Bad Krozingen im Juni 2005

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,
meine Damen und Herren,

die zum Teil spektakulären Erfolge von Herzchirurgie und interventioneller Kardiologie dürfen nicht darüber hinweg täuschen, dass für die langfristige Prognose der Patienten die sehr viel bescheidener daherkommende medikamentöse Langzeittherapie oft von weit größerer Bedeutung ist. So sind die Risikoreduktionen, die durch die im Rahmen der Sekundärpräventionen verordneten Pharmaka zu erzielen sind, in der Regel sehr viel größer als das, was mit chirurgischen oder kathetertechnischen Interventionen erreicht werden kann. Eine solche Risikoreduktion ist für verschiedene, sich ergänzende Behandlungsprinzipien gut dokumentiert, die sich etwa in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit oder der Behandlung von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie vereinen. Wir hatten Gelegenheit, dies auf unserer letzten Herzzentrumsfortbildung intensiv zu diskutieren.

In einem so gestalteten, umfassenden Behandlungsansatz gewinnen pharmakologische Interaktionen zwischen verschiedenen Medikamentengruppen besondere Bedeutung. Diese Interaktionen können sich einerseits langfristig ungünstig auswirken, andererseits aber auch akut zu dramatischen Komplikationen führen. So sind wir gerade nach Katheterinterventionen auf eine effektive, dauerhafte Hemmung der Thrombozytenfunktion angewiesen. Hier können sich pharmakologische Interaktionen, die die Wirksamkeit antithrombozytärer Medikationen einschränken, akut deletär auswirken. Herr Dr. D. Trenk hatte diese Problematik zum Anlass genommen, im Rahmen unserer letzten Fortbildung wichtige pharmakologische Interaktionen zu beleuchten. Sie finden im vorliegenden Heft unter anderem eine sehr lesenswerte Zusammenfassung dieses Vortrags, der die Thematik ausgehend von den molekularen Grundlagen aufgearbeitet hat.

Einen guten Start in den Sommer wünscht Ihnen

Ihr
Franz-Josef Neumann

Korrektur:

Merkblatt in Ausgabe 5/05 „Schilddrüsenautonomie und Koronarangiographie“ Seite III, zweiter Punkt der Zusammenfassung.

Hier muss es richtig heißen:

Bei grenzwertigen SD Befunden und Unsicherheiten empfehlen wir großzügig die Gabe von Natriumperchlorat (Irenat) - „und Irenat“ macht natürlich keinen Sinn.

Fortbildung	**4**	*Polypharmakotherapie und Arzneimittelsicherheit*
Frühbesprechung	**18**	*SAFE-T*
	24	*Plaque Instabilität als Vorläufer einer akuten Koronarthrombose*
Merkblatt	**19**	Schrittmachrittmachertherapie Indikationen, Systemwahl (Teil 1)
Kongress	**26**	*EURO - PCR, Paris 2005*
Originalpublikationen aus dem Herz-Zentrum	**33**	*Effektive Behandlung von Restenosen in konventionellen Stents durch Implantation von antiproliferativ beschichteten Stents*
Bereiche und Abteilungen	**38**	*Oberarzt Dr. Görnandt im Ruhestand*
	39	*Neueinstellungen*
Kunst in der Medizin - Medizin in der Kunst	**40**	*Das kranke Kind*

Polypharmakotherapie und Arzneimittelsicherheit

von D. Trenk

Da Patienten häufig unter verschiedenen Krankheiten leiden, ist die gleichzeitige Behandlung mit mehreren Medikamenten eine schon immer erforderliche und dementsprechend auch geübte therapeutische Praxis. Es zeigt sich jedoch, dass der Anteil der Patienten, die eine größere Anzahl von Arzneimitteln parallel einnehmen, kontinuierlich zunimmt (1). Unter den über 65 Jahre alten US-Amerikanern nehmen 40 % mindestens 5 verschiedene Medikamente und 12 % sogar mehr als 10 Medikamente gleichzeitig ein (2).

Der tatsächliche additive Nutzen einzelner Medikamente im Rahmen einer Polypharmakotherapie bei Patienten muss gegen das potenzielle Risiko abgewogen werden, dass sich die Medikamente in ihrer Wirksamkeit im Sinne von Arzneimittelinteraktionen nicht nur gegenseitig beeinflussen können, sondern auch, dass unerwünschte Wirkungen neu ausgelöst werden, sich addieren oder potenzieren können.

Ursachen der Polypharmakotherapie

Die demographische Entwicklung der Bevölkerung mit dem kontinuierlich zunehmenden Anteil Älterer auf der einen Seite und die bekannt höhere Morbidität im höheren Lebensalter auf der anderen Seite trägt zur Zunahme des Anteils der Patienten mit Polypharmakotherapie bei (3). Pharmakoepidemiologische Studien konnten eine Reihe von Krankheitsbildern wie Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung/ Asthma bronchiale oder terminale Niereninsuffizienz identifizieren, bei denen eine Behandlung mit mehreren Arzneimitteln häufiger ist. Diese Erkrankungen werden oft nebeneinander von Ärzten verschiedener Fachrichtungen behandelt. Jeder Arzt fragt sich zudem, ob er seine Patienten im Sinne einer Evidence-based-Therapie zwingend mit der Kombination von Medikamenten, die in kontrollierten klinischen Studien ihren Nutzen nachgewiesen haben, behandeln muss. Viele Studien untersuchen neue Therapiestrategien oder neue Wirkstoffe als „add-on-Therapie“, d. h. die zu untersuchenden Pharmaka werden zusätzlich zur etablierten Standardbehandlung in den Studien verabreicht. Das bedeutet, dass ein nachgewiesener Nutzen streng genommen auch nur bei Umsetzung der in den Studien untersuchten Kombinationstherapie angenommen werden kann.

Polypharmakotherapie in der Praxis

In einer Untersuchung (4) an zwei deutschen Universitätskliniken wurde bei der stationären Aufnahme von Patienten mit der Leitdiagnose koronare Herzkrankheit und/oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung die Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente erfasst. Die im Mittel 65 Jahre alten Patienten kamen mit 6,0 (Median) Medikamenten pro Tag zur Aufnahme. Die Spitzenreiter nahmen täglich sogar 14 verschiedene Medikamente ein, was bei einer ausschließlich peroralen Therapie einer Tablettenzahl zwischen 14 und über 40 Tabletten pro Tag entsprechen würde (Abb. 1). Die stationäre Behandlung führte nicht unerwartet zu einer weiteren Intensivierung der Arzneimitteltherapie auf 6,8 Medikamente pro Tag. Die Überprüfung der Medikation hinsichtlich Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die Anzahl der potentiellen Interaktionen zwischen den Medikamenten exponentiell mit der Anzahl der Arzneimittel anstieg.

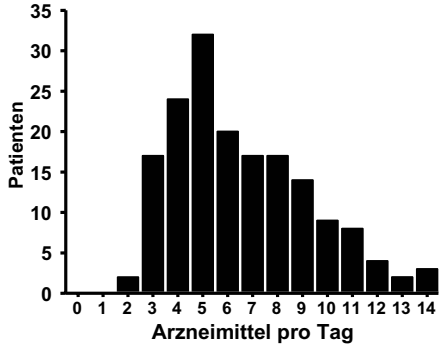


Abb. 1: Anzahl der Medikamente pro Tag bei stationärer Aufnahme von Patienten mit KHK / COPD. Nach (4)

Die Bedeutung von Arzneimittelinteraktionen für die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie wurde eindrucksvoll in einer viel zitierten Arbeit von Pirmohamed und Kollegen (5) vor einem Jahr im British Medical Journal publiziert. Die Autoren analysierten in 2 Krankenhäusern in Großbritannien alle stationären Aufnahmen (n = 18.820) innerhalb von 6 Monaten. Nebenwirkungen von Arzneimitteln waren die Ursache von 1.225 (= 6,5 %) der Krankenhauseinweisungen im untersuchten Zeitraum, die mit einer Mortalität von 2,3 % einhergingen. Von den Nebenwirkungen waren nach Bewertung der Autoren 72 % „definitely or possibly avoidable“. Etwa jede 6. beobachtete Nebenwirkung beruhte auf einer Arzneimittelwechselwirkung oder -interaktion.

Definition von Arzneimittel-Wechselwirkungen

Von einer Arzneimittelwechselwirkung sprechen wir immer dann, wenn der pharmakologische Effekt zweier oder mehrerer Medikamente, die gleichzeitig verabreicht werden, sich von der Summe der individuellen Wirkungen der Einzelsubstanzen unterscheidet. Der pharmakologische Effekt kann dabei synergistisch, antagonistisch oder völlig unerwartet sein. Im üblichen Sprachgebrauch wird der Begriff Arzneimittelwechselwirkung mit einer unerwünschten Interaktion gleichgesetzt.

Es stellt sich für den verordnenden Arzt die Frage, ob Arzneimittelinteraktionen bei der Kombinationstherapie bzw. der Polypharmakotherapie unvermeidlich sind?

Zum Verständnis sollen beispielhaft drei wichtige Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen diskutiert werden, die unterschiedliche Teilprozesse nach der Einnahme eines Arzneimittels (Abb. 2) beeinflussen:

- Interaktion auf der Ebene des Metabolismus über Cytochrom P450
- Interaktion mit Transportprozessen
- Pharmakodynamische Interaktion

Interaktionen auf der Ebene des Metabolismus über Cytochrom P450

Für den oxidativen Phase I-Metabolismus sind die mischfunktionellen Monooxygenasen die zentralen Enzyme. Die charakteristischen Bestandteile sind Hämoproteine mit einem Molekulargewicht zwischen 45 und 55 kD, die als Cytochrom P450-Enzyme bezeichnet werden. Die P450-Enzyme tragen ihren Namen aufgrund der Eigenschaft, bei einer Bindung von Kohlenmonoxid an das Eisen ein charakteristisches Absorptionsmaximum bei 450 nm zu zeigen. In der Summe führt die Monooxygenaseaktivität über eine Vielzahl von Zwischenstufen zur Einführung eines Sauerstoffmoleküls in das Arzneimittel. Grundsätzlich dient die Einführung des Sauerstoffatoms in das Zielmolekül der Erhöhung der Wasserlöslichkeit. Diese hat in aller Regel eine verbesserte renale Ausscheidung zur Folge. Häufig, aber nicht immer, führt der Metabolismus neben dieser Hydrophilisierung des Arzneistoffmoleküls auch zu einer Abnahme der pharmakologischen Wirkung, so dass Metabolite in der Regel weniger wirksam als die Ausgangssubstanz sind. Es gibt allerdings Gegenbeispiele, bei denen der wirksame Bestandteil aus einem pharmakologisch unwirksamen Pro-Drug erst im Körper gebildet wird (z. B. thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel, analgetische Wirkung von Codein durch Metabolismus zu Morphin).

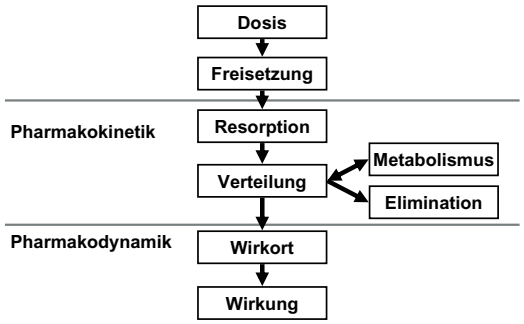


Abb. 2: Teilprozesse nach Einnahme eines Arzneimittels per os

Das System der P450-abhängigen Monooxygenasen wird dadurch sehr komplex, dass es sich nicht um ein einzelnes Enzym, sondern um eine ganze Gruppe von Enzymen handelt, die zwar von der Grundfunktion her gleich sind, deren einzelne Mitglieder sich aber sowohl hinsichtlich ihrer Substratspezifität als auch ihrer interindividuell variablen Expression erheblich unterscheiden. Nach der derzeit gültigen Nomenklatur werden die Enzyme auf der Basis von Homologien der Aminosäuresequenz in Familien und Subfamilien unterteilt. Enzyme, deren Aminosäuresequenz zu mehr als 40 % übereinstimmt, werden einer Familie zugeordnet. Beträgt die Sequenzhomologie mehr als 55 %, werden diese einer Subfamilie zugeordnet. Das Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) bezeichnet somit ein Enzym aus der Subfamilie D der Familie 2.

Beim Menschen sind bisher über 50 unterschiedliche funktionelle P450-Gene identifiziert worden, die in 18 Familien und 43 Subfamilien eingeteilt werden. Abbildung 3 zeigt die wesentlichen in den Stoffwechsel von Arzneimitteln involvierten P450-Enzyme. Die 12 relevanten Isoformen gehören 7 Subfamilien der Genfamilien 1, 2 und 3 an. Etwa 90 - 95 % des gesamten P450-Gehaltes findet sich in der Leber. Etwa 30 % davon entfallen auf das quantitativ bedeutendste Cytochrom 3A4, für das etwa 50 - 60 % der verwendeten Arzneimittel Substrate sind.

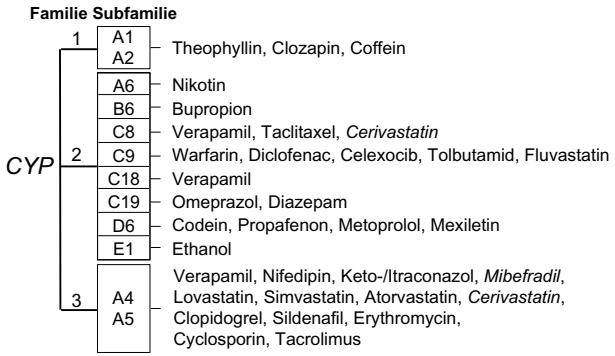


Abb. 3: Übersicht über die für den Arzneimittelmetabolismus relevanten Cytochrom P450-Isoenzyme des Menschen und Arzneistoffe als Beispielsubstrate.

Die Zuordnung einzelner Substrate zu einzelnen Enzymen hat das Verständnis für die Variabilität im Stoffwechsel und auch für das Interaktionspotential wesentlich verbessert: Wenn zwei Arzneimittel über dasselbe P450 Isoenzym verstoffwechselt werden, besteht die Möglichkeit einer metabolischen Arzneimittelinteraktion.

Dies soll am Beispiel der Interaktion des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Simvastatin verdeutlicht werden. Nach oraler Verabreichung werden etwa 80 % der eingenommenen Dosis von Simvastatin aus dem Darmlumen resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Simvastatin beträgt aber üblicherweise nur 5 %, weil der größte Teil der resorbierten Menge schon vor Erreichen des systemischen Kreislaufs in der Darmwand (auch dort ist CYP3A4 lokalisiert) bzw. bei der ersten Leberpassage metabolisiert wird. Wird einem Patien-

ten, der gleichzeitig einen potenten Inhibitor von CYP3A4 (z. B. Antimykotika Keto- oder Itraconazol) einnimmt, Simvastatin verordnet, kann aufgrund der Inhibition des CYP3A4-Stoffwechsels der First-pass-Metabolismus so weit gehemmt werden, dass die resorbierte Menge nahezu vollständig in die systemische Zirkulation gelangt. Die Bioverfügbarkeit von Simvastatin kann unter diesen Bedingungen von 5 auf etwa 75 - 80 % zunehmen, was einer Steigerung der im Kreislauf verfügbaren Menge etwa um den Faktor 15 entspricht. Das Risiko für die Entwicklung einer Myopathie oder Rhabdomyolyse wird dadurch stark erhöht.

Die Kenntnis der Pharmakokinetik und der Stoffwechselwege der verschiedenen Statine sollten also Interaktionen z. B. mit Statinen weitestgehend sowohl qualitativ als auch quantitativ vorhersagbar machen. Systematische Interaktionsstudien der im Handel befindlichen Statine mit dem Antimykotikum Itraconazol (Sempera®) wurden von der Gruppe um den finnischen Pharmakologen Pertti Neuvonen durchgeführt, und haben die Übertragbarkeit dieses Konzepts in die Praxis bestätigt.

Besonders anfällig für pharmakokinetische Interaktionen sind demnach Statine mit hoher Resorptionsquote aus dem Darm und gleichzeitig niedriger Bioverfügbarkeit aufgrund eines hohen first-pass Metabolismus. Dies trifft im Wesentlichen für Simvastatin und Lovastatin zu, bei denen im Zuge einer Interaktion eine Steigerung der Bioverfügbarkeit um den Faktor 15-20 möglich ist. Das Interaktionspotential von Atorvastatin über CYP3A4 ist deutlich niedriger (Faktor 2,5 - 4), und für Fluvastatin und Pravastatin aufgrund der abweichenden Eliminationswege nur noch gering.

Der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Cerivastatin (Lipobay®) wurde im Jahr 2001 vom Markt genommen, weil das Risiko für die Entwicklung einer tödlichen Rhabdomyolyse unter diesem Statin im Vergleich zu den anderen Vertretern dieser Substanzklasse etwa 60 bis 100-fach höher war. Diese unerwünschte Wirkung zeigte eine eindeutige Dosisabhängigkeit: Rhabdomyolysen traten vermehrt unter der in Europa nicht zugelassenen Hochdosistherapie mit 0,8 mg Cerivastatin auf. Darüber hinaus war die Inzidenz dieser unerwünschten Wirkung bei der Kombination mit dem Fibrat Gemfibrozil (Gevilon®) erhöht. Der Mechanismus der Interaktion zwischen Gemfibrozil und Cerivastatin war lange unklar, da Cerivastatin über zwei verschiedene Stoffwechselwege (Metabolismus über CYP2C8 und CYP3A4) eliminiert wird, und Gemfibrozil CYP2C8 und CYP3A4 in vitro nicht hemmt. Japanische Untersucher konnten im vergangenen Jahr zeigen (6), dass nicht Gemfibrozil selbst, sondern ein gebildeter Metabolit (Gemfibrozil-1-O-glukuronid) ein potenter Inhibitor von CYP2C8 ist. Die Interaktion wird zusätzlich dadurch verstärkt, dass Gemfibrozil und der gebildete Metabolit ein Transportprotein (OATP1) an der basolateralen Membran des Hepatozyten hemmen. OATP1 ist für die aktive Aufnahme seiner Substrate aus dem Portaderblut in die Leberzelle verantwortlich. Die Hemmung der Aufnahme von Cerivastatin in die Leber und die gleichzeitige Inhibition des Metabolismus über CYP2C8 unter der Komedikation mit Gemfibrozil führen zu einem massiven Anstieg der Statin-Konzentrationen im Plasma, was die hohe Inzidenz von Myopathien unter dieser Kombination erklären kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass enzymspezifische Interaktionen auf der Ebene des Metabolismus bzw. der Elimination die Wirkung von Arzneimitteln erheblich verändern können. Die Kenntnis der am Abbau von Arzneimitteln beteiligten P450 Isoenzyme führt zu einer weitgehenden Vorhersagbarkeit von Interaktionen und auch das Ausmaß der Wechselwirkung kann in der Regel gut abgeschätzt werden. Da es bei der Zuordnung der Stoffwechselwege in der Regel keine „Klassenphänomene" für Arzneimittel gibt, bildet die mangelnde Übersichtlichkeit nach wie vor ein Problem für die Praxis.

Interaktion mit Transportproteinen

Zahlreiche Arzneimittelinteraktionen mit Herzglykosiden sind seit der Einführung von analytischen Methoden zur Messung der Digitalis-Blutspiegel beschrieben. So führt zum Beispiel die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin und Digoxin zu einem Anstieg der Digoxin-Blutspiegel. Im Gegensatz dazu sinken die Blutspiegel von Digoxin trotz unveränderter Dosierung des Herzglykosids teilweise bis unter die Nachweisgrenze ab, wenn der Patient gleichzeitig mit Rifampicin behandelt wird. Der zugrunde liegende Mechanismus erscheint zunächst klar zu sein, da Chinidin ein bekannter potenter Inhibitor verschiedener Cytochrom P450-Isoenzyme ist, während Rifampicin die Aktivität bestimmter CYPs im Sinne einer Enzyminduktion hochregelt. Diese Mechanismen können für die genannten Interaktionen mit Digoxin allerdings nicht ursächlich sein, da Digoxin zu 80 - 90 % unverändert renal eliminiert wird.

Der lange Zeit unbekannte Mechanismus dieser Interaktionen konnte mit der Beschreibung des Transportproteins p-Glykoprotein MDR1 aufgeklärt werden. P-Glykoprotein (p-GP) ist ein Transportprotein, das zur Gruppe der so genannten ABC-Transporter (**A**TP-**b**inding-**c**assette) gehört. P-GP wird physiologisch in einer Reihe von Geweben, wie Darm, Niere, Leber, Gehirn oder Plazenta exprimiert, und stellt einen wichtigen Bestandteil der Barrierefunktion bei der Aufnahme von Fremdstoffen in die betreffenden Zellen bzw. Gewebe dar. Im Darm ist p-GP an der apikalen Membran der Enterozyten lokalisiert und pumpt geeignete Substrate

nach der Diffusion des Arzneistoffs oder Fremdstoffs aus dem Darmlumen in den Enterozyten (Resorption) wieder ins Darmlumen zurück. An der Niere finden wir p-GP an der luminalen Membran des proximalen Tubulus. P-GP ist dort für die aktive Sekretion von geeigneten Substanzen verantwortlich.

Digoxin ist ein Substrat von p-Glykoprotein, während Chinidin ein Inhibitor und Rifampicin ein Induktor von p-GP ist. Die zuvor geschilderten Interaktionen zwischen Chinidin und Digoxin bzw. Rifampicin und Digoxin werden damit verständlich: Chinidin hemmt p-Glykoprotein in den Enterozyten der Darmschleimhaut, vermindert damit den Rücktransport von p-GP ins Darmlumen und erhöht dadurch die Bioverfügbarkeit von Digoxin nach oraler Einnahme. Gleichzeitig hemmt Chinidin in den Tubuluszellen der Niere lokalisiertes p-GP und reduziert dadurch die aktive Sekretion von Digoxin in den proximalen Tubulus (Verminderung der renalen Clearance; 7). Beide Effekte wirken synergistisch hinsichtlich der Erhöhung der Digoxin-Plasmaspiegel. Wie in Dünndarm-Biopsie-Proben mittels immunhistochemischer Anfärbung nachgewiesen wurde, induziert Rifampicin das in den Enterozyten lokalisierte p-GP. Bei der Behandlung mit Rifampicin und Digoxin wird die Bioverfügbarkeit von Digoxin deutlich reduziert, weil verstärkt bereits aufgenommenes Digoxin in das Darmlumen zurücktransportiert wird.

Johanniskrauthaltige Präparate werden zur Behandlung depressiver Verstimmungen bzw. der Depression häufig verordnet. Darüber hinaus kaufen Patienten im Rahmen der Selbstmedikation Johanniskraut-Präparate als rezeptfreies Arzneimittel in Apotheken oder als niedriger dosiertes Nahrungsergänzungsmittel in Drogerie- und Supermärkten. Im Zuge der breiten Anwendung von Johanniskraut wurden Fallberichte über schwere Arzneimittelinteraktion publiziert. So erlitten zwei herztransplantierte Patienten schwere Abstossungsreaktionen, als sie zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie Johanniskraut-Präparate einnahmen (8). Als Auslöser der Abstoßung konnte ein drastischer Abfall der Blutspiegel des Immunsuppressivums Ciclosporin unter der Einnahme von Johanniskraut nachgewiesen werden.

Der Mechanismus der Interaktion zwischen Johanniskraut und Ciclosporin ist komplex, und in der Abbildung 4 zusammengefasst. Ciclosporin ist ein Substrat sowohl von CYP3A4 als auch von p-Glykoprotein. Johanniskraut ist ein Induktor beider Systeme. Nach Resorption von Ciclosporin aus dem Dünndarm wird aufgrund der Induktion von p-GP durch Johanniskraut vermehrt Ciclosporin aus den Enterozyten ins Darmlumen zurückgepumpt (→ Abnahme der Bioverfügbarkeit). Gleichzeitig wird durch Hypericin, den für die Wirkung und die Stoffwechseleffekte verantwortlichen Inhaltsstoff des Pflanzenextraktes, Cytochrom P450 3A4 sowohl in den Enterozyten als auch in der Leber induziert. Dadurch wird einerseits die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aufgrund der Zunahme des first-pass-Effekts weiter vermindert, und andererseits systemisch verfügbares Ciclosporin beschleunigt eliminiert.

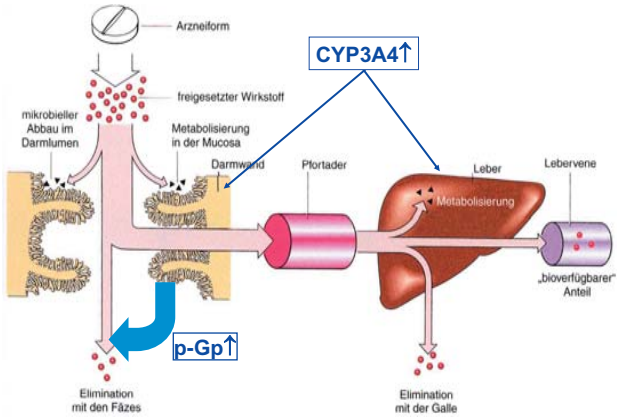


Abb. 4: An der Interaktion zwischen Johanniskraut und Ciclosporin beteiligte Mechanismen. Abbildung nach Eichelbaum & Schwab (2005) modifiziert.

Dieses Beispiel zeigt, dass Arzneimittelinteraktionen, die sowohl die Resorption/Verteilung als auch den Metabolismus/Elimination betreffen, hinsichtlich ihrer therapeutischen Auswirkungen additiv sein können. Auch Arzneimittel pflanzlichen Ursprungs oder Nahrungsbestandteile (Grapefrucht) können Arzneimittelinteraktionen auslösen.

Pharmakodynamische Interaktion

Bei pharmakodynamischen Interaktionen ändert sich die Wirksamkeit des Arzneimittels, ohne dass die Pharmakokinetik bzw. der Metabolismus des Wirkstoffs beeinflusst ist. Klassisch lässt sich dies durch die resultierende Verschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung demonstrieren.

Nach der Marktrücknahme von Rofecoxib und den Anwendungseinschränkungen anderer Coxibe wird über geeignete Therapieoptionen für Patienten mit rheumatoider Arthritis diskutiert. Häufig wird dabei Ibuprofen als etabliertes und breit erprobtes nichtsteroidales Antirheumatikum empfohlen. Bedenklich ist diese Empfehlung für Patienten mit der Indikation zur kardioprotektiven Behandlung mit niedrig dosierter Azetylsalizylsäure (ASS). Eine britische Untersuchung (9) bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen konnte nachweisen, dass sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität der Patienten erhöht war, wenn diese mit Ibuprofen und ASS gleichzeitig behandelt wurden. Gegenüber dem Kontrollkollektiv (ASS

allein) war die Mortalität nicht signifikant verschieden, wenn die Patienten statt mit Ibuprofen mit Diclofenac behandelt wurden.Der molekulare Mechanismus dieser Interaktion ist in der Abb. 5 illustriert. Das Cyclooxygenase-1 Molekül ist als dimere Einheit mit 2 hydrophoben Kanälen dargestellt. Im Kanal befindet sich das katalytische Zentrum für die Umsetzung der Arachidonsäure zu Prostaglandinderivaten, aus denen durch die Thromboxansynthetase pro-aggregatorisches Thromboxan A_2 gebildet wird. Das ASS-Molekül dringt in diesen Kanal ein, und acetyliert irreversibel für die komplette Lebensdauer des Thromboyzten die Aminosäure Serin in Position 529 des Cyclooxygenase-1-Moleküls. Durch den angelagerten Acetat-Rest wird räumlich die Bindung von Arachidonsäure an das katalytische Zentrum verhindert, weshalb der Thrombozyt letztlich kein Thromboxan A_2 mehr bilden kann. Ibuprofen dringt ebenfalls in den hydrophoben Kanal ein, bindet allerdings reversibel und kompetitiv an das katalytische Zentrum im Kanal. Die Hemmung der COX-1 ist aufgrund der reversiblen Hemmung nur von kurzer Dauer und zudem kann Ibuprofen durch hohe Agonistenkonzentrationen (Arachidonsäure) von der Bindungsstelle wieder verdrängt werden. Gebundenes Ibuprofen verhindert aber den Zugang von ASS zum Serinrest, und blockiert dadurch die Acetylierung und damit die Thromboyzteninhibition durch ASS. Obwohl Ibuprofen nur kurzzeitig am katalytischen Zentrum der COX-1 bindet, reicht die Zeitspanne aus, um die Wirkung von gleichzeitig eingenommenem niedrig dosiertem ASS komplett zu verhindern, da dieses aufgrund seiner sehr kurzen Halbwertszeit zum Zeitpunkt der Freigabe des Kanals bereits vollständig hydrolysiert ist.

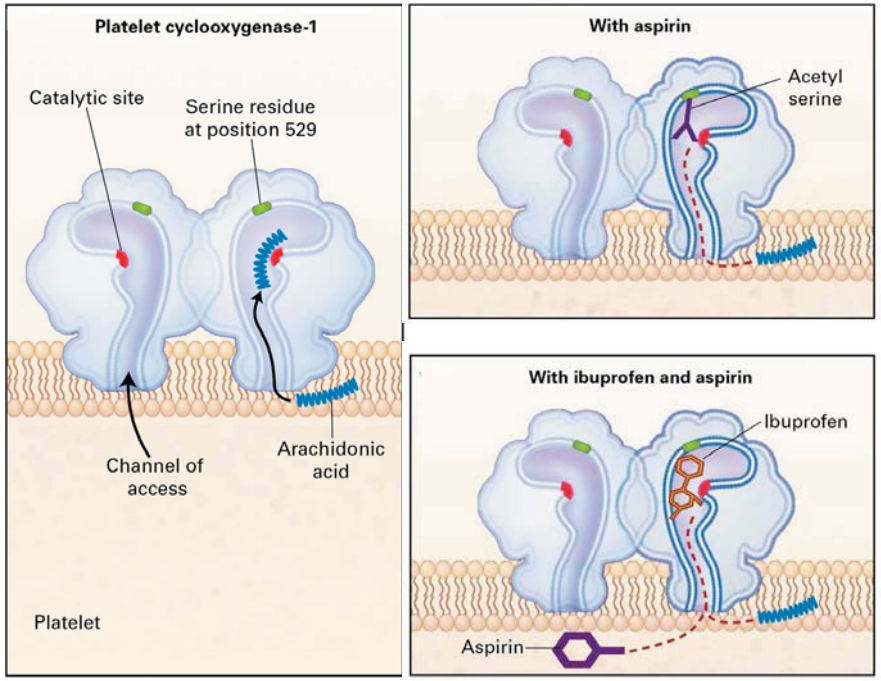


Abb. 5: Mechanismus der Interaktion zwischen Acetylsalicylsäure und Ibuprofen. Nach (10)

Patienten mit der Indikation zur Thrombozyteninhibition durch ASS sollten daher Ibuprofen als nicht-steroidales Antirheumatikum nicht als Dauertherapie erhalten. Die Behandlung mit Diclofenac bzw. COX-2-Inhibitoren in Kombination mit ASS scheint hier bei strenger Indikationsstellung günstiger zu sein. Bei Akutanwendung von Einzeldosen von Ibuprofen sollte ein Zeitabstand von etwa 1 - 2 Stunden nach Einnahme von ASS eingehalten werden.

Zusammenfassung

Arzneimittelinteraktionen sind ein therapierelevantes Problem. Wechselwirkungen auf der Ebene des Metabolismus (Cytochrom P 450) werden gut verstanden, und sollten deshalb in der Regel vermeidbar sein. Interaktionen mit Transport-Prozessen sind ein relativ neues Gebiet, weshalb die Datenlage hier noch begrenzt ist. Pharmakodynamische Interaktionen sind teilweise komplex und aufgrund der häufig arzneistoffspezifischen Effekte schwieriger vorherzusagen. Prinzipiell muss berücksichtigt werden, dass auch pflanzliche Präparate (Johanniskraut) und Nahrungsmittel (Grapefruit) kausale Auslöser schwerer Interaktionen sein können. Die Medikamenten-Anamnese sollte deshalb gezielt auch freiverkäufliche Arzneimittel (OTC-Präparate) und Nahrungsergänzungsmittel mit einschließen. Bei multi-morbiden Patienten mit Polypharmakotherapie sollte die Indikation jedes Präparates nicht nur zur Vermeidung von Interaktionen sondern auch zur Aufrechterhaltung der Compliance des Patienten kritisch hinterfragt werden.

Literatur:

(1) Veehof L et al., Fam Pract 2000;17:261-267.

(2) Kaufman DW et al., JAMA 2002;287:337-344.

(3) Bjerrum L et al., Eur J Clin Pharmacol 1998;54:197-202.

(4) Köhler GI et al., Int J Clin Pharmacol Ther 2000;38:504-513.

(5) Pirmohamed M et al., BMJ 2004;329:15-19.

(6) Shitara Y et al., J Pharmacol Exp Ther 2004;311:228–236.

(7) Greiner B et al., J Clin Invest 1999; 104:147-153.

(8) Ruschitzka F et al. Lancet. 2000;355:548-549.

(9) MacDonald TM et al. Lancet 2003;361:573–574.

(10) Catella-Lawson F et al. N Engl J Med 2001;345:1809-1817.

SAFE-T

Sotalol Amiodaron Atrial Fibrillation Efficacy-Trial

Vorhofflimmern ist die Rhythmusstörung, die am häufigsten eine antiarrhythmische Therapie über einen langen Zeitraum erforderlich macht. Die optimale Therapie von Vorhofflimmern wird weiterhin kontrovers diskutiert; so zeigt eine der größten und aktuellsten Studien - AFFIRM (1), dass der Erhalt von Sinusrhythmus - sofern eine Antikoagulantientherapie durchgeführt wird - gegenüber einer reinen Herzfrequenzkontrolle bei persistierendem Vorhofflimmern keinen Vorteil im Hinblick auf die Mortalität bringt. Andererseits haben andere Studien mit Antiarrhythmika (z. B. CAST-Studie, wenngleich mit anderem Patientenkollektiv) gezeigt, dass der Einsatz von Antiarrhythmika - zumindest der Klasse Ic - nicht ganz ohne Risiko für die Patienten ist. Bezüglich der Lebensqualität (z. B. PIAF, AFFIRM) wird eine Überlegenheit von Sinusrhythmus gegenüber einer adäquaten Herzfrequenzkontrolle ebenfalls nicht einheitlich beurteilt.

Ziel der SAFE-Studie war es nun, die Substanzen Amiodaron und Sotalol im Hinblick auf die Fähigkeit zu untersuchen, Vorhofflimmern in einen stabilen Sinusrhythmus zu überführen und diesen zu erhalten.

Design und Durchführung

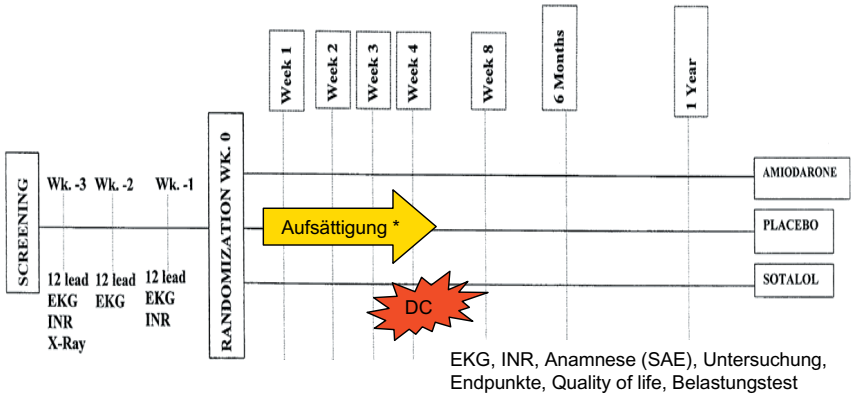
SAFE-T (2, 3) wurde als randomisierte, doppelblinde, multizentrische und plazebokontrollierte Studie konzipiert, der Einschluss in die Studie erfolgte bis Oktober 2001, der Nachbeobachtungszeitraum war auf 1 bis 4,5 Jahre festgelegt.

Als primärer Endpunkt sollte die Fähigkeit von Amiodaron und Sotalol - im Vergleich gegeneinander und gegen Plazebo – zum Erhalt von Sinusrhythmus nach erfolgreicher medikamentöser oder elektrischer Konversion in einen Sinusrhythmus untersucht werden. Als sekundäre Endpunkte sollten unter anderem evaluiert werden: die Fähigkeit zur Spontankonversion, das Auftreten schwerwiegender Ereignisse (wie Schlaganfall, Blutungen, medikamentenassoziierte und sonstige Todesfälle) und Nebenwirkungen in den drei Behandlungsarmen, aber auch die Lebensqualität und Belastbarkeit der Patienten, die nach einem Jahr noch einen stabilen Sinusrhythmus hatten, gegenüber den Patienten, bei denen es zu diesem Zeitpunkt wieder zu Vorhofflimmern gekommen war. Die Einschlußkriterien waren ein länger als 72 Stunden bestehendes Vorhofflimmern (persistierend) und eine Antikoagulantientherapie, zum Ausschluss führten - unter anderem - paroxysmales Vorhofflimmern, Vorhofflattern, eine Herzinsuffizienz NYHA III und IV, Erkrankungen des Reizleitungssystems (wie SSS oder AV-Blockierungen), relevante Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen oder eine vorherige Therapie mit, bzw. Unverträglichkeit gegen die zu prüfenden Substanzen.

Insgesamt wurden alle eingeschlossenen Patienten zunächst drei Wochen auf eine adäquate Antikoagulation und ein persistierendes Vorhofflimmern überprüft, waren sie geeignet wurden sie am Tag 0 auf die drei Behandlungsarme Amiodaron, Sotalol und Plazebo (Dosierungen siehe Abb. 1) randomisiert und wöchentlich ambulanten Visiten unterzogen. Bei den Patienten, die bis Tag 28 nicht spontan in einen Sinusrhythmus konvertiert und im vergangenen Zeitraum eine INR zwischen 2,0 - 3,0 eingehalten hatten, einer elektrischen Kardioversion zugeführt. Das weitere Follow-up sah ambulante Visiten nach 8 Wochen, 6 Monaten und 1 Jahr vor, ferner die wöchentliche, telefonische Übermittlung eines EKG.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 6.582 Patienten gescreent, von denen jedoch nur 665 randomisiert werden konnten. 267 Patienten wurden auf den Amiodaron-, 261 auf den Sotalol- und 137 auf den Plazebo-Arm randomisiert, von denen 225 (84,5 %) in der Amiodaron-, 222 (85,1 %) in der Sotalol- und 109 (79,6 %) in der Plazebo-Gruppe ein Follow-up von einem Jahr erreichten.



Dosierung: * (double-dummy)
Amiodaron: 14 d 800mg/die, dann 14 d 600mg/die, dann, 1 Jahr 300 mg/die, dann 200 mg/die
Sotalol: 7 d 2 x 80 mg/die, dann 2 x 160 mg/die

Abb 1: Nach Singh et al. 2002 (2).

Die randomisierten Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt, 99 % waren männlichen Geschlechts und rund 90 % waren Weisse. Es bestanden keine wesentliche Unterschiede in den Behandlungsgruppen u. a. bezüglich der Begleiterkrankungen (KHK, D.m., COPD), NYHA-Klassifikation, LV-Funktion, Vorhofgröße, Dauer und Symptomatik des Vorhofflimmerns. Signifikante Unterschiede fanden sich lediglich im Anteil der Hypertoniker (55,5 % in der Plazebo- gegenüber 72,7 % in der Amiodaron, bzw. 65,9 % in der Sotalol-Gruppe; p = 0,004) und bezüglich des Körpergewichts (Amiodaron: 99,8 kg; Sotalol 102,5 kg, Plazebo 99,2 kg p = 0,01).

Der primäre Endpunkt (Rezidiv nach erfolgreicher DC) wurde in der Amiodaron-Gruppe (Intention-to-treat-Analyse) im Mittel nach 487 Tagen, in der Sotalol-Gruppe nach 74 Tagen und in der Plazebo-Gruppe nach 6 Tagen erreicht. Dieses Ergebnis war mit einem P-Wert von < 0,002 gegenüber Sotalol und < 0,001 (beide Antiarrhythmika) gegenüber Plazebo hochsignifikant. Abbildung 2 verdeutlicht mittels Kaplan-Meier-Kurve dieses Resultat. Überraschenderweise nivelliert sich der Vorteil von Amiodaron gegenüber Sotalol bei der Analyse derjenigen Patienten, die als kardiale Grunderkrankung eine ischämische Herzerkrankung aufwiesen (siehe Abb.3)

Bezüglich des sekundären Endpunktes „spontane Konversion in einen Sinusrhythmus“, wurde dieser von 70 der 258 (27,1 %) mit Amiodaron und 59 der 244 (24,2 %) mit Sotalol behandelten Patienten erreicht, gegenüber einem von 132 (0,8 %) der Patienten im Plazebo-Arm. Es ergab sich somit kein signifikanter Unterschied (p=0,45) in der Spontankonversionsrate der beiden aktiven Behandlungsarme, gegenüber einem

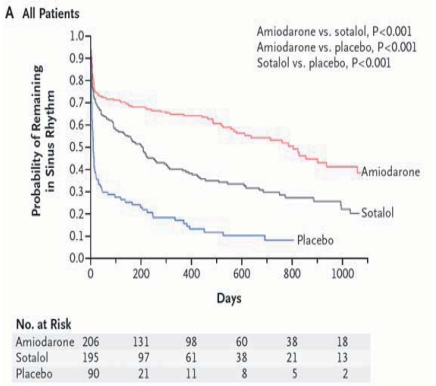


Abb. 2: Wahrscheinlichkeit im Sinusrhythmus zu verbleiben. Gesamtgruppe (3).

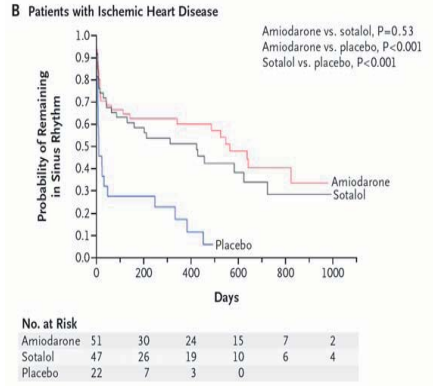


Abb. 3: Wahrscheinlichkeit im Sinusrhythmus zu verbleiben. Patienten mit ischämischer Herzerkrankung (3)

hochsignifikanten Nutzen (p < 0.001) zu Plazebo. Auch die Analyse der gesamten Konversionsrate (spontan und mittels Kardioversion) erbrachte keinen Vorteil für eines der Antiarrhythmika (Amiodaron 79,8 %; Sotalol 79,9 %), jedoch erwartungsgemäß einen Vorteil gegenüber Plazebo (p < 0,01).

Unerwünschte Ereignisse waren - abgesehen von kleineren Blutungskomplikationen - ohne signifikanten Unterschied in den drei Behandlungsarmen; o. g. Komplikation trat mit 8,33/100 Patientenjahre in der Amiodaron-Gruppe signifikant häufiger (p = 0,04) auf als in der Sotalol- oder Plazebo-Gruppe.

Insgesamt kam es zu 31 Todesfällen: 13 unter Amiodaron-Therapie (hiervon wurden 6 Todesfälle dem plötzlichen Herztod [SCD] zugeordnet), 15 unter Sotalol (8 SCD) und 3 im halb so großen Plazebo-Arm (2 SCD). Dieses Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war der Vergleich der Patientengruppen, die zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Follow-up in einem stabilen Sinusrhythmus waren, gegenüber den Patienten, bei denen es zu einem Rezidiv von persistierendem Vorhofflimmern gekommen war, im Hinblick auf die Quality of life (SF-36 subscale-Test), Belastbarkeit, sowie Ruhe- und maximale Belastungs-Herzfrequenz:

Patienten, bei denen der Sinusrhythmus erhalten werden konnte, schnitten in 3 der 5 Subtests signifikant besser ab, als Patienten mit einem Rezidiv. Auch lag die Ruhe- und maximale Belastungs-Herzfrequenz erwartungsgemäß im Sinusrhythmus hochsignifikant (p < 0,001) unter der im Vorhofflimmern. Die Patienten mit andauerndem Sinusrhythmus waren im Mittel 78 s länger belastbar als zum Randomisationszeitpunkt, gegenüber 14,6 s unter Vorhofflimmern (p = 0,02).

Diskussion/Zusammenfassung

Die Autoren schlussfolgern aus der Studie, dass Amiodaron und Sotalol eine vergleichbar hohe Rate an spontanen und mittels Kardioversion herbeigeführten Konversionen gegenüber Plazebo besitzen, weshalb vor einer geplanten elektrischen Kardioversion ein stabiles Antiarrhythmika-Regime angestrebt werden sollte.

Ferner war Amiodaron Sotalol im Erhalt des Sinusrhythmus nach Konversion hoch signifikant überlegen, jedoch nicht in der Analyse der Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Der Verlust der Überlegenheit von Amiodaron in diesem selektierten Krankengut wird von den Autoren als bemerkenswertes und möglicherweise therapiebeeinflussendes Ergebnis gedeutet; einen Erklärungsansatz bleiben sie jedoch schuldig. Sicherlich ist hier eine Subgruppenanalyse mit lediglich 120

Patienten problematisch, ferner ist der Begriff ischämische Herzerkrankung nicht weiter erklärt (KHK mit oder ohne Infarkt).

Die erhöhte Rate an milden Blutungskomplikationen in der Amiodaron-Gruppe wird auf die - auch im klinischen Alltag nachzuvollziehende - Interaktion zwischen Amiodaron und Warfarin (Marcumar) zurückgeführt und ist sicherlich bei der Therapieeinleitung zu berücksichtigen.

Die Autoren postulieren weiter, dass es in den drei Behandlungsarmen nicht zu einem signifikanten Unterschied in puncto Mortalität gekommen sei. Zwar räumen Sie ein, dass die statistische Kalkulation der Studie für diese Fragestellung nicht ausreichend ist und eine höhere Patientenzahl möglicherweise zu einem signifikanten Ergebnis zu Ungunsten der Mortalität in den aktiven Behandlungsarmen geführt haben könnte, deuten das Ergebnis aber dahingehend, dass beide Antiarrhythmika bei Beachtung bestimmter Sicherheitsaspekte (z. B. Nierenfunktion, QT-Zeit) eine sichere Therapieform darstellen. Zwar haben für Amiodaron die Studien CAMIAT und EMIAT an über 2.500 Patienten kein erhöhtes Risiko für einen arrhythmiebedingten Tod, sondern eine Reduktion des plötzlichen Herztodes gezeigt, dagegen wurde die SWORD – Studie (D-Sotalol bei Post-Infarkt-Patienten) wegen eines deutlich höheren Risikos für einen rhythmogenen Tod in der Verum-Gruppe vorzeitig abgebrochen. Zu warnen ist sicherlich vor der Einschätzung der Autoren, dass die hier geprüften Antiarrhythmika, insbesondere Sotalol kein mögliches Risiko für den Patienten beinhalten.

Zum Vergleich von Sinusrhythmus und Vorhofflimmern, kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Patienten im Hinblick auf die Lebensqualität, die Herzfrequenz und die Belastbarkeit vom Erhalt des Sinusrhythmus profitieren, wie dies bereits andere, kleinere Studien gezeigt hätten.

Schlussfolgerungen

• Die hier vorgestellte Studie zeigt neuerlich die Effektivität von Amiodaron, aber auch Sotalol, im Hinblick auf Konversion (nur ca. 20 %) und Erhalt des Sinusrhythmus gegenüber Plazebo, weshalb – wie von den Autoren empfohlen und auch in unserem Hause praktiziert – eine Antiarrhythmika-Therapie vor einer geplanten Rhythmisierung angestrebt werden sollte.

• Hierbei sollte eine individuelle, dem Patienten in puncto Risiko und Symptomatik gerecht werdende Entscheidung gefällt werden. Zu einer Prognoseverbesserung - wie AF-FIRM gezeigt hat - führt der Erhalt des Sinusrhythmus nicht, weshalb lediglich bei symptomatischen Patienten eine antiarrhythmische Thera-

Fortsetzung auf S. 23

Schrittmachertherapie Indikationen, Systemwahl (Teil I)

Die Indikationsstellung zur Herzschrittmacher-Therapie am Herz-Zentrum Bad Krozingen lehnt sich an die Empfehlungen der großen Fachgesellschaften wie der American Heart Association, der North American Society for Pacing and Electrophysiology oder auch der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie an. Diese allgemein akzeptierten Richtlinien sind erheblich detaillierter als die Darstellung im Rahmen dieses Merkblattes. Interessierten Lesern werden die entsprechenden Publikationen (Gregoratos et al. 2002; Lemke et al. 2005) empfohlen.

Die Richtlinien sind über die Homepages der Fachgesellschaften (www.dgkardio.de bzw. www.acc.org) zugänglich.

Ziel der Schrittmacher-Therapie ist die Behandlung von Symptomen, die auf bradykarden Herzrhythmusstörungen beruhen, seltener spielen prognostische Gesichtspunkte bei der Indikationsstellung eine Rolle. Es muss also sorgfältig geprüft werden, ob die Symptomatik wirklich in kausalem Zusammenhang mit einer dokumentierten oder vermuteten Bradykardie steht. Vor Implantation muss auch ausgeschlossen sein, dass es sich um eine passagere Störung handelt oder die Bradykardie durch Verzicht auf negativ chronotrope oder negativ dromotrope Medikamente zu beheben ist.

Neben der gewissenhaften Anamnese und klinischen Untersuchung sind Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Langzeit-EKG die wichtigsten Instrumente zur Differenzierung bradykarder Herzrhythmusstörungen und zur Klärung der Korrelation zwischen Symptomatik und Bradykardie. Bei seltenen Ereignissen - z. B. Synkopen - muss häufig eine elektrophysiologische Untersuchung oder auch eine symptomgetriggerte EKG-Registrierung (durch externe oder implantierte Event-Rekorder) erfolgen.

Sinusknotenerkrankung

(Synonyme: Sick-Sinus-Syndrom, Sinusknoten-Dysfunktion)

Die Erkrankung manifestiert sich in Form anhaltender Sinusbradykardie, z. T. mit fehlendem Frequenzanstieg bei Belastung (chronotrope Inkompetenz), mit Phasen von Sinusarrest, sinuatrialen Blockierungen oder als Tachykardie-Bradykardie-Syndrom.

Klare Indikation:

• Eindeutiger Zusammenhang zwischen obigen Rhythmusstörungen und klinischer Symptomatik.

Relative Indikation:

• Dokumentation von Pausen über 3 Sekunden und/oder einer Herzfrequenz unter 40/min mit vermutetem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik (aber ohne Symptome während der Dokumentation).

Keine Indikation:

• Niedrige Herzfrequenz oder Pausen bei asymptomatischen Patienten.

Systemwahl: Wenn immer möglich sollte eine vorhof beteiligende Stimulationsform (AAI(R), DDD(R)) verwendet werden. Im Vergleich zur reinen Kammerstimulation kommt es unter Vorhof- bzw. 2-Kammer-Stimulation seltener zu Vorhofflimmern und zerebrovaskulären Ereignissen. Bei Langzeit-Beobachtungen über sechs Jahre scheint auch die Mortalität gegenüber einer VVI-Stimulation geringer. Reine Vorhofstimulation ist einer 2-Kammer-Stimulation hinsichtlich der Langzeit-Prognose überlegen. Bei guter AV-Überleitung ist die AAI-Betriebsart also die optimale Stimulationsform, meist kombiniert mit der Frequenzadaptation (R-Funktion). Bei intermittierenden Av-Überleitungsstörungen sind 2-Kammer-Schrittmacher mit AV-Hysterese oder anderen Algorythmen zur Bevorzugung einer ausschließlichen Vorhofstimulation zu bevorzugen. Ein 2-Kammer-System muss in der Regel dann implantiert werden, wenn eine antiarrhythmische Begleitmedikation zur Unterdrückung von intermittierendem Vorhofflimmern erforderlich ist. Dieses Vorgehen ist obligat, wenn evtl. eine AV-Knoten- bzw. His-Bündel-Ablation als therapeutische Option in Erwägung gezogen wird.

AV-Überleitungsstörungen

Die elektrokardiographische Systematik unterteilt die atrioventrikulären Leitungsstörungen in AV-Block I. Grades (reine Leitungsverzögerung), AV-Block II. Grades Typ Mobitz I (= Wenckebach: progressive Verlängerung des PR-Intervalls bis zur Blockierung, Verkürzung des PR-Intervalls im Anschluss an den Block), AV-Block II. Grades Typ Mobitz II (eine oder mehrere nicht übergeleitete P-Wellen mit konstantem PR-Intervall vor und nach der Blockierung), 2:1- und höhergradige AV-Blockierung sowie AV-Block III. Grades. Ein AV-Block I. Grades geht per se nicht mit einer Bradykardie einher, kann jedoch trotzdem Ausdruck einer bedeutsamen Erregungsleitungsstörung sein, wenn er mit einem bifaszikulären Block kombiniert ist (s. unten). Mehr als bei der Sinusknoten-Erkrankung sind bei AV-Blockierungen II. und III. Grades prognostische Gesichtspunkte bei der Indikationsstellung zur permanenten Schrittmacher-Therapie zu berücksichtigen.

Klare Indikation:

• Erworbener AV-Block III. Grades.

• Kongenitaler AV-Block III. Grades auch ohne Symptomatik bei gleichzeitigem Herzfehler oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, Ersatzrhythmus mit breitem QRS-Komplex, verlängerter QT-Zeit oder instabilem Ersatzrhythmus.

• Symptomatischer AV-Block II. Grades.

• AV-Block II. Grades Typ Mobitz II, 2:1 oder höhergradig mit breitem QRSKomplex oder elektrophysiologischem Nachweis einer intra- oder infrahisären Lokalisation auch bei asymptomatischen Patienten.

Relative Indikation:

• Erworbener AV-Block II. Grades, 2:1 oder höhergradig mit schmalem QRS-Komplex oder elektrophysiologischem Nachweis eines intranodalen Blocks bei asymptomatischen Patienten.

• Asymptomatischer kongenitaler AV-Block III. Grades mit instabilem Ersatzrhythmus oder häufigen ventrikulären Extrasystolen.

Keine Indikation:

• Asymptomatische Patienten mit AV-Block II. Grades Typ I und 2:1, insbesondere wenn die Blockierungen im Zusammenhang mit Vagotonie (z. B. im Schlaf) auftreten.

Systemwahl: Bei permanentem AV-Block II. oder III. Grades ist der konventionelle DDD-Schrittmacher optimal, bei intermittierendem AV-Block ein System mit AV-Hysterese. Ein VVI-Schrittmacher kann zum Synkopenschutz bei sehr seltenen intermittierenden AV-Blockierungen ausreichend sein.

Intraventrikuläre Leitungsstörungen

Asymptomatische Patienten mit bifaszikulärem Block (komplettem LSB, RSB + LAH, RSB + LPH) bedürfen keiner prophylaktischen Schrittmacher-Implantation, da die Progredienz zu totalem AV-Block extrem selten ist. Ein gleichzeitiger ausgeprägter AV-Block I. Grades kann Hinweis auf einen trifaszikulären Block und evtl. Anlass für eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) sein. Beim Nachweis eines HV-Intervalls (intra-/infra-His'sche Leitungszeit) von >100 ms wird dann in der Regel die prophylaktische Schrittmacher-Indikation gestellt. Patienten mit bi-

faszikulärem Block und Synkopen sollten zur elektrokardiographischen Basisdiagnostik immer auch eine EPU mit programmierter Kammerstimulation erhalten, da nicht selten Kammertachykardien, insbesondere durch Bundle-Branch-Reentry, als Hauptbefund und Ursache für die Symptomatik gefunden werden.

Klare Indikation:

• Patienten mit bifaszikulärem Block und dokumentiertem intermittierendem totalem AV-Block, AV-Block II. Grades Typ Mobitz II, 2:1 oder höhergradig (unabhängig von Symptomen).

Relative Indikation:

• Bifaszikulärer Block mit Synkopen nach Ausschluss anderer Ursachen.

• Asymptomatische Patienten mit bifaszikulärem Block und einem HV-Intervall >100 ms oder dem Nachweis höhergradiger infra- His'scher Blockierungen bei Vorhofstimulation.

Keine Indikation:

• Bifaszikulärer Block mit oder ohne AV-Block I. Grades ohne Symptome

Systemwahl: In der Regel wird ein 2-Kammer-Schrittmachersystem implantiert, bei prophylaktischer Indikation oder sehr seltenen Episoden von intermittierendem AV-Block kann die initiale Programmierung jedoch der VVI-Modus, evtl. mit Hysterese, sein. Bei Progredienz der Überleitungsstörung kann dann jederzeit der DDD-Modus einprogrammiert werden.

Fortsetzung von S. 19

pie und Rhythmisierung angestrebt werden sollte.

• Eine allgemeingültige Aussage zur Therapie von persistierendem Vorhofflimmern ergibt nach unserer Ansicht aus der hier vorgestellten Studie nicht, da es sich sicherlich um ein vorselektioniertes Patientengut handelt: lediglich 10 % der gescreenten Patienten wurden letztendlich randomisiert. Eine genaue Aussage, welche Patienten in der Screening-Phase ausgeschlossen wurden findet sich nicht; möglicherweise wurden Patienten mit erhöhtem Proarrhythmierisiko unter Sotalol (Beispiel Frauen: lediglich 1 % des Kollektivs) bereits in dieser Phase ausgeschlossen.

Eine weitere Limitation der Studie ist sicherlich auch das starre Dosis-Regime, besonders in der Sotalol - Gruppe, betrachtet man das mittlere Körpergewicht der Patienten von ca.100 kg.

• Eine Aussage zur Sicherheit einer antiarrhythmischen Therapie mit den hier geprüften Substanzen ist aus unserer Sicht auf Grund der statistischen Kalkulation und den bereits zuvor dargestellten Problemen nicht zulässig

J. Schiebeling-Römer und J. Stockinger

Literatur:

(1) WYSE DG and the AFFIRM-Investigators. N Engl J Med 2002; 347:1825-33.

(2) Singh BM et al. [SAFE-T]); Am J Cardiol 2002; 92:468-72.

(3) SINGH BM et al. (SAFE-Trial); N Engl J Med 2005; 352:1861-72.

Plaque Instabilität als Vorläufer einer akuten Koronarthrombose

Rittersma et al. A Pathological Thrombectomy Study in Primary Percutaneous Coronary Intervention. Circulation 2005, 11:1160-1165

Ein akuter Myokardinfarkt entsteht durch Thrombusbildung auf dem Boden einer instabilen oder erodierenden Plaque. Die Verlegung des Koronargefäßes führt zum Sistieren des Blutflusses, kritischer Hypoxämie und bei ausbleibender Reperfusion zum Untergang von Herzmuskelzellen. Das klinische Korrelat ist der akut einsetzende retrosternale Schmerz, typischerweise mit Ausstrahlung in den linken Arm.

Dass die vermeintlich akute Thrombusbildung in einem Infarktgefäß häufig einen Vorlauf von mehreren Tagen oder sogar Wochen hat, zeigt eine elegante Studie aus den Niederlanden (Rittersma et al. 2005). Über 200 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit seit weniger als 6 Stunden bestehenden Brustschmerzen zur Koronarangiographie kamen, wurde mittels eines speziellen Kathetersystems Thrombusmaterial aus dem Infarktgefäß entnommen und histologisch untersucht. Frische Thromben (< 1 Tag alt, Abb. 1) ließen sich, wie zu erwarten, bei fast allen Patienten nachweisen. Interessanterweise fand sich bei über 50 % der Patienten auch älteres Thrombusmaterial, gekennzeichnet durch lytische (1-5 Tage, Abb. 2) und organisierte (> 5 Tage, Abb. 3) Anteile.

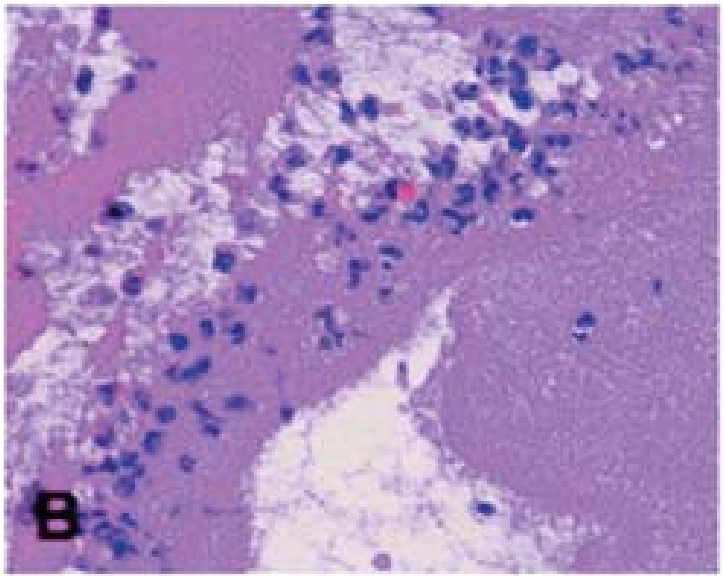


Abb. 1: Frischer Thrombus (< 1 Tag) mit intakten Granulozyten, Erythrozyten und Plättchen (Hämatoxylin und Eosinfärbung, x400).

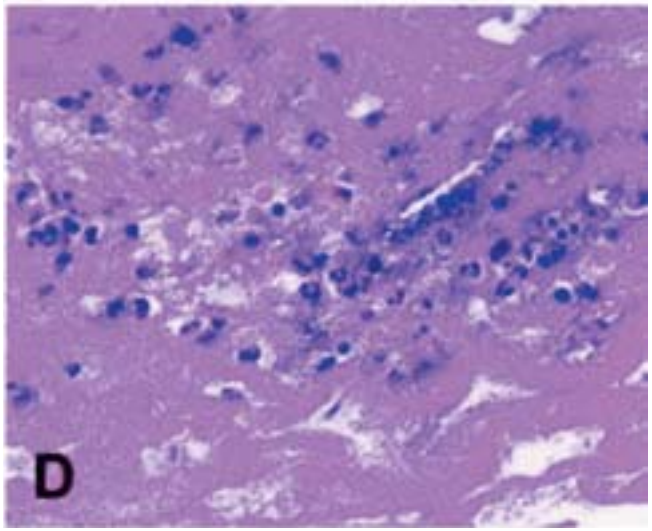


Abb. 2: Lytischer Thrombus (1-5 Tage) mit vergößerten Zellkernen und fragmentierten Kernen (Hämatoxylin und Eosinfärbung, x400).

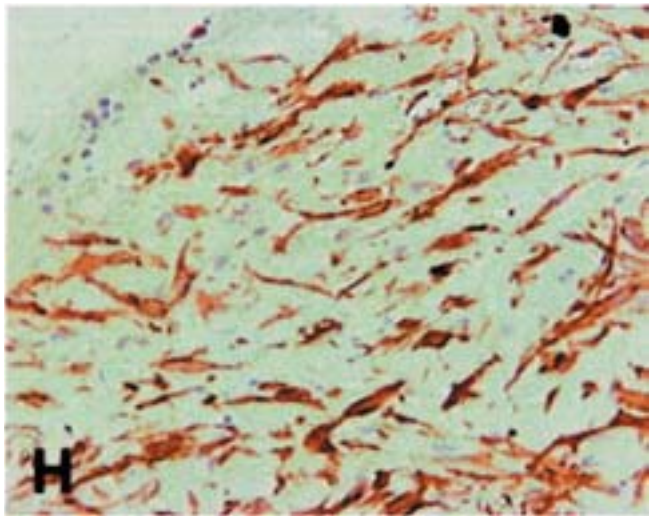


Abb. 3: Organisierter Thrombus (> 5 Tage), gekennzeichnet durch spindelförmige Zellen, die immunohistochemisch (anti-alpha Actinantikörper) als glatte Muskelzellen identifiziert werden können (x200).

Die Autoren folgern, dass bei einem Großteil der „akuten" Koronarthrombosen über Tage, wenn nicht Wochen vor dem akuten Schmerzereignis thrombotische (und lytische) Prozesse stattgefunden haben, die klinisch keine oder nur geringe Symptome provozierten.

Inwieweit diese Vorgänge messbare Spuren hinterlassen und somit - z. B. über eine frühzeitige Troponinbestimmung - im Entstehen begriffene Myokardinfarkte diagnostizierbar sind müssen weitere Studien zeigen.

J. Minners

Der EURO - PCR Paris 2005

Auch dieses Jahr im Mai fand in Paris der PCR (**P**ARIS **C**ourse on **R**evascularization) wieder mit Beteiligung mehrerer Abteilungen des Herz-Zentrums Bad Krozingen statt. Die Abteilung Interventionelle Kardiologie war bereits zum zweiten Mal von einer internationalen Jury für die Satelliten-Live-Übertragung aus gleich zwei Herzkatheterlabors ausgewählt worden. Mit der wiederholten Einladung zum Live-Zentrum steht das Herz-Zentrum in einer Reihe mit den führenden Herzkatheterzentren der Welt. Erstmals wurde in diesem Jahr außerdem aus dem elektrophysiologischen Labor live übertragen.

Übertragung aus dem Herzkatheterlabor

In zwei Herzkatheterlabors wurden Kamera- und Beleuchtungstechnik aufgebaut. In einem separaten Raum wurde die gesamte aufwändige Übertragungstechnik und das Regiepult installiert. Am Mittwochnachmittag, den 25. Mai um 14.50 Uhr war es dann endlich soweit:

Unter den Augen der Kameras und von über 4000 internationalen Kardiologen im großen Saal 1 des Kongresspalais in Paris wurden zwei technisch anspruchsvolle Katheterbehandlungen an Koronarpatienten mit kritischen Bifurkationsstenosen erfolgreich durchgeführt. Vertreter des Herz-Zentrums vor Ort in Paris war Dr. H.-P. Bestehorn, der die Zuhörer in die Kasuistiken einführte und die Übertragungssequenzen aus den Katheterlabors koordinierte. So wurden die jeweils wichtigen Schritte auf der riesigen Grossbildleinwand sichtbar und konnten im Panel „online“ diskutiert werden. Mit einer Stunde Gesamtübertragungsdauer war die Satellitenübertragung für die zwei ausgesuchten Fälle sicherlich knapp bemessen. Doch konnte aus beiden Laboren bereits vor Ablauf der Sendezeit ein hervorragendes Endergebnis der Interventionen präsentiert werden.

Die Kasuistiken (1)

Im „HK 1“ behandelte der ärztliche Direktor Prof. Dr. Franz-Josef Neumann mit seinem Assistenten Dr. Miroslav Ferenc eine 76-jährige bypassoperierte Patientin.

Bei ihr ging es um die Behandlung von gleich zwei Bifurkationsstenosen, eine davon mit Beteiligung des linken Hauptstamms. Bei Bifurkationsstenosen wurde auch mit den neueren Drug-Eluting-Stents deutlich, dass das Belassen einer triangulären Lücke im stumpfen Winkel der Bifurkation zwischen zwei aneinandergrenzenden Stents ein Prädiktor für häufige Restenosierungsprozesse ist. Deswegen kam bei dieser Patientin das modifizierte „T-Stenting“ zur Anwendung, eine Technik, die bei der Seitast-Stentimplantation eine solche Lücke vermeidet.

Zunächst aber die Vorgeschichte dieser ersten Patientin

Mai 2001: Venengraft zum Ramus intermedius und zum ersten Posterolateralast des Ramus Circumflexus bei hochgradiger Hauptstamm-naher Circumflex / Intermedius Ursprungsstenose.

Mai 2005: Erneute Angina pectoris im Alltag und Ischämienachweis auf der 75 Watt Stufe.

Risikofaktoren: Hypertonie, Hyperlipidämie.

LV-Funktion: Nicht beeinträchtigt (Echo, Lävokardiogramm).

Koronarangiographie: Der Venenjump-Graft erreicht den Intermediuast, die Brücke auf großen Posteralteralast ist verschlossen (Abb. 1-4).

Damit ist das Circumflexgebiet wieder ein grosses Ischämiegebiet. Zusätzlich zeigt der erste Diagonalast des Ramus Interventrikularis anterior eine hochgradige Abgangsstenose. Der Ramus Interventrikularis anterior selbst zeigt mäßige, noch nicht hochgradige Einengungen.

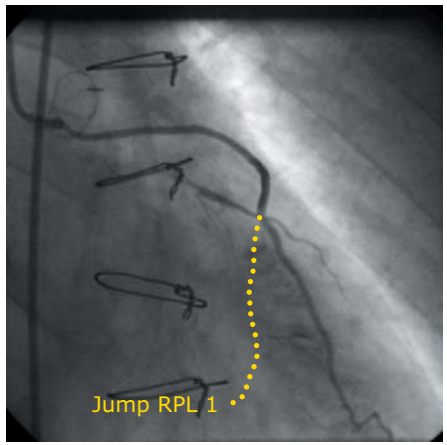


Abb. 3

Interventionsstrategie Kasuistik 1:

Erstens Doppeldraht-Technik und Versorgung des großen Circumflex-Ischämiegebietes, d. h. Implantation eines Drug Eluting Cypher Stents. (Schema-Abb. 5) in den linken Hauptstamm in Richtung Circumflexarterie. Nachfolgend Draht-Wechsel für den Ramus Interventrikularis anterior, zusätzliches „Wiring“ des Ramus Diagonalis 1 (jetzt also dreifach-Drahttechnik) und zunächst Stent-Implantation des Ramus Diagonalis in der modifizierten T-Stenting-Technik. Dabei wurde der Diagonalis Stent soweit in das Ostium zurückgezogen (Ballon im Ramus interventrikularis anterior zum „Gegenhalten“), dass die Lücke vermieden wurde. Auch die nachfolgende Stentimplantation im Ramus Interventrikularis anterior erfolgte in gleicher Weise so, dass zum Stentanteil im linken Hauptstamm auch im stumpfen Winkel keine Lücke entstand. Beide T-Stent-Pro-

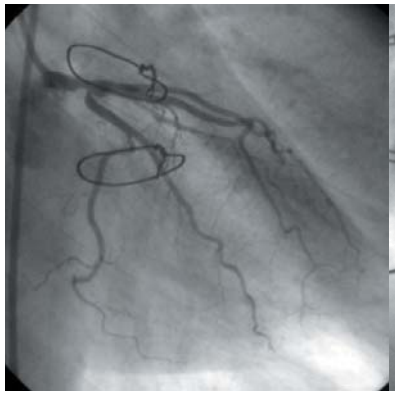


Abb. 1

Abb. 2

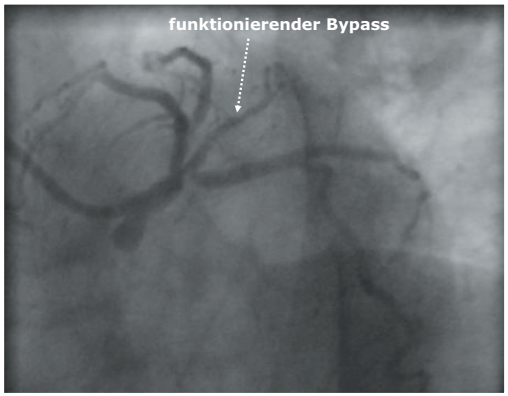


Abb. 4

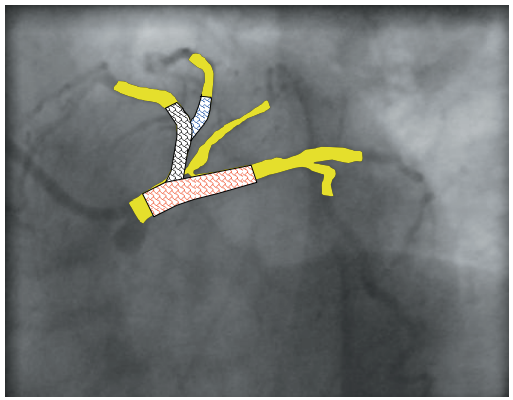


Abb. 5

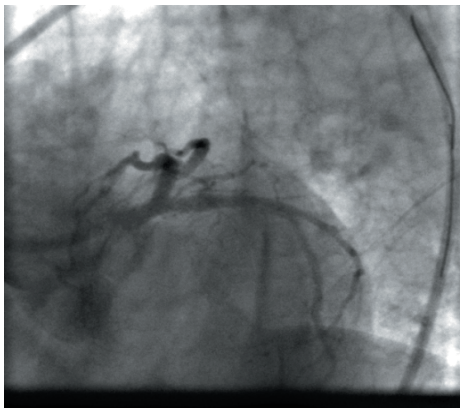


Abb. 6

zeduren wurden mit dem „Re-Wiring“ (Austausch der durch Stent gefangenen Führungsdrähte) mit der Doppelballontechnik („Kissing Balloon“) abgeschlossen. Das Endergebnis der ersten Kasuistik zeigt die Abb. 6.

Die Kasuistiken (2)

Der aus dem HK 5 übertragene zweite Fall lag in den Händen des Abteilungschefarztes des Herzkatheterlabors, Dr. Heinz Joachim Büttner und seines Assistenten Oberarzt Dr. Michael Gick. Hier ging es um die Behandlung einer durch ein Gefäßaneurysma komplizierten Bifurkationsstenose eines Ramus Interventrikularis anterior mit einem größeren Diagonalast. Dies unter Verwendung eines konischen, mit Everolimus beschichteteten selbstexpandierenden Nitinol-Stents (Abb. 7), der sozusagen die Bifurkation mit dem in der Gabel weiter werdenden Gefäßabschnitt nachmodelliert und in die Verzweigung soweit hereinragt, dass die nachfolgenden Abschnitte auch überdeckend mitgestentet werden können (DEVAX-System). Dieser neue Drug Eluting Stent wird derzeit im Rahmen der multizentrischen AXXESS-Studie in Bifurkationsstenosen bei 125 Patienten evaluiert. Hier nun die Vorgeschichte unsere zweiten Patienten:

Patient 2

- Nicht ST-Hebungsinfarkt
- typische Angina pectoris, 50-60 % Stenose des Ramus
  - Interventrikularis anterior, aber negativer Stress-Test.
  - Keine Intervention, Ergänzung der medikamentösen Therapie mit CSE-Hemmern; darunter Myalgien mit konsekutivem Absetzen des CSE-Hemmers.
- **Mai / 2005:**
  Stärkere Angina pectoris und jetzt positiver Stress Test
  - mit Angina bei 100 Watt.
- **Risikofaktoren:**
  Hypertonie, Hyperlipidämie, Übergewicht.
- **Linker Ventrikel:**
  Normale LV-Funktion.
- **Koronarangiographie:**
  Siehe Bilder 8, 9.

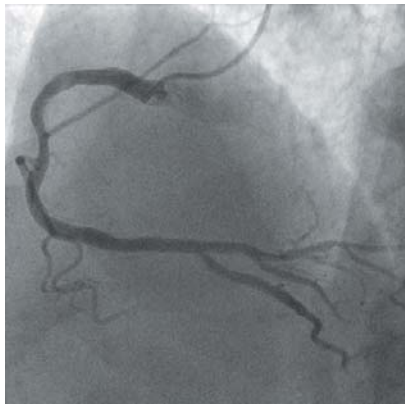


Abb. 8

Interventionsstrategie Kasuistik 2:

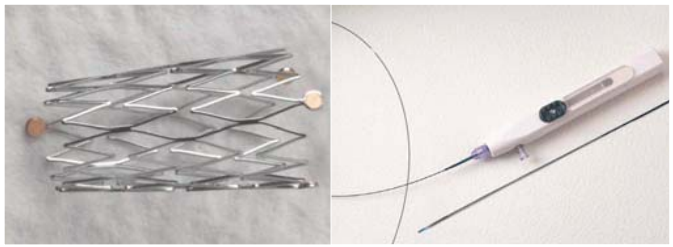


Abb. 7

In erster Linie wird es darum gehen, den Ramus Interventrikularis anterior in der Aufzweigung mit dem DEVAX-System zu stenten und danach auch den Diagonalast zu versorgen. Auch wegen des Aneurysmas sollte der (nach der Bifurkation nicht hochgradig stenosierte) Ramus Interventrikularis anterior, wenn möglich, nicht auch noch überstentet werden. Das DEVAX-System ließ sich gut positionieren. Durch Zurückziehen des Hüllschlaues entfaltete sich der Stent - wie gewünscht - tief in der Bifurkation. Er wurde in distal geöffnetem Zustand in die Verzweigung „hineingedrückt“. Anschliessed gelang die überlappende Stentimplantation des Ramus Diagonalis. Die Abbildung 10 zeigt das Endergebnis dieser Behandlung.

On Stage in Paris

Die Übertragung aus unseren Digital-Labors kam in gestochen scharfen Bildern in Paris auf die Grossbildleinwand. Eine intelligent-erfahrene Kameraführung ließ die Kongressteilnehmer dicht am Laborgeschehen mit dabei sein. Das Panel diskutierte die Vorgehensweise parallel zu den Katheterlaboraktivitäten und stellte seine Fragen auch direkt an die Interventionalisten, die so während Ihrer

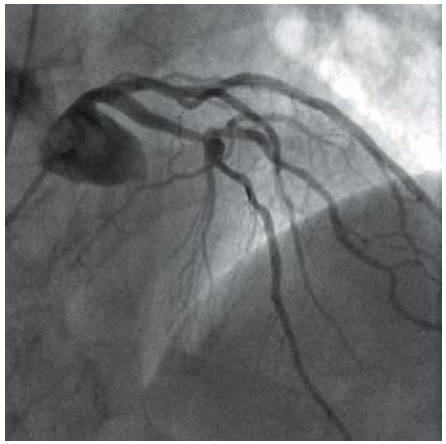


Abb. 9

Arbeit auch direkt in Paris mit dabei waren. Beide Kasuistiken konnten trotz der primär kniffligen Aufgabe innerhalb der Übertragungszeit mit sehr gutem Erfolg beendet werden. Der große Beifall bei Übertragungsschluss aus dem Saal 1 des Kongress-Zentrums in Paris erreichte via Satellit nicht nur die erfolgreichen Teams aus beiden Katheterlaboren sondern auch unsere beiden Patienten.

Übertragung aus der Elektrophysiologie

Zum ersten Mal fand 2005 im Rahmen des EURO-PCR in Paris auch ein Rhythmus-Symposium mit Live-Übertragungen aus Bad Krozingen und Toulouse statt. Thema war das Vorhofflattern in all seinen Variationen. Am 26. Mai wurde in Bad Krozingen ein typisches, isthmusgängiges Vorhofflattern behandelt und die Prozedur wurde nach Paris übertragen. Das elektrophysiologische Labor des Herz-Zentrums war am Tag zuvor mit der gesamten Fernsehtechnik und vielen, vielen zusätzlichen Kabeln für die Satellitenübertragung versehen worden. Das EPU Team bestand aus Frau B. Lang, Frau K. Fröhlin, Herrn Dr. Kalusche (Abteilungschefarzt der Rhythmologie), Oberarzt Dr. T. Arentz und Dr. R. Weber.

Kasuistik und Strategie

Der Patient war 44 Jahre alt und hatte ein seit Wochen anhaltendes typisches Vorhofflattern, verbunden mit Palpitationen und Belastungsdyspnoe. Verkabelt mit verschiedenen Mikrophonen und Kopfhörern konnten die Interventionalisten (Dr. Kalusche und Dr. Arentz) vor Beginn der Übertragung beim Legen der elektrophysiologischen Katheter die Vorträge in Paris über die Anatomie und die Elektrophysiologie des typischen Vorhofflatterns mitverfolgen. Dann war die Elektrophysiologie im HK 2 aus Bad Krozingen auch schon „auf Sendung“ (Abb. 11). Nach Vorstellung des Teams und der Patientengeschichte mit dem neuen elektroanatomischen Mapping-System NAVX von St. Jude Medical (siehe auch Herz-Zentrum aktuell 4/05, S. 24) zuerst die Anatomie des rechten Vorhofs und dann die im Gegenuhrzeigersinn laufende Erregungswelle des typischen Vorhofflatterns dargestellt werden. Es wurde dann eine lineare Ablation im Isthmus von der Trikuspidalklappe bis zur Vena Cava inferior über ca. 2 cm durchgeführt.

Die räumliche Orientierung erfolgte hierbei nur über das Mappingsystem ohne Durchleuchtung. Zur großen Erfahrung des Ablationsteams kam auch noch das Glück der Tüchtigen hinzu: Schon nach 5 Minuten Ablationszeit terminierte das Flattern. Anschließend konnte dann bei Stimulation des unteren rechten Vorhofs die Aktivierung im Isthmus mit dem Mappingsystem überprüft und eine kompletter Leitungsblock nachgewiesen werden – das therapeutische wirksame Substrat. Mit dieser schnellen, erfolgreichen Ablationsbehandlung war noch während der Sendezeit genügend Raum, um mit dem Panel in Paris die Vor- und Nachteile der verschiedenen Mappingsysteme zu diskutieren, wobei der Vorteil des Bad Krozinger Systems vor allem darin liegt, dass Katheter von verschiedenen Herstellern verwendet werden können.

Abb. 10

Die Krozinger Operateure in Paris

Noch an den Nachmittagen jeweils nach Übertragungen flogen die Interventionslisten Dr. T. Arentz und Prof. Dr. Neumann nicht nur zu ihren Vorträgen nach Paris, sondern auch, um bei Live Übertragungen aus anderen Zentren im Panel zu kommentieren (Abb. 12) und zu diskutieren. Hier wurde für uns alle deutlich, wie sehr unsere auch technisch perfekten Bad Krozinger Live-Übertragungen die Kongressteilnehmer beeindruckt hatte.

Abb. 11

Kongresssplitter

In die Übertragungspausen eingebettet waren Vorträge über neue Studienergebnisse, aber auch Übersichten über aktuelle Problemzonen in der interventionellen Kardiologie.

Abb. 12

Die **Mortalitätsreduktion durch Primär-PCI und Lyse bei STEMI-Patienten** in Abhängigkeit vom Zeitintervall Symptombeginn-Behandlungsbeginn zeigt in einer Gesamtschau aller bisher verfügbaren Vergleichsstudien trotz der im Mittel 57 Minuten später zur Anwendung kommenden PCI in allen Zeitintervallen (0-1h; 1-2h; 2-3h; 3-6h; 6-12h) einen Vorteil zugunsten der primär PCI. Ein besonders großer Vorteil bestand für die PCI innerhalb der ersten 35 Minuten mit einer Risikoreduktion von 76 % sowie im Zeitraum von 3-6 Stunden nach Symptombeginn. In keinem der untersuchten Zeitintervalle war die Lyse der Primär-PCI überlegen.

In 2 Studien (REMEDIA, EXPORT) bei STEMI Patienten wurden randomisiert **Thrombusaspirations-Systeme** eingesetzt, die - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Filterstudien (siehe PROMISE-Studie Herz-Zentrum aktuell 3/05 S. 10; zur Publikation akzeptiert in Circulation) - bezüglich des Hauptzielparameters Infarktgröße keinen Benefit erzielen konnte, während einige Surrogatparameter (z. B. ST-Segment-resolution, Blush-Grad, NMR-Enhancement) in der Aspirationsgruppe signifikant gebessert wurden.

Kontrovers wird derzeit diskutiert, **wie viel „Late lumen loss" für medikamentös beschichtete Stents zu tolerieren ist.** Zeigte doch der ABT-578-DRIVER Stent in der Endeavor II Studie bezüglich der Revaskularisationsrate mit 4,6 % zwar ein gutes klinische Ergebnis, während die quantitative Koronarangiographie mit einem Late Lumen Loss von 0,62 mm aber gar nicht mehr soweit von den Lumenverlusten der besten „bare metal stents" entfernt war. Immerhin betrugen die späten Lumenverluste bei TAXUS IV nur 0,39mm und bei SIRIUS sogar nur 0,17mm. In der Übersicht wurde betont, dass der bessere Surrogat-Endpunkt wohl die %-Diameterstenose im Follow Up ist. In Hinblick auf die klinische TLR Rate scheint die akzeptable Grenze für den Late Lumen Loss bei etwa 0,6mm zu liegen, danach steigt die Wahrscheinlichkeit für erneut notwendige Revaskularisationen stark in Richtung „Bare-Metal-Bereich" von 15 % - 20 % an.

H.-P. Bestehorn und T. Arentz

Effektive Behandlung von Restenosen in konventionellen Stents durch Implantation von antiproliferativ beschichteten Stents

Neumann et al; Circulation 2005; 111: 2107-2111

Im April dieses Jahres erschien in Circulation die Publikation der Ergebnisse einer von Bad Krozingen aus geführten prospektiven Multicenterstudie, die sich mit dem Thema Restenose im Stent befasste. Es ist bekannt, dass das Hauptproblem der interventionellen Kardiologie die Restenose am Interventionsort ist, die auch mit dem Einsatz von unbeschichteten Stents in Abhängigkeit von der Komplexizität des Problems und zusätzlicher Risikofaktoren der Patienten 15 - 50 % betragen kann. Wenn einmal eine Restenose innerhalb eines Stents aufgetreten ist, so ist diese bisher mit nur zweifelhaftem Langzeiterfolg erneut angehbar gewesen. In der Suche nach alternativen Behandlungsmethoden für die Intrastentrestenose wurden die neuen Drug-Eluting-Stents wegen ihrer hervorragenden Ergebnisse bei den Erstinterventionen sehr interessant. Deswegen untersuchte die im Folgenden berichtete Multicenterstudie den nicht randomisierten Einsatz des Sirolimus beschichteten Cypher Stents (Cordis; Johnson & Johnson) in der Behandlung von Patienten mit Intrastentrestenosen in nativen Koronararterien (TROPICAL).

METHODEN

Studiendesign und Patientenauswahl

Patienten konnten in Studien eingeschlossen werden, wenn eine erneute Katheterintervention wegen einer ≥ 60 % Intrastentrestenose (native Koronararterie) ≥ 4 Wochen nach der initialen Prozedur erforderlich war. Das Gefäßkaliber sollte zwischen 2,5 und 3 mm, die Läsionslänge nicht über 45 mm betragen. Wichtige Ausschlusskriterien waren ein totaler Verschluss sowie auch eine vorangegangene Brachytherapie und die Lokalisation im linken Hauptstamm.

Koronarintervention, Studienprotokoll und Data Management

Alle Läsionen wurden vordilatiert und nachfolgend mit ein oder zwei Sirolimus beschichteten Stents abgedeckt. Fokale Restenosen wurden mit einer umschriebenen Stentimplantation versorgt, es sei denn sie wären früher als nach vier Monaten aufgetreten. In letzterem Fall wurde das gesamte gestentete Segment mit Sirolimus Stent überdeckt. Im Falle von zwei benötigten Stents war eine Überlappung von mindestens 3 mm vorgesehen. Die antithrombozytäre Nachbehandlung bestand in 100 mg

Aspirin (Dauertherapie) und Clopidogrel 75 mg/die für mindestens drei Monate (im Herz-Zentrum Bad Krozingen sechs Monate). Nach sechs Monaten erfolgte eine Kontrollangiographie. Weitere klinische Daten/Ereignisse wurden telefonisch nach 30 und nach 270 Tagen abgefragt.

Quantitative Koronarangiographie

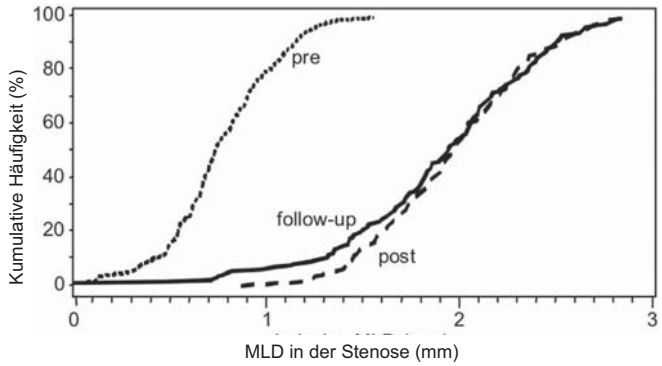
Die quantitative Auswertung der Filme erfolgte in zwei orthogonal zueinander stehenden Projektionen mit Hilfe des auch im Herz-Zentrum verwendeten Medis CMS-Systems. Die angiographischen Zielparameter waren der minimale Lumendiameter (MLD) innerhalb des Stents und in den jeweiligen 5 mm vor und hinter dem Stent („in–lesion–MLD"). Weitere Parameter betrafen die %-Diameterstenose und die binäre angiographische Restenoserate (50 %-Kriterium) zum Zeitpunkt des 6-Monats Follow-up. Aus den erhobenen Daten konnte zusätzlich der „late loss" (LL) und der „net gain" errechnet werden.

Studienendpunkt

Der primäre Endpunkt war der in-lesion-LL zum Zeitpunkt der 6-Monats Kontroll Angiographie.
Der wichtigste präspezifizierte sekundäre angiographische Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer in-lesion Prozent-Diameterstenose von ≥ 50 %. Als klinischer Endpunkt diente der Anteil von Patienten mit target vessel revascularization (TVR).

Ergebnisse

Vom 27. Dezember 2002 bis 14. Juli 2003 wurden in 11 Europäischen Zentren 162 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei jedem Patienten konnte der Sirolimus Stent erfolgreich implantiert werden. Bei 95,7 % der Patienten (155 Patienten) konnte nach sechs Monaten eine Kontrollangiographie durchgeführt werden. Gründe für die fehlende Angiographie zum 6-Monatszeitpunkt waren der Tod eines Patienten (s. u.), die Verweigerung der Angiographie bei zwei Patienten und der Verlust von vier Patienten aus dem Follow-up. Die Tab. 1 zeigt die klinischen Baseline-Daten der 162 Patienten; die angiographischen Baseline-Daten



Neumann, F.-J. et al. Circulation 2005;111:2107-2111

Abb. 1: Minimaler Lumendiameter (MLD), kumulative Verteilungskurven

Tab. 1: Demographische und klinische Ausgangsdaten

Alter (Jahre)	62.9±11,1
Männer, n (%)	111 (68,5)
aktive Raucher, n (%)	23 (14,2)
Hypercholesterinämie, n (%)	138 (85,2)
Hypertonie, n (%)	123 (75,9)
Diabetes mellitus, n (%)	48 (29,6)
Niereninsuffizienz, n (%)	1 (0,6)
Nach Bypassoperation, n (%)	10 6,2)
Nach Herzinfarkt, n (%)	79 (48,8)
Periphere Verschlusskrankheit, n (%)	24 (14,8)

Tab. 2: Angiographische und prozedurale Charakteristika

Stenoselokalisation,n (%)	
- RIA	92 (56,8)
- Ramus circumflexus	33 (20,4)
- Arteria coronaria dextra	34 (21,0)
- linker Hauptstamm	1 (0,6)
Diffuses Restenosemuster*, n (%)	118 (72,8)
Exzentrische Stenose, n (%)	77 (47,5)
Geringere bis schwere Kalzifizierung, n (%)	15 (9,3)
Gefäßgröße, mm	2,56±0,39
Vor Intervention	
- minimaler Lumendurchmesser, mm	0,76±0,29
- Stenosediameter, %	70,3±10,2
- Länge der Läsion, mm	15,8±7,7
Prozedurale Variablen	
- mit Stent behandelte Patienten, n (%)	162 (100)
- eingesetzte Stents, n (%)	
1	103 (63,6)
2	48 (29,6)
3	11 (6,8)
- Länge des Stents, mm	18,9±4,9
- GP IIb/IIIa-Antagonisten periinterventionell, n (%)	7 (4,3)
Nach Intervention	
- minimaler Lumendurchmesser, mm	1,96±0,40
- Stenosediameter, %	23,6±10,7

**Mehran-Klassifikation*

Tab. 3: Daten der quantitativen Angiographie bei der angiographischen 6-Monats-Kontrolle

Late loss, mm	0 ,08±0,49
Binäre Restenoserate	9,7 (15)
Totalverschluss, n (%)	1,3 (2)
Minimaler Lumendurchmesser, mm	1,89±0,54
Stenosediameter, %	27,5±17,14
Netto-Lumengewinn	1,12±0,53

und die prozeduralen Charakteristika sind der Tab. 2 zu entnehmen. Anhand der kumulativen Verteilung der minimalen Lumendiameter zum 6-Monats Follow-up Zeitpunkt (Abb. 1; Tab. 3) kann man deutlich erkennen, dass der LL bei allen Patienten minimal war (0,08 ± 0,49 mm). Damit korrespondierend fand sich eine sehr niedrige binäre in-lesion Restenoserate von 9,7 % (15 von 155 Patienten), wobei nur 12 von 162 Patienten (7,4 %) nach neun Monaten eine TLR benötigten. Auffällig war, dass der LL in Patienten mit Diabetes nicht größer war als bei den Patienten ohne Diabetes (-0,01 ± 3,9 mm bei Diabetikern versus 0,12 ± 0,53 mm bei Nichtdiabetikern; P=0,17). Es gab lediglich ein Trend zu höheren in-lesion LL-Werten in Anhängigkeit von der Läsionslänge (P = 0,09): der in-lesion LL war -0,04 ± 0,25 mm für Läsionen <10,8 mm Länge, 0,08 + 0,58 mm für Läsionen zwischen 10,8 und 18 mm

Länge und 0,17 ± 0,55 mm für noch längere Läsionen. Auch in einer multivariaten Analyse war die Länge der Stenose kein signifikanter Prädiktor für eine höhere Restenoserate.

Sicherheit der Sirolimus Eluting Stents

Während der 9-monatigen Follow-up Periode verstarben zwei Patienten (1,2 %). Ein Patient starb infolge eines Pumpversagens am 127. Tag nach Non-Q-wave-Infarkt infolge einer möglichen Stentthrombose; der andere Patient starb am Tag 197 nach einer aortokoronaren Bypassoperation wegen Restenosierung bei zusätzlicher schwerer Mehrgefäßerkrankung. Darüber hinaus gab es zwei (1,2 %) Non-Q-wave-Infarkte: Einer am Tag 109 wegen Stentthrombose nach Absetzen von Aspirin und Clopidogrel und einer am Tag 0 wegen eines perinterventionellen Seitastverschlusses.

Tab. 4: Late Loss in verschiedenen Studien mit Anwendung von Brachytherapie (nur Patienten mit angiographischem Follow-up).

Studie	Strahlung	n	Late Loss, mm
Gamma-One*	Gamma	111	0,64±0,69
Gamma-WRIST	Gamma	59	
Washington-Center			0,22±0,84
Thoxax-Center			0,38±0,67
Beta-WRIST**	Beta	50	0,37±0,8
START	Beta	198	0,28±0,56
INHIBIT	Beta	166	0,41±0,69

* Leon MB et al, N Engl J Med 2001; 344:250-6
WRIST = Washington Radiation for In-Stent Restenosis Study. Waksman A et al; Circulation 2000; 101:2165-71 -
** Waksman A et al; Circulation 2000; 101:1895-8
START = Stents and Radiation Therapy Study. Popma JJ et al; Circulation 2002:106:1090-6
INHIBIT = Intimal Hyperplasia Inhibition With Beta In-Stent-Trial. Waksman R et al; Lancet 2002; 359:551-7

Diskussion

Die Restenose im Stent ist wegen der aggressiven Neointimabildung durch neuerliche Katheterinterventionen bisher nur sehr schwer und unbefriedigend zu behandeln. Auf Grund der vorliegenden Datenlage kann man davon ausgehen, dass mit der konventionellen Behandlung einer Intrastentrestenose ein Late lumen loss von >1 mm zu erwarten ist, während die Stentbehandlung mit unbeschichteten Stents in de Novo-Läsionen durchschnittlich mit einem LL von ungefähr 0,8 mm einhergeht. Auch wenn die adjuvante Brachytherapie bisher für Restenosen im Stent einige Erfolge zu verzeichnen hatte, so rangierte hier der LL doch immerhin in einem Bereich von 0,22 - 0,64 mm in Abhängigkeit von der Klinik, der Strahlenquelle und den unterschiedlichen Zentren (Tab. 4). In diesem Zusammenhang erscheinen die jetzt hier vorgestellten Ergebnisse der TROPICAL-Studie mit einem LL von 0,08 ± 0,49 mm sehr bemerkenswert.

Insgesamt resultierte aus den sehr niedrigen Lumenverlusten eine sehr niedrige Rate angiographisch und klinisch relevanter Restenosen. Entsprechend war der klinische 9-Monatsparameter TLR mit 7,4 % für das untersuchte Patientenkollektiv sehr niedrig. Die TROPICAL-Studie ist die erste größere Multicenterstudie, die über Erfahrungen mit der Verwendung von Sirolimus Eluting Stents in der Behandlung mit einer ersten Intrastentrestenose berichtet. Kleinere Vorgängerstudien hatten Late loss-Werte von 0,16 mm (n = 25, Sao Paolo Experience) und 0,26 mm der Zeit (Rotterdam Experience). Im RESEARCH Registry (Rotterdamer Cardiology Hospital) betrug der in-lesion LL 0,17 mm. ISAR-DESIRE (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Instent Restenosis) berichtete ein in-lesion LL von 0,45 mm bei 100 Patienten, die mit Sirolimus Stents wegen Intrastentrestenose behandelt wurden. Die in TROPICAL gefundenen Lumenverluste waren sämtlich kleiner als die hier berichteten. Ein wesentlicher Grund dafür dürfte gewesen sein, dass Patienten mit totalen Okklusionen in TROPICAL ausgeschlossen waren. Patienten mit Verschlüssen dürften wahrscheinlich über die aggressivste Neointimaformation verfügen und das höchste Risiko für wiederkehrende Restenosen aufweisen. In Übereinstimmung damit zeigte die Unteranalyse derjenigen RESEARCH Patienten, die keinen totalen Verschluss hatten, einen in-lesion LL von nur 0,11 mm. Dieses Ergebnis steht in der Nähe von TROPICAL. Ein weiterer Grund dürfte die behutsame Dilatationstechnik in TROPICAL sein, bei der sehr genau darauf geachtet wurde, dass die Vordehnung die Läsion proximal und distal nicht überschreitet – dies zur Vermeidung der „Edge Probleme“, die in der ISAR-DESIRE Studie substanziell zu den höheren Lumenverlusten beigetragen haben dürfte.

Limitationen

In TROPICAL gab es keinen Vergleich mit der Brachytherapie, die zum Zeitpunkt der Studienplanung den Standard in der Behandlung von Intrastentrestenosen darstellte. Damit ist die Frage, ob Brachytherapie oder die Platzierung eines Drug-Eluting Stents die beste Behandlungsoption für Restenosen im Stent darstellt, mit dieser Studie nicht beantwortet. Datenvergleiche mit früheren Studien sprechen aber sehr dafür, dass die Anwendung von Sirolimus Drug-Eluting Stents bessere Ergebnisse erzielt als irgendeine vorangegangene Brachytherapie-Studie.

Implikationen

Die Ergebnisse von TROPICAL zeigen, dass die Behandlung von Intrastentrestenosen mit dem Drug-Eluting Sirolimus Stent effizient und sicher ist. Keine vorherige Behandlungsmethode zur Beseitigung der Intrastentrestenose hat bisher eine niedrigere Rate von angiographischen oder klinisch relevanten Restenosen vorweisen können. Damit gibt die TROPICAL Studie die Grundlage die zukünftige Verwendung von Sirolimus Cypher Stents in der Behandlung von Patienten mit Intrastentrestenosen.

Oberarzt Dr. Görnandt in den Ruhestand verabschiedet

Nach über 30-jähriger Tätigkeit am Herz-Zentrum wurde bei einer Feier im „VIP-Raum“ des Herz-Zentrums Herr OA Görnandt verabschiedet, der zum Monatsende in den Ruhestand tritt.

Geboren wurde Lothar Görnandt in Braunschweig, wo er auch seine Schulzeit verbrachte. Hier studierte er zunächst fünf Semester Maschinenbau, bevor er sich 1963 für das Medizin-Studium an der Universität Freiburg einschrieb. Er promovierte bei Prof. Roskamm über das Thema „Die Ausdauerleistungsfähigkeit von Hochleistungssportlern bei akuter Hypoxie und während Akklimatisation in 2250 m Höhe“. Die Approbation erhielt er 1970 („sehr gut“), 1971 das Sportarzt-Diplom des Deutschen Sportärztebundes. Seit 1970 war er als wissenschaftlicher Angestellter am Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie in Dortmund, später am Physiologischen Institut in Freiburg tätig. Bereits seit Juli 1972, also noch 3 Monate vor Eröffnung des Herz-Zentrums Bad Krozingen war Dr. Görnandt am Haus angestellt und maßgeblich am Aufbau des Klinikbetriebes und der Ausbildung des Assistenz-Personals beteiligt. 1977 wurde er nach Komplettierung der Ausbildung am Kreiskrankenhaus Lörrach Facharzt für Innere Medizin, 1978 erhielt er das Teilgebiet „Kardiologie“. Herr Dr. Görnandt war lange Zeit im Einschwemmkatheter und in der Herzkatheter-Abteilung tätig, bevor er 1980 zur Echokardiographie wechselte. 1981 wurde er Oberarzt, 1992 Leiter des Echolabors.

Zusammen mit Herrn Dr. Bubenheimer und später als sein Nachfolger hat Herr Dr. Görnandt am Herz-Zentrum die echokardiographische Methode etabliert. Die Untersuchungszahlen stiegen seither kontinuierlich an auf zuletzt 18.700 pro Jahr, darunter 1400 transösophageale Echos und 1600 Belastungs-Echos. Herr Dr. Görnandt widmete sich mit besonderer Hingabe der Aus- und Weiterbildung innerhalb und außerhalb des Herzzentrums, er ist DEGUM-Seminarleiter und seit 2003 Mitglied des Weiterbildungs-Ausschusses der Bezirksärztekammer Südbaden und Prüfer in der Fachkunde „Echokardiographie“.

In herzlicher, familiärer Atmosphäre wurden diese und weitere Verdienste von Herrn Dr. Görnandt ausführlich gewürdigt. Die zahlreiche Teilnahme älterer und neuerer Weggefährten, unter ihnen auch der ehemalige Ärztliche Direktor Prof. Roskamm, zeugten von der außerordentlichen Beliebtheit von Herrn Dr. Görnandt, dessen persönlich gehaltener Rückblick mit starkem, sehr lang anhaltendem Applaus aufgenommen wurde. Zur Freude seines großen Schülerkreises in der Region hat Dr. Görnandt seine Teilnahme an der nächsten Echo-Fortbildung in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Freiburg am 24.09.05 hier im Herz-Zentrum zugesagt, und wir dürfen uns wohl darauf freuen, ihn auf weiteren Fortbildungs-Veranstaltungen erleben zu können.

Neueinstellungen

Im Juni wurde eine Stationssekretärin für Station III, eine Mitarbeiterin im Patientenbegleitdienst und eine Assistenzarzt in der Kardiologie neu eingestellt.

Metsu, Gabriël (1629-1667)
Das kranke Kind, um 1665
Rijksmuseum, Amsterdam