

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,
meine Damen und Herren

innerhalb der letzten zwei Jahre hat sich die Datenlage zur Verwendung antiproliferativ beschichteter Stents (DES – drug-eluting stents) rasant entwickelt. Wir wissen inzwischen, dass für eine Vielzahl von Läsionscharakteristika DES deutliche Vorteile bringen. Zwar werden schwere Komplikationen, wie Tod und Myokardinfarkt, nicht beeinflusst, doch können sich im Schnitt mehr als 90 % der Patienten, die mit DES behandelt wurden, freuen, dass das koronare Problem, zumindest an der aktuell betroffenen Stelle, dauerhaft beseitigt ist. In der Frühphase der Entwicklung antiproliferativ beschichteter Stents war die Frage, ob eventuell die Rate von Stentthrombosen ansteigt, eine ungelöstes, ernst zu nehmendes Problem. Wie Herr Dr. Christian Stratz in seinem lesenswerten Beitrag berichtet, konnte diese Sorge zumindest für die ersten 12 Monate durch umfangreiche Metaanalysen ausgeräumt werden.

Die gegenwärtige DES-Euphorie darf aber nicht über die noch bestehenden Probleme hinweg täuschen. Da ist zum einen die Frage sehr später Stentthrombosen, die, so selten sie sind, doch sehr ernst zu nehmen sind. Wegen ihres seltenen Auftretens reicht die derzeit verfügbare Datenlage noch nicht aus, um sicher zu entscheiden, dass medikamentös beschichtete Stents hier nicht doch ein leicht erhöhtes Risiko tragen. Außerdem bereitet die Notwendigkeit einer verlängerten antithrombozytären Zweifachtherapie gelegentlich Schwierigkeiten, vor allem bei Patienten mit der Notwendigkeit zur oralen Antikoagulation aber auch bei Patienten, die sich einer chirurgischen Behandlung unterziehen müssen. Sicher scheint auch zu sein, dass manche Läsionstypen, vor allem kurze Läsionen und Läsionen in großen Gefäßen, nicht oder nur unbedeutsam von DES profitieren.

In den letzten Monaten haben wir am Herz-Zentrum bei gut 60 % der Patienten (Bundesdurchschnitt ca. 15 %) mit koronarer Katheterintervention einen oder mehrere DES eingesetzt, das entspricht etwas mehr als einem DES pro Katheterintervention. Wir sind davon überzeugt, dass wir damit eine sehr vernünftige, der Datenlage entsprechende Rate von DES haben.

Sonnige Junitage wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Fortbildung	4	<i>Asymptomatische Mitralklappeninsuffizienz</i>
Frühbesprechung	11	<i>Drug-eluting Stents und das Risiko von Stentthrombosen</i>
	22	<i>Stellenwert des Homozystein-spiegels als Risikofaktor für Re-Stenosen nach koronarer Stentimplantation</i>
Merkblatt	13	<i>Schilddrüsenautonomie und Koronarangiographie</i>
Geschäftsführung	26	<i>Dr. Rothe Leitender Arzt am Krankenhaus Herbolzheim</i>
	27	<i>Neueinstellungen</i>
Kunst in der Medizin - Medizin in der Kunst	28	<i>„Vor der Operation“ (Henry Gervex)</i>

Asymptomatische Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralinsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium. Die Ursachen sind vielfältig, nach Rückgang des rheumatischen Fiebers stellt die degenerative MI in Folge eines Segelprolapses heutzutage die häufigste Ursache dar. Auf die Problematik der MI in Folge einer gestörten Ventrikelgeometrie (bei dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie) soll im Folgenden nicht näher eingegangen werden; sie geht meistens mit Symptomen einher. Die ischämische MI wurde in der letzten Ausgabe von Herz-Zentrum Aktuell von Herrn Dr. Jander ausführlich dargestellt.

Eine MI führt zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels und durch das Regurgitationsvolumen zu einer Druck- und Volumenbelastung des linken Vorhofes.

Bei Patienten mit einer chronischen MI wird die Volumenbelastung vom linken Ventrikel häufig über viele Jahre gut toleriert. In Folge einer gesteigerten Compliance des linken Vorhofes und der Lungenstrombahn

kommt es über lange Zeit nicht zu einem Druckanstieg im Lungenkreislauf. Deshalb können diese Patienten über Jahre asymptomatisch bleiben, obwohl die MI nach klinischen und echokardiographischen Parametern schwer ist. Solange die linksventrikuläre Funktion hochnormal bleibt und der Patient weiterhin asymptomatisch bleibt, ist die Prognose gut. Treten im Laufe der Zeit Symptome (Belastungsdyspnoe) auf, verschlechtert sich die Prognose der Patienten. Dies gilt sowohl für weiterhin konservativ behandelte Patienten als auch für den postoperativen Verlauf nach Mitralklappen-Operation (Abb. 1 und 2). Deshalb stellt die symptomatische schwere MI im Allgemeinen eine eindeutige Operationsindikation dar.

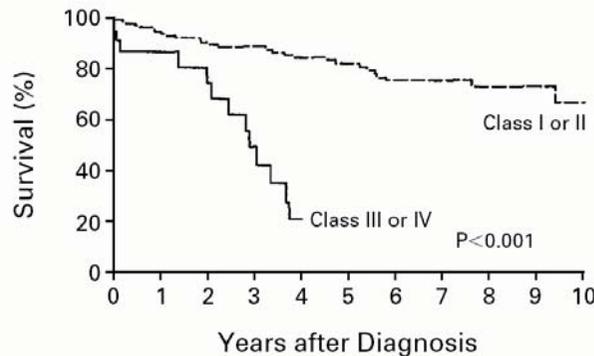


Abb. 1: Langzeitprognose bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz in Abhängigkeit von der Symptomatik (NYHA-Stadium I bis IV) bei 228 konservativ behandelten Patienten (aus: Ling L H et al., NEJM 1996, 335:1417).

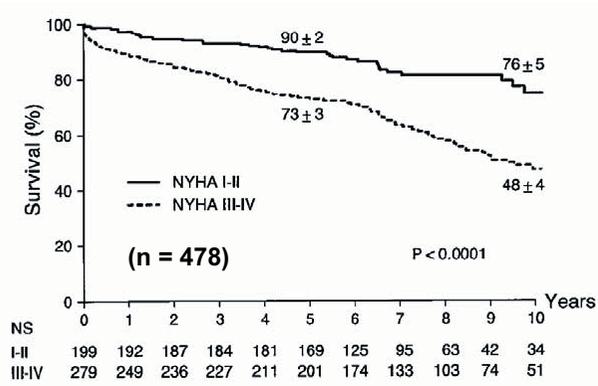


Abb. 2: Prognose nach Mitralklappen-Operation in Abhängigkeit von der präoperativen Symptomatik bei 478 Patienten mit Mitralinsuffizienz (aus: Tribouilloy C M et al., Circulation 1999; 99:400).

Welche Parameter sprechen bei asymptomatischen Patienten mit schwerer MI für eine Operation des Vitiums?

LV-Funktion

Eine Verschlechterung der Langzeitprognose asymptomatischer Patienten tritt dann auf, wenn es infolge der chronischen Volumenbelastung zu einer Einschränkung der linksventrikulären Funktion kommt. Bereits eine Reduktion der Ejektionsfraktion unter 60 % bedeutet unter Berücksichtigung des Pendelvolumens eine unzureichende LV-Funktion und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Abb. 3).

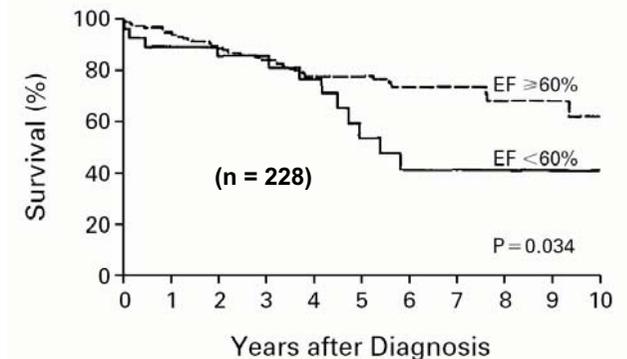


Abb. 3: Prognose der Mitralinsuffizienz in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei 228 konservativ behandelten Patienten (aus: Ling L H et al., NEJM 1996, 335:1417).

Die Zunahme des linksventrikulären endsystolischen Diameters geht ebenfalls mit einer Prognoseverschlechterung einher. Das postoperative Risiko für Tod oder schwere Herzinsuffizienz steigt deutlich an, wenn der präoperative endsystolische linksventrikuläre Durchmesser 45 mm über-

schreitet (Abb. 4). Deshalb gelten eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion < 60 %) und eine Zunahme des linksventrikulären endsystolischen Diameters über 45 mm (bzw. über 26 mm/m² Körperoberfläche) als Operationsindikationen bei schwerer MI.

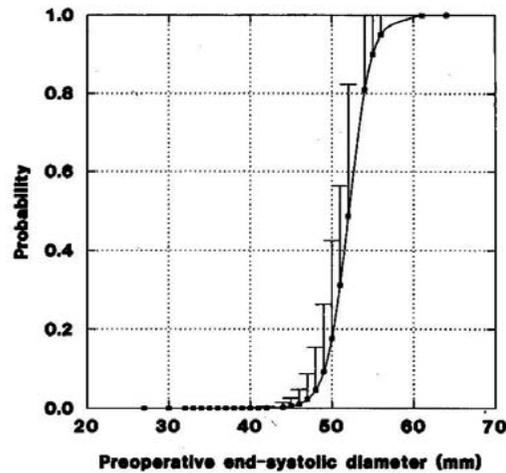


Abb. 4: Risiko für postoperativen Tod oder die Entwicklung einer schweren Herzinsuffizienz bei 61 Patienten nach Mitralkappen-Operation (aus: Wisenbaugh T et al., Circulation 1994; 89:191).

Vorhofflimmern

In Folge der Druck- und Volumenbelastung und Dilatation des linken Vorhofes steigt das Risiko für das Auf-

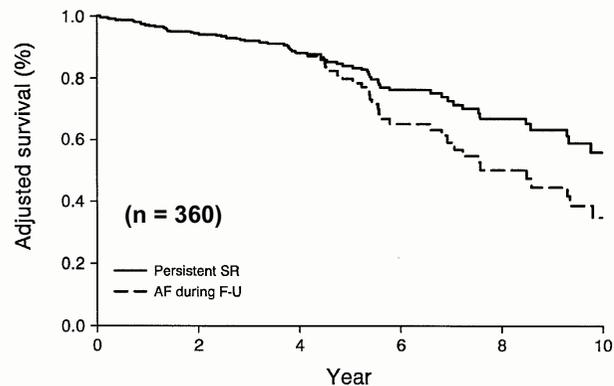


Abb. 5: Überlebenskurve bei insgesamt 360 Patienten in Abhängigkeit vom Herzrhythmus (Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern) unter konservativer Therapie (aus: Grigioni F et al., JACC 2002; 40:84).

treten von Vorhofflimmern. Die Häufigkeit von paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern liegt nach fünf Jahren bei ca. 18 %, nach zehn Jahren bei ca. 48 %; Patienten mit einem LA-Durchmesser über 50 mm haben ein höheres Risiko (nach zehn Jahren in 67 % Vorhofflimmern). Vorhofflimmern führt im Langzeitverlauf zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos, sowohl bei konservativ behandelten Patienten als auch nach Mitralkappen-Operation (Abb. 5 und 6). Außerdem macht die Notwendigkeit der Antikoagulation bei Vorhofflimmern einen

Vorteil der Mitralkappenrekonstruktion zunichte. Aus diesen Gründen wird neu aufgetretenes Vorhofflimmern ebenfalls als Indikation für eine Mitralkappen-Operation angesehen. Die Operation sollte möglichst bald nach Auftreten des Vorhofflimmerns durchgeführt werden, da die Wahrscheinlichkeit für postoperativ anhaltendes Vorhofflimmern nach einer Arrhythmie-Dauer über 3 Monate ansteigt.

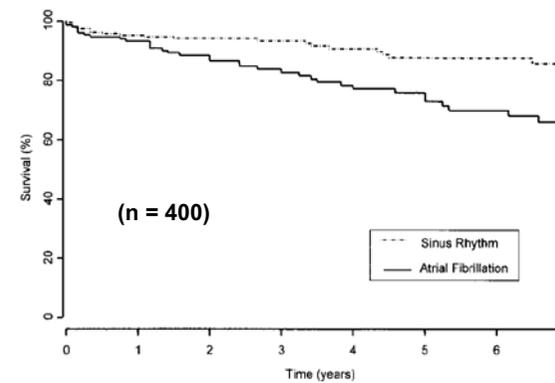


Abb. 6: Überlebenskurve nach Mitralkappen-Operation in Abhängigkeit vom Herzrhythmus bei insgesamt 400 Patienten (aus: Lim E et al., Circulation 2001; 104 suppl. 1:59).

Pulmonale Hypertonie

Auch eine in Folge der chronischen MI auftretende Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes erhöht das Mortalitätsrisiko. Ein Anstieg des systolischen Pulmonalarteriendrucks über 50 mm Hg in Ruhe bzw. über 60 mm Hg unter Belastung stellt eine Operationsindikation dar. Bei Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz kann

Mitralklappenersatz wird bei diesem Patientenkollektiv als nicht gerechtfertigt bewertet (Klasse III-Indikation, d. h. es handelt sich um eine Kontraindikation), weil ein Klappenersatz im Vergleich zu einer Rekonstruktion ein höheres Operationsrisiko birgt und nachfolgend eine lebenslange Antikoagulation mit erhöhtem Blutungsrisiko erforderlich ist (6).

Tab. 1: Operationsindikationen bei chronischer schwerer Mitralklappeninsuffizienz in Anlehnung an die ACC/AHA-Guidelines von 1998 und die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2002 (7 und 8)

		Guidelines (ACC/AHA1998)
Symptomatische Mitralinsuffizienz (ab NYHA-Stadium II)		Klasse I
Asymptomatische Mitralinsuffizienz		
a)	mit beginnender LV-Schädigung (EF <60 % und/oder LVES >45 mm bzw. 26 mm/m ² KOF)	Klasse I
b)	mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern	Klasse IIa
c)	mit pulmonaler Hypertonie (PAP systolisch > 50 mm Hg in Ruhe bzw. > 60 mm Hg unter Belastung)	Klasse IIa
d)	mit normaler LV-Funktion, ohne Vorhofflimmern, ohne pulmonale Hypertonie	- Rekonstruktion möglich - Klappenersatz erforderlich
		Klasse IIb Klasse III

dieser echokardiographisch bestimmt werden; andernfalls ist eine kathergente Messung notwendig.

Bei asymptomatischen Patienten ohne Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, die noch einen stabilen Sinusrhythmus und einen normalen Pulmonalarteriendruck aufweisen, liegen keine eindeutigen Daten vor, die für eine Operation sprechen. Zumindest ein

Mit der Prognose asymptomatischer Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer nichtischämischen MI beschäftigt sich eine vor kurzem publizierte Arbeit von Enriquez-Sarano (9). Zwischen 1991 und 2000 wurden insgesamt 456 Patienten mit asymptomatischer MI prospektiv untersucht. Es handelte sich um primäre Mitralklappenkrankheiten, in der Mehrzahl der Fälle um Patienten mit einem Mitralsegelprolaps. Die Patienten wiesen eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion um 70 % und normale linksventrikuläre Durchmesser zu Beginn der Untersuchung auf. Die Studie sollte die Frage klären, ob eine quantitative echokardiographische Graduierung der MI Rückschlüsse auf die Langzeitprognose erlaubt. Die MI wurde quantifiziert 1. anhand der Größe des Regurgitationsjets (sowohl absolut als auch in Relation zum linken Vorhof), 2. durch das Regurgitationsvolumen und 3. durch die effektive Regurgitationsöffnung (effective regurgitant orifice = ERO nach der PISA-Methode; s. Empfehlungen der nordamerikanischen und europäischen Fachgesellschaften von 2003 (Tab. 2 (10)). Zusätzlich wurde der Schweregrad der MI subjektiv eingeschätzt. Das follow-up betrug im Mittel 2,7 Jahre unter konservativer Therapie bzw. 5,1 Jahre bei den im Laufe der Studie operierten Patienten (232 Patienten wurden operiert, überwiegend wegen auftretender Symptome oder linksventrikulärer Funktionsverschlechterung). Studienendpunkte waren 1. Tod jeglicher Ursache, 2. Tod aus kardialer

Ursache und 3. Auftreten eines kardialen Ereignisses (Tod kardialer Ursache oder Auftreten von Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern).

Ergebnisse

Unter den angewandten echokardiographischen Quantifizierungsmethoden der MI erwies sich die effektive Regurgitationsöffnung als bester Prognoseprädiktor für alle drei Endpunkte. Auch die Graduierung anhand des Regurgitationsvolumens erlaubte eine signifikante Einschätzung des Krankheitsverlaufes, erwies sich aber als etwas weniger aussagekräftig als die ERO. Die subjektive Einschätzung des MI-Grades und die Jet-Flächenmessung konnten die Endpunkte nicht signifikant vorhersagen. Die Einteilung der MI anhand der ERO erlaubt bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Risikostratifizierung (Abb. 7).

Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass bei Patienten mit schwerer MI (ERO > 40 mm²) aufgrund des höheren Risikos für Tod oder kardiale Ereignisse (Tod oder Mitralklappen-Operation innerhalb von fünf Jahren in 84 % der Fälle) bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Mitralklappen-Operation erwogen werden sollte, insbesondere wenn eine Klappenrekonstruktion möglich erscheint. Patienten mit mittelschwerer MI sollten engmaschig kontrolliert werden, da bei ihnen nach wenigen Jahren das Risiko ebenfalls deutlich ansteigt.

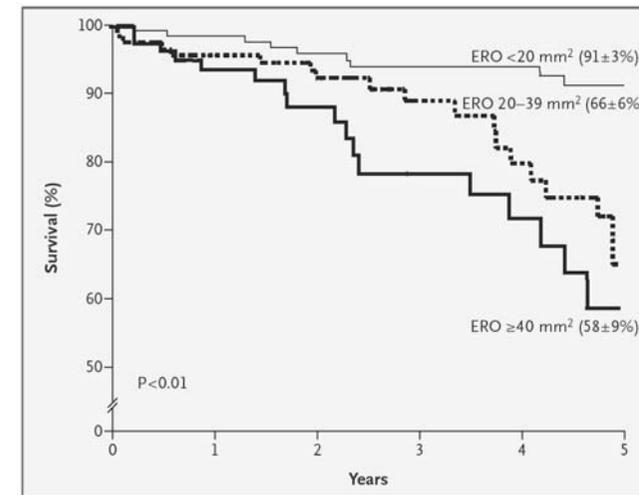


Abb. 7: Überlebenskurven von 456 Patienten in Abhängigkeit vom Grad der Mitralklappeninsuffizienz zum Diagnosezeitpunkt (ERO = effektive Regurgitationsöffnung nach der PISA-Methode; in Klammern 5-Jahres-Überlebensraten).

Zu dieser Studie ist folgendes anzumerken:

- Die 5-Jahres-Überlebensrate der zu Beginn der Studie asymptomatischen Patienten mit schwerer MI ist mit 58 % auffallend niedrig. Es werden keine Angaben darüber gemacht, wie der Verabfolgungsmodus dieser Patienten war, wie viele in der Zwischenzeit symptomatisch geworden sind und wie viele eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion erfahren haben und deshalb eine ungünstigere Prognose entwickelt haben. Außerdem war bei keinem der Patienten der Koronarstatus bekannt.

- Die Grenzwerte für die ERO gelten nur bei primärer Mitralklappeninsuffizienz (bei ischämisch bedingter Mitralklappeninsuffizienz sind Werte über 20 mm² bereits hämodynamisch bedeutsam und sind mit einem höheren Risiko behaftet (siehe hierzu den Artikel von Herrn Dr. Jander im vorgehenden Heft).

- In der Studie wird postuliert, dass eine „frühe“ Operation (nach Feststellung einer schweren MI nach der ERO) prognostisch günstiger ist als ein engmaschiges follow-up im Sinne eines „watchful waiting“ mit Indikationsstellung nach den oben erwähnten Kriterien. Daten für dieses Postulat werden jedoch in der Studie nicht angegeben.

Schlussfolgerungen für die Betreuung asymptomatischer Patienten mit einer schweren MI

- Die Bestimmung des Schweregrades der MI mit der ERO sollte im klinischen Alltag zur Routine gehören. Eine ERO von > 40 mm² ist als eine schwere MI zu werten.

- Diese Patienten bedürfen der weiteren Diagnostik (Belastungs-EKG zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit und des Auftretens von Symptomen; Einschwenkkatheter mit der Fra-

ge einer pulmonalen Hypertonie in Ruhe und/oder unter Belastung; bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz kann der systolische Pulmonalarteriendruck echokardiographisch bestimmt werden (im Rahmen eines Stressechos auch unter Belastung); TEE zur Klärung des Mechanismus der MI und der Rekonstruktionsmöglichkeiten; Speicher-EKG zur Feststellung von Vorhofflimmern oder anderen Rhythmusstörungen; Beurteilung des kardiovaskulären Risikos; gegebenenfalls Koronarangiographie).

• Die klinische Beurteilung, unterstützt durch die echokardiographischen Pa-

rameter und die Funktionsdiagnostik, stellen gegenwärtig Methoden dar, um den Operationszeitpunkt leitliniengerecht festzulegen. Bei denjenigen Patienten, bei denen aufgrund dieser Gesamtbeurteilung noch keine Indikation zur Operation gegeben ist, bedürfen der regelmäßigen kardiologischen Kontrolle.

Patienten, die nach diesen Leitlinien betreut und operiert wurden, hatten eine 8 Jahresüberlebensrate von 89 % in einer kürzlich vorgestellten (noch nicht publizierten) Arbeit von Rosenhek aus Wien (11).

Tab. 2: MI-Quantifizierung nach Echokriterien (10)

		leichtgradig	hochgradig
a) Größe des Regurgitationsjets	- Fläche absolut	< 4 cm ²	> 10 cm ²
	- rel. zur LA-Fläche	< 20 %	> 40 %
b) „V.contracta“ (engster Jet-Durchmesser)		< 3 mm	> 6 mm
c) ERO (PISA-Methode)		< 20 mm ²	> 40 mm ²
d) Regurgitationsvolumen		< 30 ml	> 60 ml
e) Regurgitationsfraktion (% des SV)		< 25 %	> 50 %

M. Allgeier

Literatur:

- (1) Ling L H et al., *NEJM* 1996; 335:1417
 (2) Tribouilloy C M et al., *Circulation* 1999; 99:400
 (3) Wisenbaugh T et al., *Circulation* 1994; 89:191
 (4) Grigioni F et al., *JACC* 2002; 40:84
 (5) Lim E et al., *Circulation* 2001; 104 (suppl. I):59
 (6) Enriquez-Sarano M et al., *Circulation* 1995; 91:1022
 (7) ACC/AHA-Guidelines, *Circulation* 1998; 98:1949
 (8) ESC-Recommendations, *European Heart J* 2002; 23:1253
 (9) Enriquez-Sarano M et al., *NEJM* 2005; 352:875
 (10) J Am Soc Echocardiography 2003; 16:777
 (11) Rosenhek : ACC 2005, Orlando

Drug-eluting Stents und das Risiko von Stentthrombosen

Eine Betrachtung von zwei Meta-Analysen

Einleitung

Seit Beginn der interventionellen Kardiologie war - und ist - das Entstehen von Restenosen bzw. In-Stent-Restenosen eines der großen Probleme dieses Verfahrens.

Die Einführung von Medikamentenbeschichteten Stents (sog. Drug-eluting Stents = DES) aber führte zu einer fast dramatischen Wende bezüglich dieser Problematik. Jedoch von Anfang an war die Euphorie, welche durch die deutliche Reduktion der Restenosen aufkam, gedämpft durch Berichte über erhöhte Zahlen von Stentthrombosen (ST), welche nach der Implantation von Medikamentenbeschichteten Stents auftraten. Eine systematische Untersuchung dieses Phänomens über seine wirkliche klinische Bedeutung wurde aber bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht durchgeführt. Dies zum Einen, da DES noch nicht all zu lange in Verwendung sind, und zum

Anderen, da die Patientenkollektive in den bis jetzt durchgeführten Einzelstudien noch nicht groß genug waren, um eine verlässliche Aussage zuzulassen. Erste Studienversuche, dieses Problem genauer zu eruieren, sind nun aber publiziert worden.

Erst kürzlich erschienen in der März Ausgabe des Journal of the American College of Cardiology (JACC) gleich zwei Metaanalysen, welche sich mit dem Risiko von Stentthrombosen nach Implantation von beschichteten Stents auseinandersetzen. Bei beiden Arbeiten handelt es sich um statistisch aufwendige Arbeiten, welche durch das Zusammenfassen der Ergebnisse mehrere großer Einzelstudien entstanden.

Bei der einen Studie handelt es sich um eine Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Moreno et al. aus Madrid. Sie trägt den Titel „Drug-Eluting Stent Thrombosis“ und bearbeitet die Daten von fast einem dutzend großer randomisierter Studien, welche alle vor Juni 2004 veröffentlicht wurden. In der andere Arbeit widmen sich Bavry et al. vorrangig der Fragestellung, ob es nach Implantation von Paclitaxel beschichteten Stents zu einem gegenüber reinen Metal-Stents (BMS = bare metal stents) erhöhten Stentthromboserisiko kommt. Die-

Abkürzungen und Akronyme

BMS = bare metal Stents = reine Metal Stents / nicht beschichtete Stents
 DES = drug eluting stents = Medikamenten beschichtete Stents
 ST = Stentthrombose
 LST = late Stentthrombosis = späte Stentthrombose
 TAH= Thrombozytenaggregationshemmung
 IVUS = intra vaskulärer Ultraschall

se amerikanische Arbeitsgruppe aus Cleveland und Boston analysierte acht große klinische Studien mit insgesamt 13 Studienarmen.

Anzumerken ist, dass die momentan gängigsten antiproliferativen Substanzen, mit welchen Stents beschichtet werden, zum einen Sirolimus und zum anderen Paclitaxel sind. Die beiden Metaanalysen beschäftigen sich von daher auch nur mit Arbeiten, in welchen diese beiden derzeit dominierenden Substanzen verwendet wurden.

Im Weiteren soll auf die Ergebnisse der beiden Meta-Analysen im Einzelnen eingegangen werden. Zuerst sei die Arbeit von Moreno et al. angeführt, da diese sich im Gegensatz zur amerikanischen Metaanalyse von Bavry et al. mit dem Stentthrombose-Risiko sowohl nach Implantation von Sirolimus- als auch Paclitaxel-beschichteten Stents beschäftigt. Somit bietet die Publikation „Drug-Eluting Stent Thrombosis“ eine quantitativ breitere Analyse der Problematik.

Hintergrund und Ergebnisse der Studie von Moreno et al. (1)

Moreno et al. schlossen insgesamt 10 randomisierte klinische Studien, die vor Juni 2004 veröffentlicht wurden in Ihre Meta-Analyse ein. Insgesamt waren

5.030 Patienten eingeschlossen, wobei 2.602 Patienten mit DES versorgt wurden, und 2.428 mit BMS. Im Weiteren wurden nur Studien in die Analyse aufgenommen, welche eine Follow-up-Phase von mindestens sechs Monaten hatten sowie Studien in denen ein konventionelles Thrombozytenaggregationshemmungs-Schema (TAH) verwendet wurde. Das heißt es musste eine Medikation mit Thienopyridinen und Azetylsalizylsäure über einen ausreichend langen Zeitraum garantiert sein. Die statistische Analyse dieser Arbeit erfolgte nach einem - für Metaanalysen - typischen Verfahren. In vier der 10 Studien wurden Sirolimus-beschichtete Stents verwendet, in sechs wurden Paclitaxel-präparierte Stents implantiert (Abb. 1).

Bezüglich der formalen Daten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Patienten-Baseline Charakteristika der verschiedenen Studien. Die Arbeiten wiesen untereinander keine Studienheterogenität und keinen Publikations-Bias auf. Somit war die

Studie	Beschichtung	Stent	N (Total)	N (DES)	Follow-Up
RAVEL	Sirolimus	BX Velocity	238	120	12 months
SIRIUS	Sirolimus	BX Velocity	1,058	533	12 months
E-SIRIUS	Sirolimus	BX Velocity	352	175	9 months
C-SIRIUS	Sirolimus	BX Velocity	100	50	12 months
ASPECT	Paclitaxel	Supra-G	138	90	6 months
ELUTES	Paclitaxel	V-Flex Plus	192	153	12 months
TAXUS-I	Paclitaxel	NIR	61	31	12 months
TAXUS-II	Paclitaxel	NIR	536	266	12 months
TAXUS-IV	Paclitaxel	Express	1,314	662	9 months
DELIVER	Paclitaxel	Multilink Penta	1,041	522	9 months

Abb. 1: Eingeschlossene Studien (Moreno et al.)

Schilddrüsenautonomie und Koronarangiographie

- Hinweise zur „Prävention“ der jodinduzierten Hyperthyreose -

Problemstellung

In Jodmangelgebieten ist die Struma endemisch, 15 % der Bevölkerung der BRD sind davon betroffen, in Baden-Württemberg sogar 21 %.

Die endemische Struma ist eine Anpassungshyperplasie der Schilddrüse an den alimentären Jodmangel. Im Verlauf entwickeln sich neben regressiven Veränderungen in der Schilddrüse *autonome Areale*, die nicht mehr dem zentralen Regelkreis Hypophyse-Hypothalamus unterliegen. Sie können sowohl disseminiert über die Schilddrüse verteilt sein, als auch in Form eines oder mehrerer autonomer Adenome auftreten.

Solange der Jodmangel weiterbesteht, kommt es nicht zur Entwicklung einer Hyperthyreose. Bei Jodapplikation, z. B. bei der Anwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel im Rahmen einer Koronarangiographie oder bei der Gabe jodhaltiger Medikamente wie z. B. Amiodaron (Cordarex®), kann es zu manifesten Hyperthyreosen mit teilweise schwerem, therapieresistentem Verlauf kommen. So sind in einem Jodmangelgebiet 80 % der nicht immunogenen Hyperthyreosen und 50 - 80 % der thyreotoxischen Krisen jodinduziert.

Das Risiko einer Hyperthyreose ist zum einen abhängig von der Menge und Aktivität an autonomem Schilddrüsengewebe, zum anderen von der Art, Höhe und Dauer der Jodexposition.

Wesentlich zur „Prävention“ der jodinduzierten Hyperthyreose ist

- die Erkennung der gefährdeten Patienten,
- die Durchführung der entsprechenden Diagnostik zur Abschätzung des Risikos vor Jodexposition,
- die Einleitung prophylaktischer Maßnahmen und
- die Überwachung der Risikopatienten nach erfolgter Jodexposition.

Kriterien zur Erkennung gefährdeter Patienten sind:

- eine anamnestisch bekannte oder vorbehandelte Hyperthyreose;
- eine bekannte Struma, insbesondere bei Patienten über 50 Jahre;
- erniedrigte TSH-Spiegel bei normalen oder erhöhten peripheren Schilddrüsenwerten (Laborscreening), welche nicht durch eine *L-Thyroxin-Behandlung* zu erklären sind.

Diagnostische Verfahren*Laborchemische Stufendiagnostik*

- TSH-Basalwerte im Normbereich zusammen mit normalen peripheren Schilddrüsenwerten schließen eine Funktionsstörung weitgehend aus. Nach Jodexposition kann dennoch, z. B. bei thyreoidalen Autonomien, die noch nicht zu einer Funktionsstörung geführt haben, eine Hyperthyreose entstehen.
- Erniedrigte TSH-Basalwerte weisen auf eine Störung des Regelkreises hin und erfordern eine weitere Abklärung bzw. Vorbehandlung vor Jodexposition.

Schilddrüsensonographie

- Eine *Schilddrüsensonographie* kann eine Schilddrüsenvergrößerung erfassen sowie den Verdacht auf autonome Adenome erbringen. Die Sonographie erkennt diffuse Autonomien nicht und kann keine Aussage zur Funktion machen.

Schilddrüsenzintigraphie

- Eine quantitative Schilddrüsenzintigraphie (Tc-Perthetnat) ist bei einer Struma mit nachgewiesener latenter Hyperthyreose sinnvoll. Ebenso bei der euthyreoten Struma nodosa des über 50-jährigen Patienten. Über die Bestimmung des globalen Technetium-Uptake (normal zwischen 0,5 und 2,0 %) kann das Risiko einer Hyperthyreose bei Jodexposition abgeschätzt werden.

Prophylaktische Maßnahmen bei (latenter) Hyperthyreose im Rahmen der Koronarangiographie:

- die Verwendung von möglichst wenig Kontrastmittel, z. B. Verzicht auf die Durchführung eines Laevokardiogramms und Bestimmung der linksventrikulären Funktion mittels Echokardiographie;

- die medikamentöse Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse und der Hormonsynthese mit Natriumperchlorat und/oder Thiamazol (1000 mg Natriumperchlorat = 50 Tropfen Irenat® und 20 mg Thiamazol 2-10 Stunden vor Jodapplikation; nach Jodapplikation: 3 x 500 mg Natriumperchlorat / Tag entsprechend 3 x 25 Tropfen Irenat® und 1 x 20 mg Thiamazol/Tag über 3-10 Tage; (die Wirksamkeit dieser Maßnahmen ist bisher jedoch nicht durch Studien gesichert).

Überwachung der Risikopatienten nach erfolgter Jodexposition

Wichtig ist die *Information des weiterbehandelnden Kollegen* über die Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose in den folgenden Wochen. Dieser muss den Risikopatienten sowohl klinisch als auch laborchemisch engmaschig überwachen.

Zusammenfassung

Eine wichtige Rolle in der „Prävention“ der jodinduzierten Hyperthyreose kommt den vorbehandelnden bzw. einweisenden Ärzten zu. Hinweise auf eine Schilddrüsenvorerkrankung sollten ebenso wie vorhandene Schilddrüsenbefunde oder Laborparameter weitergegeben bzw. dem Patienten mitgegeben werden.

- Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung ist vor geplanter Koronarangiographie eine weitere Schilddrüsendiagnostik erforderlich. Gegebenenfalls muss eine Vorbehandlung der Schilddrüsenerkrankung erfolgen. Bei Notfällen muss eine Abwägung zwischen der Dringlichkeit der Koronarangiographie und einem möglichen Risiko durch eine iatrogene Hyperthyreose erfolgen.
- Bei grenzwertigen Schilddrüsenbefunden und Unsicherheiten sollte die Prophylaxe mit *Natriumperchlorat und Irenat®* großzügig erfolgen.
- Lässt sich eine bestehende Hyperthyreose vor dringlich erforderlicher Koronarangiographie nicht korrigieren, ist eine Kombinationsbehandlung mit *Natriumperchlorat und Thyreostatika* erforderlich.
- Nach Jodexposition sollten v. a. Risikopatienten nachkontrolliert werden.

Bei guter Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Krankenhaus ist die jodinduzierte Hyperthyreose auch in einem Jodmangelgebiet wie Baden-Württemberg vermeidbar.

Anhang: Derzeitige Normwerte in unserem Labor

Normalwerte

TSH basal		0,27 - 4,2 mU/ml
fT ₃	2,8 - 7,1	4,0 - 7,8 pmol/l
fT ₄	12 - 22	13 - 23 pmol/l
T ₃	1,3 - 3,1	1,3 - 3,1 nmol/l
T ₄	66 - 181	66 - 174 nmol/l

Fortsetzung von S. 12

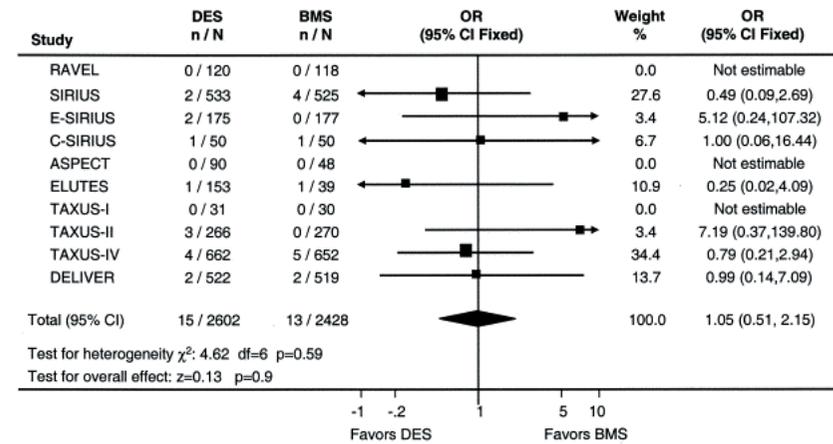


Abb. 2: Gesamthäufigkeiten an Stentthrombosen bei Moreno et al.

Vergleichbarkeit der verschiedenen Arbeiten gegeben.

Moreno und Mitarbeiter fanden keinen Unterschied in der Häufigkeit von Stentthrombosen nach Implantation von beschichteten vs. nicht beschichteten Stents (Abb. 2). Es zeigte sich eine prozentuale Gesamthäufigkeit von 0,58 % vs. 0,54 % Stentthrombosen im Vergleich DES gegen BMS. Dies entsprach einem Signifikanzniveau von p = 1,000 mit einer Odds-Ratio von 1,05 und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,51 - 2,15. Somit stellt sich ein relativ eindeutiges Ergebnis dar. Bei einer weiteren Differenzierung bezüglich des zeitlichen Auftretens von Stentthrombosen - frühe vs. späte Stentthrombosen - zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Auch hier war kein Unterschied zwischen beschichteten und den unbeschichteten Stents auszumachen. Späte Stentthrombosen (LST = late Stentthrom-

bosis; = späte Stentthrombosen > 30 Tage nach Implantation) traten nach drug eluting Stent Implantation in 0,23 % der Fälle auf. Nach bare metal Stent Implantation waren es 0,25 % (Abb. 3). Dies entsprach ebenfalls einem p-Wert von 1,000. Moreno et al. führten unter anderem noch einige Subanalysen der Daten durch. So zeigte sich, dass die Rate von Stentthrombosen nach Implantation beschichteter Stents innerhalb der Studien zwischen 0 und 2 % lag. Als man die Häufigkeit von Thrombosen zwischen Sirolimus- und Paclitaxel-Stents untereinander verglichen hatte, ergab sich eine prozentualer Anteil von 0,57 % vs. 0,58 % ohne signifikanten Unterschied (p = 1,000). Auch bei den sechs aufgetretenen späten Stentthrombosen nach Anwendung eines beschichteten Stents zeigte sich kein Unterschied zwischen Sirolimus- und Paclitaxel- beschichteten Stents. Eine

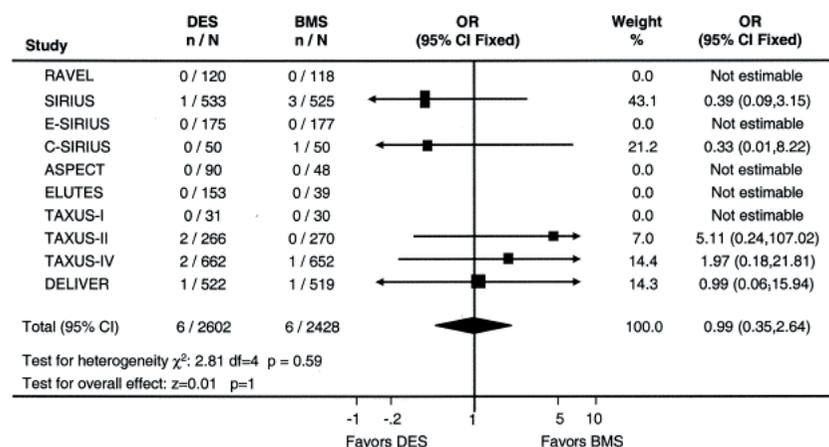


Abb. 3: Späte Stentthrombosen bei Moreno et al.

interessante, signifikant unterschiedliche Variable konnten die Autoren jedoch feststellen: Bei Betrachtung der Patientengruppe, die einen oder mehrere beschichtete Stents erhalten hatten und daraufhin eine Stentthrombose entwickelte, zeigte sich, dass bei dieser Gruppe eine signifikant längere Stelle (nicht Läsion!) „überstentet“ worden war als bei denjenigen, die einen beschichteten Stent erhielten und keine Stentthrombose entwickelten.

Anzumerken ist, dass die Autoren dieser Meta-Analyse immer wieder betonten, dass alle Patienten in den von Ihnen analysierten und zusammengefassten Studien ein konventionelles und konsekutives TAH Schema erhielten. In den 10 betrachteten Arbeiten erhielten alle Patienten Azetylsalizylsäure als Dauertherapie und Clopidogrel für mindestens einen Monat nach Intervention, meist jedoch länger.

Hintergrund und Ergebnisse der Studie von Bavry et al. (2)

Die zweite Metaanalyse, welche um die Arbeitsgruppe von Bavry et al. (Cleveland/Boston) entstand, beschäftigte sich spezifisch mit dem Auftreten von Stentthrombosen nach Implantation von Paclitaxel-beschichteten Stents. Auch hier wurden die für Metaanalysen üblichen statistischen Vorgehensweisen angewandt. Eingeschlossen wurden doppel-geblindete, randomisierte klinische Studien in denen Paclitaxel-beschichtete Stents mit reinen Metalstents verglichen wurden. Ausgeschlossen wurden alle Arbeiten in denen Sirolimus- oder Paclitaxelanalog-beschichtete Stents verwendet wurden. Ebenso wurden Studien ausgeschlossen, in denen nur drug-eluting Stents verwendet wurden, d.h., in denen ein vergleichender Arm mit reinen Metal-Stents fehlte. Ein besonderes Augenmerk legten

die Autoren auf eine follow-up Phase von mindestens sechs besser 12 Monate, um auch späte Stentthrombosen konsequent erfassen zu können

Von statistischer Seite ist zu betonen, dass man jeden einzelnen Studienarm rechnerisch als eigenständige Studie betrachtete, was zu einer höheren Trennschärfe und exakterer Auswertbarkeit führte.

Insgesamt wurden acht Einzelarbeiten in diese Meta-Analyse eingeschlossen, was 13 Studienarmen entsprach. Alle

Studie	Follow-Up
TAXUS-I	12 months
TAXUS-II (SR)	12 months
TAXUS-II (MR)	12 months
TAXUS-IV	12 months
TAXUS-VI	9 months
ASPECT (1.3)	6 months
ASPECT (3.1)	6 months
ELUTES (0.2)	12 months
ELUTES (0.7)	12 months
ELUTES (1.4)	12 months
ELUTES (2.7)	12 months
DELIVER-I	12 months
PATENCY	9 months

Abb. 4: Eingeschlossene Studien (Bavry et al.)

Publikationen wurden zwischen 2001 und 2004 veröffentlicht. Die betrachtete Gesamtpatientenzahl betrug 3817. Es wurden bei 1995 Patienten Paclitaxel-beschichtete Stents implantiert, 1.822 Patienten erhielten reine Metalstents (Abb. 4). Auch diese Meta-Analyse wies - wie die zuerst angeführte Arbeit - keine Unterschiede in den gepoolten Baseline-Daten der Patienten auf. Ebenfalls fand sich kein Publika-

tions-Bias ($p = 0,86$) oder eine Studien Heterogenität ($p = 0,82$). Die Vergleichbarkeit der Arbeiten war also auch in diesem Falle gegeben.

Bavry et al. fanden keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Stentthrombosen im Vergleich von Paclitaxel- vs. reinen Metal-Stents in ihrer Arbeit über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten (follow up). Die Risk-Ratio lag bei 1,06 und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall bei 0,55 - 2,04, was einen p-Wert von 0,86 ergab (Abb. 5). In einer exakten Aufschlüsselung zeigte sich, dass hierbei sechs der untersuchten Studienarme einen nicht signifikanten Abfall des Stentthromboserisikos nach Implantation von Paclitaxel-Stents zeigten. Bei fünf Studienarmen kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg des Stentthromboserisikos nach Anwendung eines beschichteten Stents. In zwei Studienarmen traten weder bei den reinen Metal-Stents noch bei den medikamentenbeschichteten Stentthrombosen auf. Die nicht signifikant erhöhte Anzahl von Stentthrombosen in fünf Studienarmen ließ sich laut Angaben der Autoren jedoch genauer differenzieren. Sie beschreiben - und dies maßgeblich auf einen Teil der ASPECT Studie bezogen -, dass Stentthrombosen nach Paclitaxel-Stentimplantation dann auftraten, wenn kein „konventionelles“ TAH-Schema verwendet wurde (d. h. keine Anwendung von Thienopyridinen). Hier wurde jeweils eine Kombination

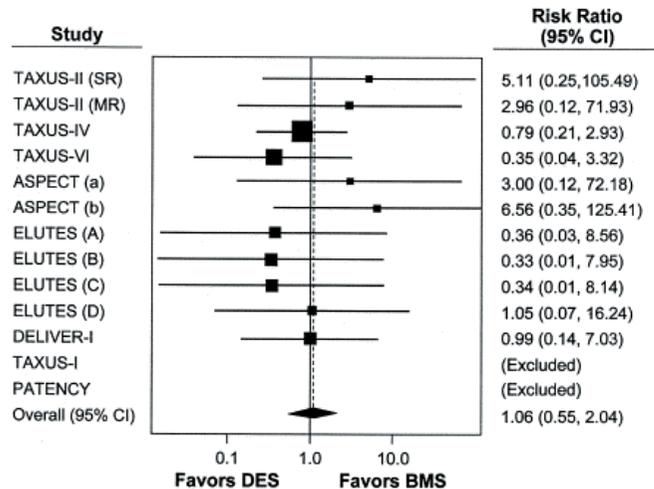


Abb. 5: Risk Ratio für Stentthrombosen bei Bavry et al.

von Azetylsalicylsäure und Cilostazol (jeweils für ein oder sechs Monate) zur Thrombozytenaggregationshemmung verwendet. Nach rechnerischer Entfernung der Patienten aus der ASPECT Studie, welche dieses nicht konventionelle TAH-Schema erhalten hatten, zeigte sich auch dort ein gänzlich blandes Ergebnis bezüglich der Häufigkeit von Stentthrombosen im Vergleich von beschichteten vs. nicht beschichteten Stents.

In weiteren Subanalysen der Autoren ergaben sich auch keine Unterschiede. So wurden unter anderem die Taxus IV- und VI-Studie, in welcher Patienten mit längeren Läsionen behandelt wurden, miteinander verglichen. Auch die Untergruppenanalyse der Studien, in denen Stents mit höheren Paclitaxeldosierungen implantiert wurden, erbrachte kein gesteigertes Stentthromboserisiko.

Diskussion

Die Meta-Analysen sowohl von Moreno als auch Bavry et al. kommen zur Schlussfolgerung, dass die Gefahr einer höheren Komplikationsrate durch Stentthrombosen nach Implantation von beschichteten Stents nicht vorliegt. Sowohl nach Anwendung von Sirolimus- als auch Paclitaxel-Stents kommt es nur in durchschnittlich ca. 0,6 % der Fälle zum Auftreten von Stentthrombosen, was vergleichbar mit der Rate von Stentthrombosen nach Implantation von reinen Metallsents ist. In Untergruppenanalysen zeigte sich, dass auch die Anzahl von gefürchteten späten Stentthrombosen nicht erhöht zu sein scheint.

Die Autoren beider Arbeiten betonen aber und weisen ausdrücklich daraufhin, dass die Anwendung eines konsequenten und konventionellen TAH Schemas mit Azetylsalicyl-

säure und Thienopyridinen für eine ausreichend lange Zeit eine unablässige Grundvoraussetzung für die komplikationsfreie Anwendung von drug-eluting Stents ist. Das Fehlen eines solchen TAH Schemas stellt den größten Risikofaktor für das Entstehen von Stentthrombosen dar.

Eine der wesentlichen Einschränkungen der beschriebenen Meta-Analysen liegt in der auf maximal 12 Monate beschränkten follow up Zeit in allen untersuchten Studien. Ob und in welchem Ausmaß sehr späte Stentthrombosen durch die Anwendung von drug-eluting Stents entstehen können, bleibt unklar. Auch über den Mechanismus der beobachteten Stentthrombosen bei DES ist in den untersuchten Originalarbeiten nicht viel zu erfahren. IVUS Daten liegen nur in wenigen der Arbeiten vor. Als Limitation aller betrachteten Studien und somit auch deren Synthese in Form der Metaanalysen muss mit Sicherheit die Tatsache angesehen werden, dass es sich hierbei jeweils um Studienansätze handelte, in denen weitgehend einfache Koronarläsionen mit DES versorgt wurden. Der Trend - in spezialisierten Zentren häufig schon fast der Alltag -, auch hoch komplexe Läsionen mit beschichteten Stents zu versorgen, bleibt unberücksichtigt. Erst wenn es auch hier weitere Studi-

ensicherheit gibt, kann eine generelle Aussage zum Stentthromboserisiko bei drug-eluting Stents getroffen werden.

Der Kritikpunkt, dass es sich bei den oben betrachteten Arbeiten von Moreno und Bavry „nur“ um Meta-Analysen handelt, welche auf Grund statistischer Mängel ein verzerrtes Bild der Wirklichkeit wiedergeben, kann nicht geltend gemacht werden. Beide Arbeiten weisen keine Studienheterogenität oder einen Publikationsbias auf und erfüllen auch alle anderen Qualitätskriterien hochwertiger Meta-Analysen.

Als Fazit bleibt: Drug eluting Stents, angewandt bei nicht komplexen Koronarläsionen, haben kein erhöhtes Stentthromboserisiko, wenn sie in Kombination mit Thienopyridinen und Azetylsalicylsäure angewandt werden.

Ch. Stratz

Literatur:

- (1) Moreno R et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:954-9
- (2) Bavry AA et al. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:941-6

Stellenwert des Homozysteinspiegels als Risikofaktor für Re-Stenosen nach koronarer Stentimplantation

Ein erhöhter Homozysteinspiegel gilt als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung, zum einen durch direkte toxische Endothelschädigung, zum anderen durch eine Steigerung der Thrombogenität und Neointimaproliferation (1).

Homozystein entsteht durch Demethylierung der essentiellen Aminosäure Methionin und kann anschließend über zwei unterschiedliche Abbaumechanismen („Salvage Pathways“) verstoffwechselt werden: Mittels Vitamin B 6 als Kofaktor erfolgt der Abbau zu Serin bzw. in Anwesenheit von Vitamin B 12 mit Methyltetrahydrofolat und Folsäure als Kosubstrat eine Rücküberführung zu Methionin. Es ist daher schlüssig, dass durch die Substitution von Folsäure, Vitamin B 6 und Vitamin B 12 eine Reduktion des Homozysteinspiegels und somit auch der Neointima-proliferation erreicht werden kann.

Einige Studien sind in den vorangegangenen Jahren zu diesem Thema erschienen; es wurde gezeigt, dass nach einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie durch medikamentöse Senkung des Homozysteinspiegels die Restenoserate

gesenkt werden konnte (2). Ob sich jedoch ein signifikanter Vorteil bezüglich der Restenoserate auch nach einer koronaren Stentimplantation ergibt, ist bislang nicht hinreichend geklärt.

In einer im Jahre 2004 erschienenen plazebokontrollierten Studie wurden 636 Patienten randomisiert zwei Gruppen zugeteilt, die sich alle einer koronaren Stentimplantation (bare metal stents) unterzogen (3): Die sogenannte „Folat“-Gruppe erhielt zunächst intravenös, anschließend über 6 Monate oral Folsäure, Vitamin B 6 und Vitamin B 12 und wurde einer Plazebo-Gruppe gegenübergestellt. Nach 6 Monaten wurde bei allen Patienten eine Rekoronarangiographie und bei Indikation eine erneute Revascularisation durchgeführt.

In der vorliegenden Studie wurde die Gruppenhomogenität ausreichend gewährleistet: Die kardiovaskulären Risikofaktoren waren in den Behandlungsgruppen in etwa gleich verteilt, 52% Diabetiker in der Folat-Gruppe, 42% in der Plazebogruppe, in beiden Gruppen ca. ein Drittel der Patienten Raucher, sowie 60% der Patienten mit Hypercholesterinämie (s. Tab. 1).

Tab. 1: Patientencharakteristika

	Folatgruppe n = 316	Plazebogruppe n = 320	p
Alter (J.)	61,4±9,8	61,3±10,8	0,83
Anteil Frauen – n (%)	76 (24,1)	70 (21,9)	0,51
Kardiale Risikofaktoren - n (%)			
• Diabetes	52 (16,5)	41 (12,8)	0,19
Diät (kohlenhydrat-/glukosearm)	13 (4,1)	9 (2,8)	
Orale Antikoagulanzen	33 (10,4)	25 (7,8)	
Insulin	6 (1,9)	7 (2,2)	
• Rauchen	93 (29,4)	107 (33,4)	0,28
• Hypercholesterinämie	191 (60,4)	182 (56,9)	0,36
Frühere kardiovaskuläre Ereignisse – n (%)			
• Myokardinfarkt	110 (34,8)	119 (37,2)	0,51
• Bypassoperation	17 (5,4)	22 (6,9)	0,43
Medikamentöse Therapie - n (%)			
• Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren	35 (11,1)	36 (11,2)	0,94
• Statine	119 (37,7)	133 (41,6)	0,31
• Betablocker	219 (69,3)	228 (71,2)	0,59
• Angiotensin-converting-Enzyminhibitoren	90 (28,5)	76 (23,8)	0,17

Tab. 2: Laborergebnisse - Homozystein µmol/l

	Folatgruppe	Plazebogruppe	p
Ausgangswert	12,2±4,6	12,9±5,1	0,06
nach 1 Monat	8,7±2,5	13,7±7,5	<0,001
Follow-up	9,0±3,2	13,3±4,9	<0,001

Als angiographische Endpunkte der Studie galten der minimale Lumendurchmesser im Zielgefäß zum Follow-up-Zeitpunkt, der „Late lumen loss“ sowie die Restenoserate. Klinische Endpunkte waren Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt sowie Reintervention im Zielgefäß.

Ergebnisse

Der Homozysteinspiegel konnte in der Folat-Gruppe erwartungsgemäß signifikant gesenkt werden (von 12,2 ± 4,6 auf 8,7 ± 2,5 µmol/l) (Tab. 2).

Entgegen der Hypothese wurde jedoch der minimale Lumendurchmesser nach 6 Monaten in der Folat-Gruppe signifi-

kant kleiner gemessen (1,59 ± 0,62 vs. 1,74 ± 0,64 mm, p=0,008) (Abb. 1).

Der Verlust an Lumendurchmesser („Late lumen loss“) erwies sich in der Folat-Gruppe - ebenfalls entgegen den Erwartungen - als signifikant größer (0,90 ± 0,55 vs. 0,76 ± 0,58 mm, p=0,004), die Restenoserate war in der Folat-Gruppe sogar signifikant höher (34,5% vs. 26,5%, p=0,05).

Betrachtet man in der Subgruppenanalyse das relative Risiko einer Restenoserate innerhalb der Folat-Gruppe, so zeigt sich, dass in der Gruppe der Patienten mit stark erhöhtem Homozystein-Spiegel eine gewisse Risiko-

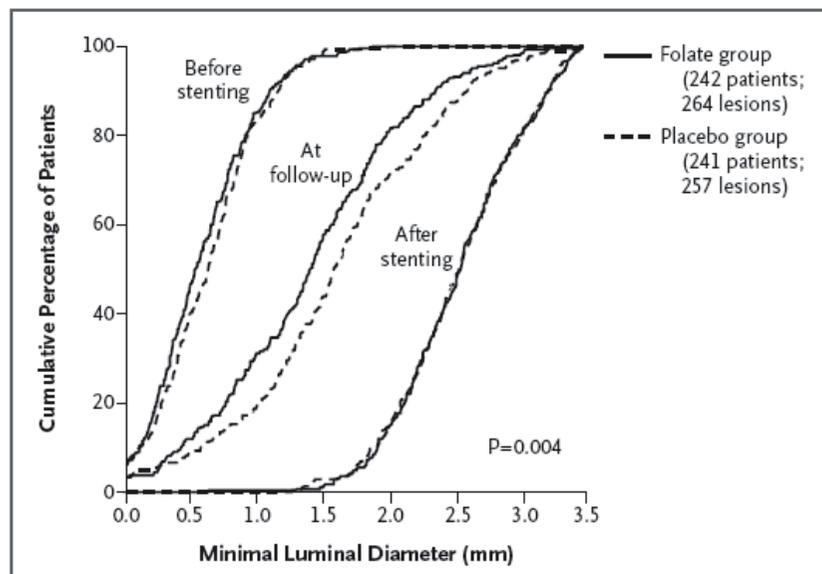


Abb. 1

reduktion erreicht werden konnte, während die Patienten mit normalem bzw. nur leicht erhöhtem Homozysteinspiegel keinen günstigen Effekt der Folat-Therapie hatten. Dieser Trend wies jedoch keine statistische Signifikanz auf.

Überraschenderweise wurde im Bereich der klinischen Endpunkte ein signifikant höherer Prozentsatz wiederholter Ziel-Gefäß-Revaskularisation in der mit Folsäure und Vitaminen behandelten Gruppe beobachtet. Da eine signifikante Senkung des Homozysteinspiegels gemessen wurde (Tab. 2), ist nach diesen Resultaten nicht davon auszugehen, dass Homozystein ein geeigneter Prädiktor für die Restenoserate nach Stentimplantation ist.

Diskussion

Diese Resultate stehen in einem gewissen Widerspruch im Vergleich zu Studien vergangener Jahre, z. B. legten Schnyder und Kollegen 2001 eine vergleichbare Untersuchung an; hierbei profitierten jedoch lediglich die Patienten, die mit alleiniger Ballondilatation therapiert wurden, in der Stentgruppe ergab sich kein Unterschied. Am ehesten muss hierfür der Grund in den unterschiedlichen Mechanismen der Entstehung einer Restenose gesehen werden: nach einer Stentimplantation kommt es in erster Linie zu einer Proliferation glatter Muskelzellen, nach einer Ballondilatation dagegen vor allem zu Thrombusbildung bei Intimaschädigung mit

einem sog. „Gefäßremodelling“. Dieser Mechanismus scheint empfänglich zu sein für die folsäureinduzierte Effekte bezüglich der Senkung des Homozysteinspiegels. Denn die Folsäure wird als wichtige Substanz zur DNA-Methylierung und somit zur DNA/RNA-Synthese verwendet und führt auf diesem Wege zu einer gesteigerten Zellproliferation. Einen mitogenen Effekt von Folaten bestätigten Tierversuche, die nach Hochdosisapplikation von Folaten eine Induktion von Mammacarcinomen gezeigt hatten. Zusammenfassend sind die günstigen Effekte der Vitamin- und Folsäuretherapie

durch Senkung des Homozysteinspiegels den potentiell nachteiligen proliferativen Effekten gegenüberzustellen. Gemäß dem Patientenprofil und der geplanten Intervention ist dann eine entsprechende Therapieempfehlung zu geben.

M. Illic

Literatur

- (1) Tsai et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369-73.
- (2) Schnyder et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593-600
- (3) Lange et al. *N Engl J Med* 2004; 350: 2673-81

26 **Berufung von Herrn Dr. Jürgen Rothe zum leitenden Arzt der Inneren Abteilung des Krankenhauses Herzbolzheim**

Am 1. April 2005 wurde Herr Dr. med. Jürgen Rothe zum neuen leitenden Arzt der Inneren Abteilung des Krankenhauses Herzbolzheim berufen. Im Herz-Zentrum Bad Krozingen haben wir uns über die Berufung von Herrn Dr. Rothe sehr gefreut. Wir gratulieren ihm ganz herzlich und wünschen ihm und der von ihm geleiteten Inneren Abteilung des Krankenhauses Herzbolzheim viel Erfolg.

Herr Dr. Rothe hat in Budapest und Bonn Medizin studiert. Er erhielt seine internistische Ausbildung am St. Johannes-Hospital in Bonn. Im September 1998 wechselte er als fertig ausgebildeter Internist an das Herz-Zentrum Bad Krozingen und hat hier eine umfassende kardiologische Ausbildung erfahren. Zuletzt hat Herr Dr. Rothe als selbstständiger Sondeur im Herzkatheterlabor gearbeitet.

Auf kardiologischem Gebiet wird Herr Dr. Rothe weiter eng mit dem Herz-Zentrum Bad Krozingen zusammenarbeiten. Das bedeutet unter anderem, dass Patienten des Krankenhauses Herzbolzheim, die eine Katheterdiagnostik brauchen, von Herrn Dr. Rothe selbst im Herz-Zentrum Bad Krozingen untersucht und gegebenenfalls mit Katheterintervention behandelt werden.

Herr Dr. Rothe ist mit seiner Abteilung eng in die kardiologische und internistische Versorgung der Region eingebunden. Hieraus ergibt sich eine enge Kooperation mit niedergelassenen Kardiologen und mit dem Kreiskrankenhaus in Emmendingen, letzteres vor allem auf intensivmedizinischem Gebiet. Aus Sicht des Herz-Zentrums bedeutet die Berufung von Herrn Dr. Rothe regional eine wichtige Ergänzung unserer bewährten Zusammenarbeit mit dem Kreiskrankenhaus Emmendingen. Seit Jahren besteht mit dem Kreiskrankenhaus Emmendingen enge fruchtbare Kooperation auf kardiologischem und anästhesiologischem Gebiet. Zusammen mit dem Kreiskrankenhaus Emmendingen freuen wir uns, Herrn Dr. Rothe in diese Zusammenarbeit einbeziehen zu können.

Franz-Josef Neumann

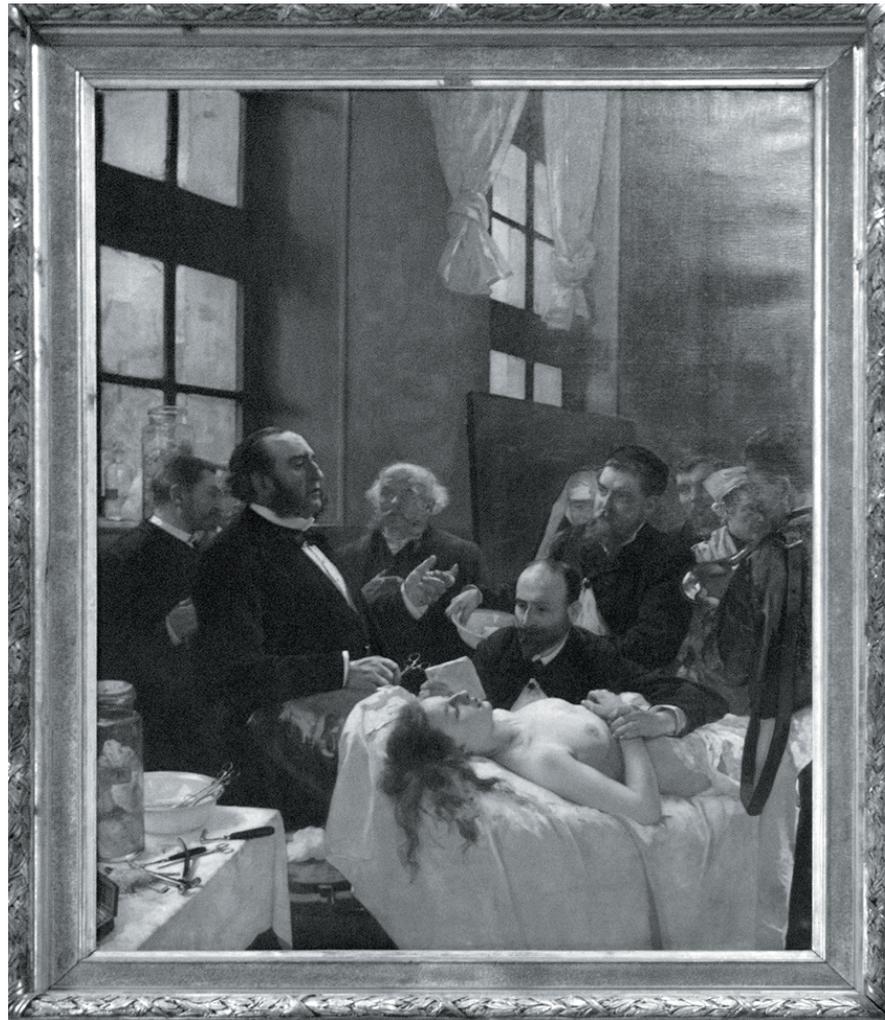
Bernhard Grotz

Neueinstellungen

27

Im Mai wurden drei Assistenzärzte neu eingestellt, zwei in der Kardiologie, einer in der Angiologie. Außerdem kamen zwei Zivildienstleistende neu an unser Haus.

Gesehen und fotografisch festgehalten im Musée d Orsay Paris
im Mai 2005 anlässlich des Euro PCR in Paris (Dr. Besthorn)



Henry Gervex
Paris 1852 - Paris 1929

Avant l'opération ou
Le docteur Péan (1850-1898)
enseignant à l'hôpital
Saint-Louis sa découverte
du pincement des vaisseaux
1887
Salon des Artistes français, 1887