonders in Erwägung gezogen werden.

### Was sind die Vorteile der Selbstkontrolle durch den Patienten?

Ähnlich der Blutzuckerbestimmung der Diabetiker ist es jetzt für geeignete Patienten möglich, ihren Gerinnungsstatus zuhause oder auf Reisen selbständig zu überprüfen und auch

die erforderliche Dosiskorrektur vorzunehmen. Dies erlaubt dem Patienten eine flexible Anpassung an die jeweilige Situation. Der Einfluss von auftretenden Störfaktoren, zum Beispiel neu verordneter Medikamente oder einer passageren Durchfallerkrankung, können individuell und zeitnah durch die Bestimmung des INR-Wertes überprüft werden. Es liegen inzwischen Erfahrungen mit entsprechend geschulten Patienten vor, die belegen, dass die INR-Werte wesentlich häufiger (80 - 90 %) im therapeutischen Bereich liegen; üblich sind 50 - 60 %. Die Stabilisierung der Antikoagulation und Einhaltung des therapeutischen Zielbereiches ist für die Sicherheit des Patienten von großer Bedeutung. Das Risiko für Thromboembolien und Blutungen wird dadurch deutlich vermindert.

### **Welche Patienten sind geeignet?**

Patienten mit einer durchschnittlichen Auffassungsgabe und manuellen Geschicklichkeit können nach einer entsprechenden Schulung diese Methode erlernen.

### **Muss immer eine Schulung durchgeführt werden?**

Ohne eine entsprechende durch ausgebildete Schulungsärzte erfolgende Schulung über die wesentlichen Zusammenhänge der Blutgerinnung, ihrer Störungen und die Marcumar-Therapie sollte kein Patient die Selbstkontrolle durchführen.

Insbesondere die Möglichkeit der Dosisanpassung setzt eine intensive Schulung mit Einübung von Beispielen voraus. Das Arbeiten mit dem Gerinnungsmonitor muss praktisch geübt werden. Aus diesem Grunde beinhaltet unser Schulungskurs eine ausführliche theoretische Unterrichtung und intensive praktische Übungen. Die Dauer der Schulung beträgt 12 Stunden und erstreckt sich über eineinhalb Tage. Das nach der Schulung vom Schulungsarzt ausgestellte Zertifikat ist Voraussetzung für den Erwerb eines Messgerätes und auch für die Kostenübernahme. Im Herz-Zentrum Bad Krozingen werden diese Schulungskurse regelmäßig durchgeführt. Voraussetzung ist das schriftliche Einverständnis des Hausarztes.

### **Welches Gerät wird zur Zeit zur Selbstkontrolle benutzt?**

Seit mehreren Jahren steht ein Gerinnungsmessgerät zur Verfügung, das für die Selbstbestimmung durch den Patienten getestet und gut geeignet ist: Dies ist das CoaguChek-Gerät der Fa. Roche Diagnostics GmbH Mannheim, das im Laufe der letzten Jahre weiterentwickelt wurde. Von anderen Herstellern sind weitere Geräte in Entwicklung und Erprobung und teilweise bereits auf dem Markt.

Das CoaguChek-Gerät ist handlich und leicht zu bedienen. Es genügt ein Tropfen Kapillarblut aus der Fingerbeere, der auf einen entsprechenden Testträger aufgetragen wird. Das Messergebnis liegt in wenigen Minuten vor.

### **Wann übernimmt die Krankenkasse die Kosten des Gerätes?**

Bei den gesetzlichen Krankenkassen gelten als wesentliche Voraussetzung:

1. Eine ärztliche Bescheinigung über die Notwendigkeit der langfristigen Gerinnungshemmung.
2. Ein Zertifikat des Schulungsarztes über die erfolgreiche Teilnahme an einer Patientenschulung.
3. Verordnung des Gerätes (Rezept Nr. 7 ankreuzen, Heil- und Hilfsmittel) durch den Hausarzt.

Sie als weiterbehandelnder Arzt

- entscheiden, ob der Patient für diese Methode geeignet ist und teilen uns dies durch Ihr Einverständnis zum Schulungskurs mit.
- Im Schulungskurs wird der Patient darauf hingewiesen, dass die Antikoagulationstherapie nur einen Teil seiner Behandlung darstellt und deshalb der Kontakt zum Hausarzt nicht gelockert werden darf.
- Sie bleiben damit selbstverständlich weiterhin betreuender Arzt Ihres Patienten.

- Die Entscheidung und Führung der Heparin-Therapie bei evtl. passagerem Absetzen des oralen Antikoagulans sowie die Durchführung der Endokarditis-Prophylaxe bei Herzklappenerkrankungen obliegt weiterhin Ihnen.
- Bei Auftreten von wesentlichen Veränderungen soll der Patient sofort Kontakt zu Ihnen aufnehmen können (Modifikation der Therapie / Dosierung).
- Sie verordnen weiterhin das orale Antikoagulans und auch die Verbrauchsmaterialien. Eine entsprechende Kostenübernahme erfolgt durch die jeweilige Krankenkasse (gemäß den Vereinbarungen der Heil- und Hilfsmittel vom 09.08.2002; Produktgruppe 2.1). Verbrauchsmaterialien wie Teststreifen, Lanzetten und Testkassetten für das CoaguChek sind leistungsrechtlich Arzneimittel im Sinne des 2 AMG. Sie sind für den Patienten gegen Rezept in den Apotheken ebenso wie das CoaguChek-Gerät erhältlich. Dieses ist auch zusätzlich über den medizinischen Fachhandel erhältlich, zum Teil wird es direkt von den Krankenkassen abgegeben.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung

#### I h r S c h u l u n g s t e a m

Sekretariat, Frau R. Stoll ☎ 07633 - 402-481

Herr K. H. Wilhelm ☎ 07633 - 402-305, Fax: 07633 - 402-728

Herr Dr. med. R. Löffler, Sekretariat Frau R. Stoll (☎ 07633 - 402-481)

Ärztliche Leiterin: Frau Oberärztin Dr. med. C. Gohlke-Bärwolf,

Sekretariat Frau G. Huber ☎ 07633 - 402-546

#### Fortsetzung von S. 14

Die deutsche kardiologische Gesellschaft unterscheidet zwischen wesentlichen und zusätzlichen Kriterien zur Identifikation geeigneter Patienten für die CRT.

*Wesentliche Kriterien:* NYHA III, Linksschenkelblock, QRS > 150-155 ms, EF 35 %, erhaltener Sinusrhythmus.

*Zusätzliche Kriterien:* Enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser > 55 mm, Druckanstiegsgeschwindigkeit < 700 mm Hg/ms, funktionelle Mitralinsuffizienz, VO<sub>2</sub> max < 14 ml/min/kg.

#### Komplikationen

Die bisherigen Studien berichtet über schwerere Komplikationen, Elektrodendislokationsraten, Infekten in deutlich höherem Maße als bei Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantationen:

- Perikardtamponade, Koronarsinusdissektion/-perforation, schwere Komplikationen 5 - 10 %
- Sondendislokationen 5 - 12 %
- Infektionen 2 - 3 %

Primärer Implantationserfolg 90 %.

Durch die zeitlich längere und technisch komplexere Implantation muss auch weiterhin von einer deutlich höheren Komplikationsrate als bei üblichen Schrittmacher-/Defibrillatorimplantationen gerechnet werden.

#### Zusammenfassung

- Bei optimaler Patientenselektion kann durch eine Resynchronisationsstimulation eine deutliche klinische Verbesserung (6-Minuten-Gehetest, Quality of life-Score, maximale Sauerstoffaufnahme, Klinikaufnahmen) erzielt werden.

- Eine zusätzliche Defibrillatortherapie in Verbindung mit CRT erreicht eine Mortalitätsverbesserung.

- Eine weitere Optimierung der Therapieform mit Verbesserung der Patientenselektion und der Implantationstechnik verspricht eine weitere Verbesserung der klinischen Ergebnisse zukünftig.

Die optimale Patientenselektion ist für den Erfolg der Therapie entscheidend.

*J. Stockinger*

Literatur siehe S. 10

## Resynchronisationstherapie: Erfahrungen am Herz-Zentrum Bad Krozingen

Seit November 1999 wurde bei 126 Patienten der Versuch unternommen, bei schwerer, therapierefraktärer Herzinsuffizienz durch biventrikuläre Stimulation eine symptomatische Verbesserung zu erzielen.

Bei 118 der 126 Patienten gelang es beim ersten Eingriff, eine Koronarsinuselektrode über dem linken Ventrikel zu platzieren, 4 Patienten benötigten einen zweiten Eingriff. Dabei ist eine deutliche Lernkurve erkennbar: Benötigte im Jahr 2000 jeder zweite (3 von 6) einen Zweiteingriff, so waren es 2001 noch 2 von 9 und 2002 sowie 2003 jeweils 1 von 33 respektive 37 Patienten, bei denen es nicht gelang, beim Ersteingriff eine adäquate Koronarsinusposition zu finden. 2004 gelang die Positionierung bei 100 % der Operierten (n=41). Bis Anfang 2003 wurden z. T. Resynchronisationssysteme ohne integrierten Defibrillator implantiert.

Durch die Beobachtung, die auch an anderen Zentren gemacht wurde, dass ein Teil der Patienten trotz Besserung der Herzinsuffizienz plötzlich verstarb, sind wir dann dazu übergegangen, ausschließlich kombinierte Systeme (biventrikuläre Stimulation, ICD-Funktion) zu implantieren. Nicht immer handelt es sich um Neuimplantationen. Bei einem Teil der Patienten bestand schon seit Jahren eine Schrittmacher- oder auch Defibrillatortherapie mit ausschließlich rechtsventrikulärer bzw. klassischer AV-sequentieller Stimulationsmöglichkeit. Solche Umrüstungen machten in den vergangenen 2 Jahren etwa 40 % der Fälle aus.

**Komplikationen:** Im Zusammenhang mit den 130 Eingriffen bei 126 Patienten kam es zu einem Todesfall (im Jahr 2000). Weitere ernste Komplikationen sind akut nicht aufgetreten. Die beobachteten Dissektionen im Bereich des Sinus coronarius führten nie zu Konsequenzen. In den ersten Jahren musste bei 15 % der Patienten ein Revisionseingriff wegen Dislokation der CS-Elektrode oder überproportionalem Reizschwellenanstieg durchgeführt werden. Auch war Zwerchfellzucken im Langzeitverlauf ein relativ häufiges Problem. Durch verbessertes Elektrodenmaterial und die Möglichkeit der Programmierung variabler Elektrodenpolarität sind diese Probleme selten geworden. Insgesamt können wir von einer Komplikationsrate aktuell von weniger als 5 % der Fälle ausgehen.

D. Kalusche für die Mitarbeiter der Abteilung Rhythmologie

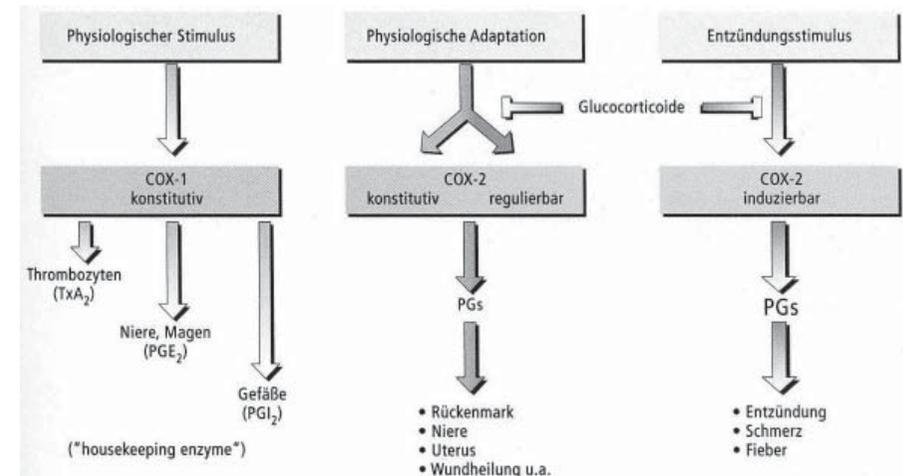
Literatur siehe S. 10

## Selektive COX-2 Inhibitoren und kardiovaskuläres Risiko

Vor mehr als einem Jahrhundert wurde Azetylsalizylsäure (ASS) in die Therapie eingeführt. Die Entdeckung zu Beginn der 70-er Jahre, dass die Wirkung dieser Substanz auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase beruht, hat die Entwicklung weiterer nicht-steroidaler Antirheumatika dramatisch beschleunigt. Mit Hilfe biochemischer und molekularbiologischer Methoden wurden dann 1990 zwei, in ihrer Funktion unterschiedliche Formen der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2) identifiziert, die unabhängig voneinander synthetisiert werden. Im Folgenden wurde die Regulation der Prostaglandinbiosynthese in verschiedenen Ge-

weben unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen eingehend untersucht. Danach ist COX-1 primär für physiologische Funktionen wie Hämostase und die Integrität der Magenschleimhaut relevant und ist konstitutiv aktiv. Im Gegensatz dazu ist die Aktivität der COX-2 unter physiologischen Bedingungen gering, wobei die Synthese unter dem Einfluss von pathogenen Faktoren wie zum Beispiel proinflammatorischen Zytokinen und Mitogenen um ein Vielfaches gesteigert werden kann (Abb. 1).

Daraus wurde gefolgert, dass eine selektive Hemmung der COX-2 ein therapeutisch sinnvolles Konzept



**Abb. 1:** Expression, Regulation und Funktion der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2). PGs – Prostaglandine; PGI<sub>2</sub> – Prostacyclin; TxA<sub>2</sub> -Thromboxan A<sub>2</sub> (nach Mutschler et al., Arzneimittelwirkungen)

sein sollte, weil die durch COX-1-vermittelte Prostaglandinsynthese nicht beeinflusst wird. Dies führte zur Entwicklung selektiver COX-2-Inhibitoren (sogenannte Coxibe) die im Gegensatz zu klassischen Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac oder Ibuprofen, die sowohl die COX-1 als auch die COX-2 hemmen, in pharmakologisch relevanten Konzentrationen die COX-1 nicht beeinflussen. COX-2-Inhibitoren besitzen ausgeprägte entzündungshemmende Eigenschaften.

Bei der klinischen Einführung von selektiven COX-2-Inhibitoren wurde eine bessere Magen-Darm-Verträglichkeit, insbesondere eine geringere Rate von Magen-Darm-Ulzera und Ulkuskomplikationen erwartet. Die gastrointestinale Unverträglichkeit ist das Hauptproblem einer längeren Behandlung mit nicht-selektiven NSAR. Man geht davon aus, dass bei mehrmonatiger Einnahme von klassischen nicht-steroidalen Antirheumatika bei einem von 5 Patienten eine Dyspepsie auftritt, bei einem von 20 Patienten ein gastroduodenales Ulkus, bei einem von 400 Patienten eine Ulkuskomplikation, wobei einer von 8.000 mit NSAR behandelten Patienten an einer Ulkuskomplikation verstirbt. Die Erwartung einer verbesserten Magen-Darm-Verträglichkeit wurde konzeptionell damit erklärt, dass die gastroprotektiven Prostaglandine im Magen ausschließlich über die COX-1 entstehen, deren Funktion durch die Behandlung mit einem selektiven COX-2-Inhibitor nicht beeinflusst

werden sollte. Diese Annahme ist inzwischen widerlegt worden.

Im Jahr 1999 wurde als erster Vertreter der selektiven COX-2 Inhibitoren Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup> - MSD) zugelassen. In Deutschland folgten dann im Jahr 2000 Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup> - Pfizer), im Jahr 2002 Parecoxib (Dynastat<sup>®</sup>, nur zur parenteralen Anwendung - Pharmacia jetzt Pfizer), im Jahr 2003 Valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>, wirksamer Metabolit von Parecoxib - Pharmacia jetzt Pfizer) und zuletzt im September 2004 Etoricoxib (Arcoxia<sup>®</sup> - MSD). Der neueste Vertreter dieser Substanzklasse ist Lumiracoxib (Prexige<sup>®</sup> - Novartis) das bei uns noch nicht im Handel ist. Die Verordnungszahlen der Coxibe schnellten in den wenigen Jahren steil in die Höhe und erreichten im Jahr 2003 allein in Deutschland 156 Millionen Tagesdosen.

#### Marktrücknahme von Rofecoxib

Der Erfolg der Coxibe wurde am 30.09.2004 jäh erschüttert, als MSD die freiwillige Rücknahme des Marktführers Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>), mit dem der Hersteller weltweit einen Jahresumsatz von etwa 2,5 Mrd. US-\$ erzielt hatte, bekannt gab. Der Auslöser hierfür war eine Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards der APPROVe -Studie (APPROVe - Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX), das am 23.09. 2004 den Abbruch der Studie empfahl. In der prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurde der Einfluss von Rofecoxib (25 mg/Tag) auf das Wiederauftreten von Dick-

darmpolypen bei 2.568 Patienten mit früheren kolorektalen Polypen untersucht. Bei der Analyse der unerwünschten Ereignisse fiel wenige Wochen vor dem Abschluss der Studie eine Zunahme kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse (überwiegend Herzinfarkte, ischämische zerebrale Insulte) in den mit Rofecoxib behandelten Patienten nach 18-monatiger Einnahme auf. Bei 25 Ereignissen unter Placebo und 45 Ereignissen unter Rofecoxib errechnet sich bei einem relativen Risiko von 1,96 (95 % Konfidenzintervall 1,20 bis 3,19) nahezu eine Verdoppelung des Risikos kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse in den mit Rofecoxib behandelten Patienten.

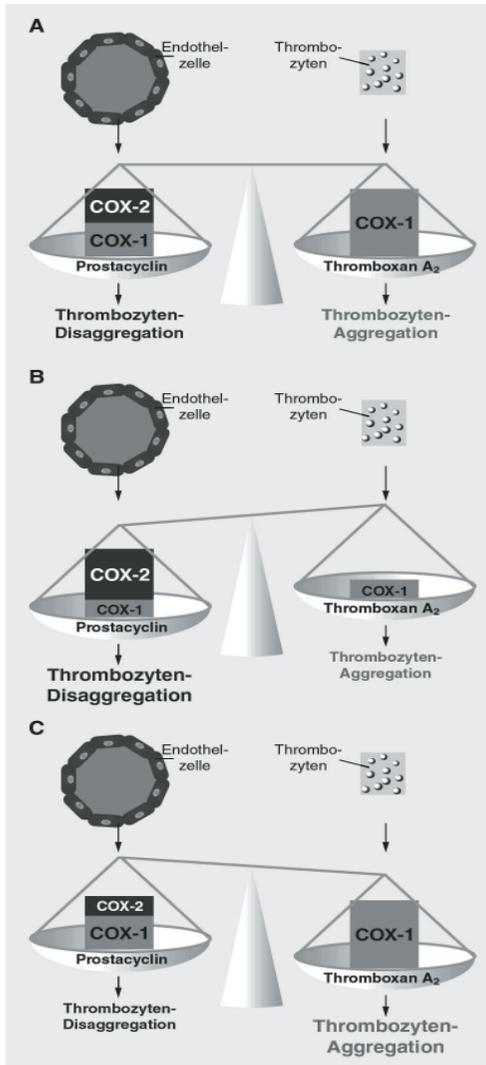
#### Mechanismus der erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse

Zur Erklärung dieser unerwünschten Wirkung müssen die unterschiedliche Synthese und die Angriffspunkte der Prostaglandinderivate im Thrombozyten bzw. in der Gefäßwand berücksichtigt werden. Im Thrombozyten erfolgt die Synthese des proaggregatorischen und vasostrriktorischen Thromboxans (TxA<sub>2</sub>) im Wesentlichen über die COX-1. Ein klinisch relevanter antithrombotischer Effekt kann durch die Behandlung mit niedrig dosierter Azetylsalizylsäure erreicht werden, womit eine lang anhaltende, weil irreversible Hemmung der COX-1 um mehr als 95 % erzielt wird. Im Gegensatz zum Thrombozyten wird im Endothel das vasodilatierende und thrombozytenhemmende Pros-

tazyklin (PGI<sub>2</sub>) überwiegend über die COX-2 gebildet. Physiologische (Scherstress) oder pathologische Stimuli (inflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren u. a.) induzieren die COX-2 und erhöhen damit die Synthese von PGI<sub>2</sub> und des ebenfalls vasodilatierend wirkenden PGE<sub>2</sub>, wodurch potenziell antithrombotische und antihypertensive Effekte vermittelt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose sind sowohl die Prostazyklinsynthese im Endothel der Gefäßwand als auch die thrombozytäre Thromboxansynthese deutlich erhöht. Eine Behandlung dieser Patienten mit einem COX-2-selektiven Inhibitor reduziert die Prostazyklinbildung im Endothel, beeinflusst aber die erhöhten Thromboxan-Konzentrationen aufgrund der fehlenden Inhibition der COX-1 im Endothel und im Thrombozyten nicht. Das gestörte Prostazyklin-Thromboxan-Gleichgewicht ist schematisch in Abb. 2 illustriert. Wenn dieses Konzept gültig ist, bedeutet dies, dass die erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unter der Behandlung mit Rofecoxib einen Klasseneffekt darstellt.

Nachdem der Hersteller MSD initial für seine schnelle Reaktion Lob erntete, wurden in den darauf folgenden Tagen mehr und mehr kritische Stimmen laut, die sich auf folgende Fragen konzentrierten:

- War der Befund wirklich überraschend oder gab es schon vorher Hinweise?



**Abb. 2:** Einfluss von COX-1 und COX-2 Inhibitoren auf das Prostacyclin-Thromboxan-Gleichgewicht. Normalerweise stehen die Stimuli für die Thrombozytenaggregation (Thromboxan A<sub>2</sub>) und -disaggregation (Prostacyclin) im Gleichgewicht (A). Bei Gabe eines COX-1-Hemmers verschiebt sich das Gleichgewicht jedoch in Richtung Thrombozytendisaggregation (B) und bei Verabreichung eines COX-2-Hemmers in Richtung Thrombozytenaggregation (C). (Steinhilber & Laufer, 2004).

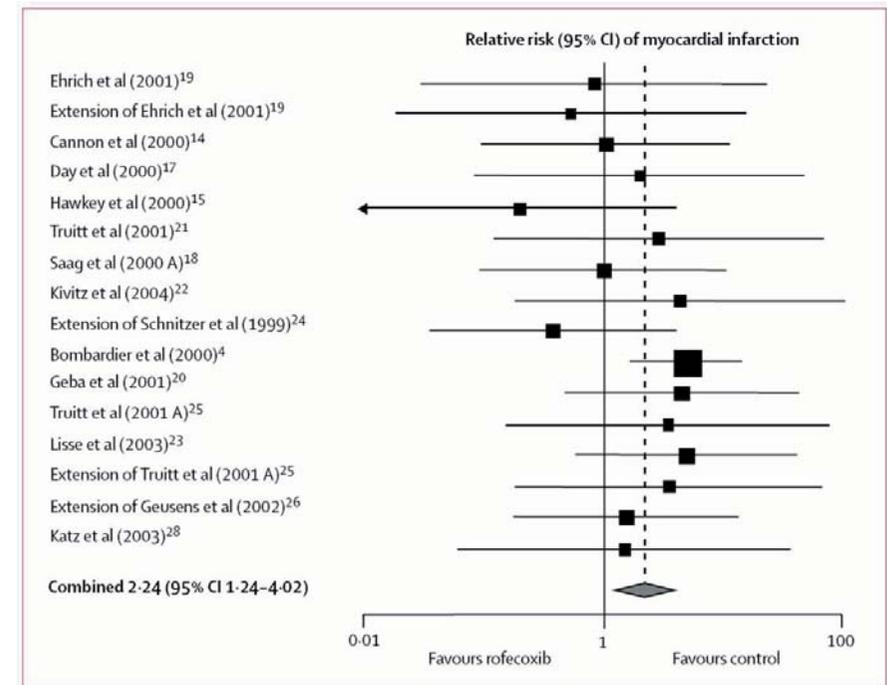
- Haben die Zulassungsbehörden ihre Aufgaben ausreichend wahrgenommen?
- Ist das Risiko erhöhter kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse ein Rofecoxib-spezifischer Befund oder gilt er generell für alle Vertreter der Klasse der Coxibe?

### Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen unter Coxiben

In der im Jahr 2000 publizierte VIGOR (VIOXX Gastrointestinal Outcome Research)-Studie wurde bei 8076 Patienten mit rheumatoider Arthritis die gastrointestinale Verträglichkeit von einmal täglich 50 mg Rofecoxib mit 2 x täglich 500 mg Naproxen bei neunmonatiger Behandlung verglichen (Bombardier et al., 2000). Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (u. a. Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis innerhalb der letzten 2 Jahre, Patienten mit einem Myokardinfarkt im letzten Jahr oder Patienten mit einer Indikation zur thrombozytenhemmenden Behandlung mit ASS) wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. In den mit Rofecoxib behandelten Patienten traten häufiger Myokardinfarkte (0,4 %) als in den mit Naproxen behandelten Patienten (0,1 %) auf. Dieser Befund wurde nicht als unerwünschte Wirkung von Rofecoxib, sondern als kardioprotektive Wirkung von Na-

proxen interpretiert, die mit einer experimentell gezeigten thrombozyteninhibierenden Wirkung von Naproxen begründet wurde. Bisher ist eine kardioprotektive Wirkung von reversibel wirkenden COX-1-Inhibitoren noch nicht nachgewiesen worden. Zudem wurde behauptet, dass die Myokardinfarkte primär in den 4 % der eingeschlossenen Patienten auftraten, die das höchste Risiko für die Entwicklung eines Infarktes aufwiesen, und deshalb eigentlich mit niedrig dosiertem ASS hätten behandelt werden müssen. Diese Patienten waren von der Teilnahme an der Studie allerdings ausgeschlossen.

Im darauf folgenden Jahr deckte eine im JAMA publizierte Arbeit (Mukherjee et al., 2001) verschiedene Inkonsistenzen zwischen den publizierten Daten der VIGOR-Studie und dem der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA für die Zulassung vorgelegten Dossier zu der Studie auf. Danach traten schwere thrombotische Ereignisse nicht nur in den zuvor erwähnten 4 % der Patienten mit Indikation zur Therapie mit ASS sondern auch bei Patienten ohne ASS-Indikation häufiger auf. Die Autoren forderten prospektive klinische Studien zum kardiovaskulären Risiko von Coxiben mit dem Hinweis ein,



**Abb. 3:** Cumulative Meta-Analyse kardiovaskulärer Ereignisse in Studien mit Rofecoxib (Jüni et al., 2004)

dass bereits in der im Jahr 2000 publizierten CLASS-Studie (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) ebenfalls eine Zunahme von Myokardinfarkten beobachtet wurde, die allerdings nicht signifikant war (Silverstein et al., 2000). In der Studie wurde die gastrointestinale Verträglichkeit von Celecoxib (2 x 400 mg; 3.987 Patienten) mit Ibuprofen (3 x 800 mg; 1985 Patienten) bzw. Diclofenac (2 x 75 mg; 1996 Patienten) bei Patienten mit Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis verglichen. In der CLASS-Studie machten allerdings etwa 20 % der Patienten von der Möglichkeit Gebrauch, zusätzlich ASS bis zu einer Dosis von 325 mg/Tag einzunehmen.

Eine Ende 2004 im Lancet veröffentlichte kumulative Meta-Analyse extrahiert die Daten zu kardiovaskulären Ereignissen unter Rofecoxib aus 63 Studienberichten einschliesslich 18 randomisierten klinischen Studien, die letztendlich 25.273 Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Osteoarthritis umfasst (Jüni et al., 2004). Die Studie zeigt klar auf, dass aufgrund der Studienlage bei kumulativer Analyse bereits Ende des Jahres 2000 statistisch abgesichert war, dass die Behandlung mit Rofecoxib das Risiko für einen Myokardinfarkt signifikant erhöht (Abb. 3). Dass schon zu diesem Zeitpunkt (Anfang 2000) ein direkt mit der Anwendung von Rofecoxib assoziiertes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auch innerhalb des pharmazeutischen Unternehmens MSD diskutiert wurde, veröffentlichte das Wall Street Jour-

nal in der Ausgabe vom 1.11.2004. Das Risiko für einen Myokardinfarkt ist nach den Ergebnissen der Meta-Analyse zudem unabhängig von der Behandlungsdauer (über oder unter 6 Monate). Sehr nachdenklich stimmt der Nebenbefund, dass Myokardinfarkte offensichtlich signifikant ( $p = 0.011$ ) häufiger entdeckt wurden, wenn die Daten von einem externen, firmenunabhängigen Endpunkt-Komitee evaluiert wurden.

### Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ein Klasseneffekt?

Eine von Garrett FitzGerald auf dem AHA-Kongress 2004 vorgetragene, bisher nicht publizierte Meta-Analyse zu Valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>) bzw. dem parenteral zu verabreichenden Pro-Drug Parecoxib (Dynastat<sup>®</sup>) kommt unter Einschluss von 3 Studien mit insgesamt 7.771 Patienten (5.930 behandelt mit Coxiben/1.841 mit Placebo) zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Valdecoxib/Parecoxib mit einem signifikanten 2,19-fach höheren Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall einhergeht.

Mitte Dezember 2004 muss auch die bei 2.000 Patienten über drei Jahre geplante Placebo-kontrollierte APC (Adenoma Prevention with Celecoxib)-Studie mit Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) wenige Monate vor dem geplanten Studienabschluss abgebrochen werden, weil kardiovaskuläre Ereignisse unter Celecoxib dosisabhängig häufiger auftreten. Das Risiko für das Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder

Schlaganfall ist unter 2 x täglich 200 mg Celecoxib 2,5-fach höher und unter 2 x 400 mg 3,4-fach höher als unter Placebo.

Die gastrointestinale Verträglichkeit des in Deutschland noch nicht zugelassenen COX-2-Inhibitors Lumiracoxib (400 mg/Tag) wurde in der an 18.325 Patienten mit Arthrose durchgeführten Langzeitstudie TARGET (400 mg/d) mit Ibuprofen (3 x 800 mg täglich) und Naproxen (2 x 500 mg täglich) verglichen (Schnitzer et al., 2004). Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse war mit 0,65 % für Lumiracoxib und 0,55 % kombiniert für die beiden Vergleichspräparate insgesamt sehr gering und statistisch nicht unterschiedlich. Allerdings waren Patienten mit koronarer Herzkrankheit ausgeschlossen, und ASS wurde in antithrombotischer Dosierung von 24 % der Patienten eingenommen.

### Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind ein Klasseneffekt aller COX-2-Inhibitoren. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wie auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte betrachten deshalb Coxibe bei allen kardiovaskulären Risikopatienten (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, schwere Hypertonie, periphere arterielle Durchblutungsstörungen)

als kontraindiziert und raten prinzipiell zur strengen Indikationsstellung bei Patienten über 65 Jahren wegen der im Alter allgemein erhöhten kardiovaskulären Risiken.

Die Marktrücknahme von Rofecoxib und die dadurch ausgelöste Diskussion der kardiovaskulären unerwünschten Wirkungen dieser Substanzklasse hat in Fachkreisen berechtigte Bedenken hervorgerufen, ob Fragen der Arzneimittelsicherheit bei den beteiligten pharmazeutischen Unternehmen den erforderlichen Stellenwert genossen haben. Die Zulassungsbehörden werden eine Neubewertung der Sicherheit der im Handel befindlichen Coxibe in diesem Frühjahr vorlegen. Unabhängig davon müssen sich auch die Behörden einer kritischen Hinterfragung ihrer Rolle bzw. Funktion in diesem Zusammenhang stellen.

D. Trenk

### Literatur:

- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101: A3365  
 Bombardier et al, *N Engl J Med* 2000;343: 1520-8  
 Jüni et al *Lancet*, 2004;364: 2021-2029  
 Mukherjee et al, *JAMA* 2001;286: 954-959  
 Silverstein et al, *JAMA* 2000;284: 1247-1255  
 Steinhilber & Laufer, *PuZ* 2004;33: 500-501  
 Schnitzer et al, *Lancet* 2004;364: 665-674

## Sportlerherz

### Vorgeschichte

Der 37-jährige Patient berichtet über seit einem halben Jahr auftretende rezidivierende, gelegentlich in Ruhe auftretende linksthorakale Beschwerden, nicht ganz sicher belastungsabhängig. Gleichzeitig habe er das Gefühl, dass er bei Ausdauerleistungen rascher ermüde. Der Patient betreibt regelmäßig Sport mit Lauftraining und anspruchsvollen Bergtouren.

Daraufhin Vorstellung beim Kardiologen. Bis auf eine familiäre Prädisposition durch eine bei seiner Schwester bekannte koronaren Herzkrankheit liegen keine Risikofaktoren vor.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand. Unauffälliger Untersuchungsbefund an Herz und Lunge, keine kardiopulmonalen Insuffizienzzeichen. Insgesamt ausgezeichneter Trainingszustand. Im Ruhe-EKG zeigte sich ein normofrequentem Sinusrhythmus ohne Repolarisationsstörungen.

Eine echokardiographische Untersuchung zeigte einen normal großen linken Ventrikel mit einer rechnerisch noch normalen Auswurfraction von 56 %. Alle Wanddicken des Herzens waren im Normbereich und auch die Herzklappen zeigten eine unauffällige Morphologie und Funktion.

Eine Belastungs-Ergometrie zeigte bis zur 250 Watt Stufe keine Belastungskoronarinsuffizienz: keine Angabe von Angina pectoris oder Dyspnoe; es wurde eine maximale Herzfrequenz von 142/min und ein Blutdruck von 130/60 mm Hg erreicht. Herz-Rhythmusstörungen oder ischämietypische ST-Streckensenkungen wurden nicht nachgewiesen.

Zur weiteren Diagnostik wurde eine Myokard-Szintigraphie veranlasst. Unter Belastung (250 Watt) zeigte sich eine leichte inhomogene Indikatoraufnahme des relativ weiten linken Ventrikels, in Ruhe war ein ausgeprägter Befund einer inhomogenen Indikatoraufnahme der basalen Hinterwand auszumachen. Zusammenfassend wurde eine beginnende *dilatative Kardiomyopathie* ohne belastungsinduzierte myokardiale Ischämie vermutet.

Aufgrund dieser Befunde und der positiven Familienanamnese wurde die Vorstellung im Herz-Zentrum Bad Krozingen zur gezielten Koronarangiographie empfohlen.

### Stationärer Verlauf

Unter einer begonnenen Beta-Blockade mit 47,5 mg Metoprolol 1 x täglich zeigte sich im *Ruhe-EKG* eine Sinusbradykardie mit Indifferenztyp, ansonsten weiterhin unauffällige Erregungsbildung und -rückbildung.

Das durchgeführte 24-Stunden *Langzeit-EKG* konnte stets einen Sinus-Rhythmus mit einer mittleren Herzfrequenz von 58/min (44 - 95/min) registrieren. Auffällig waren lediglich vereinzelte Vorhofextrasystolen sowie supraventrikuläre 2er-Ketten.

In der bei uns noch einmal durchgeführten *Echokardiographie* bestätigte sich der Befund.

Bei der *Lungenfunktionsuntersuchung* konnte keine restriktive und/oder obstruktive Lungenerkrankung nachgewiesen werden, die arteriellen Blutgasanalyse-Werte waren völlig normal.

Bei der *Spiroergometrie* erfolgte eine maximale Belastung mit 270 Watt auf dem Fahrradergometer. Es kam zu einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 40 ml/min, der respiratorische Quotient (RQ) lag bei 1,0. Damit zeigte sich bei Ausbelastung ein Normalbefund mit guter kardiopulmonaler Funktion.

Die in Ruhe und unter Belastung (100 und 200 Watt jeweils über 5 Minuten) durchgeführte *Einschwemmkatheter-Untersuchung* konnte einen Pulmonalkapillardruck von 10 mm Hg (in Ruhe) registrieren, danach einen Anstieg auf 22 mm Hg bei 100 Watt und wieder einen Abfall auf 15 mm Hg bei 200 Watt. Die für das Herzminutenvolumen ermittelten Werte betragen 6,6 (Ruhe), 17,6 (100 Watt) und 23 l/min (200 Watt). Dies entspricht einer außerordentlich guten Hämodynamik. In der PC-Kurve konnte zu keinem Zeitpunkt eine betonte V-Welle nachgewiesen werden.

In der *Koronarangiographie* zeigte sich schließlich ein Normalbefund ohne Wandunregelmäßigkeiten. Lävokardiographisch konnte eine gewisse Hypokinesie der Herzspitze und der angrenzenden Wandabschnitte beobachtet werden; die errechnete Ejektionsfraction war mit 69 % aber noch normal. In der *Rechtsherzkatheter-Untersuchung* konnten im Lungenkreislauf normale Ruhedrucke und ein normaler Lungengefäßwiderstand gemessen werden, die Förderleistung war mit 10 l/min und 4,57 l/min/m<sup>2</sup> Körperoberfläche hochnormal.

Bei der *laborchemischen Untersuchung* zeigte die Bestimmung des NT-proBNP mit 43 ng/l (Referenzbereich unter 125 ng/l) einen Normalbefund. Auffällig waren lediglich eine erhöhte Kreatinkinase von 203 U/l, ein minimal erhöhtes Kalium von 4,8 mmol/l, ein grenzwertig erniedrigtes HDL-Cholesterin von 52 mg/dl sowie ein leicht erhöhtes Fibrinogen von 405 mg/dl.

**Zusammenfassend** konnte erfreulicherweise eine beginnende dilatative Kardiomyopathie nicht bestätigt werden. Die angegebenen Beschwerden sind wahrscheinlich im Rahmen einer thorakoskelettal bedingten Beschwerde-Symptomatik zu sehen. Die herausgearbeiteten Befunde sprechen insgesamt für das Vorliegen eines Sportlerherzens und nicht für eine beginnende Kardiomyopathie. Erst bei zunehmender Belastung kommt es zu einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 40 ml O<sub>2</sub>/kg Körpergewicht. Somit ist auch die in Ruhe echokardiographisch grenzwertig erniedrigte Ejektionsfraction als nicht pathologisch anzusehen. Gegen eine vom Patienten ins Gespräch gebrachte Erklümmung des Kilimandscharos in drei Monaten ist aus medizinischer Sicht nichts einzuwenden. Im Gegenteil sollte versucht werden, den sehr guten Trainingszustand durch derartige Vorhaben auch in Zukunft auf einem solchen optimalen Level zu erhalten.

## Hintergrundinformationen – Sportlerherz

Bereits 1899 stellte der finnische Arzt Henschen perkutatorisch bei Skilangläufern eine Herzvergrößerung fest, die er als Sportherz bezeichnete. Das Sportherz ist ein harmonisch vergrößertes Herz als Ergebnis einer normalen, sinnvollen Anpassung an eine vermehrte körperliche Belastung. Die vermehrte Volumenbelastung durch sportliche Aktivitäten führt durch regulative Mechanismen zu einer Erweiterung (*Dilatation*) aller Herzkammern mit kompensatorischer (exzentrischer) Hypertrophie des Myokards und Vergrößerung des Kapillarbetts mit Kollateralenbildung (*Kapillar-Neovaskularisation*). So kann ein gesundes (!) und leistungsfähigeres Herz mit einer erhöhten Leistungsreserve durch Ausdauersportarten wie beispielsweise Langstreckenlauf, Skilanglauf und Straßenradrennfahren (wöchentlichen Mindestleistung 60-70 km Laufen bzw. mindestens 5 h Ausdauersport) im Rahmen von physiologischen Anpassungsvorgängen erlangt werden. Somit liegt dann ein optimal durchbluteter, überdurchschnittlich leistungsfähiger Herzmuskel vor. Beim Herzkranken sind solche Umbauvorgänge eher als Kompensationsmechanismus zu sehen.

Die Herzgröße wird meist als absolutes oder relatives (Körpergewichtbezogenes) Herzvolumen angegeben. Diese kann einerseits echokardiographisch andererseits aber auch röntgenologisch bestimmt werden. Bei Männern sind 10-12 ml/kg Körpergewicht, bei Frauen 9-11 ml/kg Körpergewicht üblich. Die obere Grenze liegt bei ca. 20 ml/kg Körpergewicht, das kritische Herzgewicht beträgt 500 g bzw. 7,5 g/kg Körpergewicht.

Häufig finden sich im EKG bei trainierten Sportlerherzen typische Auffälligkeiten: Neben Veränderungen der Erregungsbildung und -leitung zeigen sich v.a. in V1 bis V3/4 St-Elevationen und T-Negativierungen. Die häufig zu beobachtende Bradykardie ist meist auf eine Veränderung des erhöhten Vagotonus zurückzuführen, sie bildet sich aber unter Belastung zurück. Am häufigsten fällt im EKG ein inkompletter Rechtsschenkelblock auf.

Bei der Röntgendiagnostik finden sich rechts- und linksseitige Umformungen und Vergrößerungen. Diese können oftmals ein kombiniertes Mitralvitium vortäuschen. Durch diese Untersuchungstechnik kann allerdings nicht differiert werden, ob die Herzvergrößerung physiologischer oder pathologischer Natur ist.

Erst die Echokardiographie vermag eine Aussage hierüber zu treffen: Eine Zunahme der Wanddicken (Hypertrophie) und die Beurteilung der myokardialen Funktion sind durch diese gezielte Ultraschall-Untersuchung möglich. Auch bei Sportherzen liegt der enddiastolischer Durchmesser häufig unter 60 mm und die Septum- und Hinterwanddicke beträgt meist weniger als 12 mm. Diese Werte werden auch von sehr gut trainierten Sportherzen nur selten übertroffen. Das Verhältnis von Wanddicken- und Innendurchmesser des linken Ventrikels erlaubt die Ermittlung von Werten zur Angabe eines Hypertrophie-Index. Kammerwanddicken oberhalb von 13 mm sind meist pathologisch, vor allem bei gleichzeitig normalem oder eher kleinen Innendurchmesser besteht der dringende Verdacht auf eine hypertrophe Kardiomyopathie.

## Echokardiographische und pathologisch anatomische Grenzwerte:

	Männer	Frauen
Herzvolumen (ml/kg)	20	19
Herzgewicht (g/kg)	7,5	7
LVMM (g/m <sup>2</sup> )	170	130
EDD-LV (mm)	63-67	60-63
LV-wanddicken (mm)	13	12
Mitralis-Septum (mm)	7-8	7-8
Verkürzungsfraction (%)	22-27	22-27
Linker Vorhof (mm)	45-48	45

Eine wichtige Beziehung zur Ermittlung der Förderleistung des Herzens ist das Herzminutenvolumen (HMV): Es ergibt sich als Produkt von Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) (Herzminutenvolumen = Schlagvolumen x Herzfrequenz). Bei Trainierten liegt bereits in Ruhe ein höheres Herzminutenvolumen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz vor. Die langsamere Herzfrequenz bei Trainierten ist durch eine kardiale Vagotonie bedingt.

### Zum Beispiel:

untrainiert:	SV 70 ml	HF 70/min	HMV 4.900 ml/min
trainiert	SV 100 ml	HF 50/min	HMV 5.000 ml/min
	SV 140 ml	HF 35/min	HMV 4.900 ml/min

Erst wenn das Schlagvolumen steigt nimmt auch die Herzfrequenz zu. Wegen der Beziehung (HMV = SV x HF) ist wegen der Multiplikation der Beiden Faktoren Schlagvolumen und Herzfrequenz bei Trainierten ein viel höheres Herzminutenvolumen möglich als bei Untrainierten.

Nach heutiger Sicht ist das Herzminutenvolumen die limitierende Größe für die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max). Die maximale Sauerstoffaufnahme ist wiederum das Bruttokriterium für die Ausdauerfähigkeit. Ruhepuls sagt also nichts über die Leistungsfähigkeit einer Person aus, er sollte vielmehr als ein Parameter für die Ökonomie des Herz-Kreislauf-Systems angesehen werden. Bei Sistieren von regelmäßiger sportlicher Aktivität ist eine Rückbildung der entwickelten hypertrophen Herzmuskulatur zu erwarten.

P. Schmiebusch

### Weiterführende Literatur

Reindell H, Klepzig H, Steim H, Musshoff K, Roskamm H, Schildge E: Herz, Kreislaufkrankheiten und Sport. Barth, München 1960

Rich BS, Havens SA: The athletic heart syndrome. *Curr Sports Med Rep.* 2004; pp 84-88

## Neueinstellungen

Im Januar wurden neu eingestellt: Eine MTRA in der Röntgenabteilung, eine Assistenzärztin und ein Assistenzarzt in der Kardiologie sowie zwei Zivildienstleistende.

... die internistische fortbildung der anderen art

**07.-11. März 2005**  
**Universitätskliniken Basel**

[www.medartbasel.ch](http://www.medartbasel.ch)

#### ■ Zielsetzung des Kurses

- Review durch die ganze Bandbreite der Inneren Medizin
- Interaktive Fortbildung in Kern- und Spezialgebieten der Inneren Medizin
- Praktisches «hands-on training» internistischer Fähigkeiten in der Klinik

#### ■ Format

- **State of the art lectures (30):** Updates der wichtigsten Gebiete der Inneren Medizin (Frontalvorlesungen, Arbeitsunterlagen zu jedem Gebiet).
- **Lunch with experts (34):** Abhandlung von interdisziplinären Themen zusammen mit zwei Experten, ungezwungener interaktiver Rahmen (Mittagessen).
- **Clinical case seminars (72):** Praxisorientierte, interaktive workshops in Gruppen (20 - 25 Pers.). Erarbeitung und Diskussion von Lerninhalten mit ausgewiesenen Spezialisten.
- **Hands-on workshops (79):** Praktisches Training in Kleingruppen (6 -12 Pers.) in der Klinik. Erwerben von praktischen Fertigkeiten in Innerer Medizin sowie deren Spezialgebieten.

#### ■ Zielgruppe

- Internisten in der Praxis oder im Krankenhaus
- Internisten mit Spezialgebiet
- Kandidaten für Facharztprüfung Innere Medizin

#### ■ Abendliches Rahmenprogramm

- Aktuelles aus Kunst und Kultur in Basel, alternativ Sportprogramm.

#### ■ Akkreditiert durch SGIM, Deutsche Akademie für Fort- und Weiterbildung, ÖGIM (32.5 CME credits)

- State of the art lectures: 16 credits
- Lunch with experts: 7.5 credits
- Hands-on workshops / Clinical case seminars: 9 credits

**Kursort** Universitätskliniken Basel, **Kursleiter** Prof. S. Osswald, Prof. A.P. Perruchoud, Prof. J.A. Schifferli

**Administratives Sekretariat** AKM Congress Service, Clarastrasse 57, Postfach, CH-4005 Basel, Tel. +41 61 686 77 11, Fax +41 61 686 77 88, E-mail: [info@akm.ch](mailto:info@akm.ch), Internet: [www.medartbasel.ch](http://www.medartbasel.ch)

**Anmeldung & Gebühren.** Einschreibung via Internet: [www.medartbasel.ch](http://www.medartbasel.ch).  
Teilnahmegebühr: CHF 600.-- für die ganze Kongressdauer, CHF 150.-- für die Tageskarte.