

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

im vorliegenden Heft setzen wir unsere Reihe von Beiträgen zu antiproliferativ beschichteten Stents fort mit der Zusammenfassung des Übersichtsreferats, das Herrn Dr. Büttner auf unserer letzten Fortbildung gehalten hat. Wie Sie dem Beitrag entnehmen werden, hat sich die Datenlage zu den antiproliferativ beschichteten Stents in jüngster Zeit enorm verdichtet. Der Vorteil der antiproliferativ beschichteten Stents gegenüber konventionellen Stents ist mittlerweile für ein großes Spektrum von Läsionscharakteristika sehr gut dokumentiert. Außerdem verfügen wir über eine zunehmende Zahl von Sicherheitsdaten im Langzeitverlauf.

Aufgrund der im Beitrag von Herrn Dr. Büttner vorgestellten Daten, haben wir uns am Herz-Zentrum Bad Krozingen entschlossen, bei koronaren Katheterbehandlungen generell antiproliferativ beschichtete Stents einzusetzen, sofern keine gewichtigen Gründe, wie zu erwartende Schwierigkeiten mit der antithrombozytären Zweifachtherapie oder geringer Nutzen bei kurzstreckigen Läsionen in großen Gefäßen, dagegen sprechen. Wir sind überzeugt, dass wir mit diesem Vorgehen unsere klinische Restenoserate, die zur Zeit knapp über 10 % liegt, noch weiter - erwartet wird auf unter 5 % - senken können.

Schöne Novembertage wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Fortbildung	4	<i>Indikationen für Drug Eluting Stents</i>
Frühbesprechung	13	<i>Zurück zur Stufendiagnostik beim akuten Koronarsyndrom?</i>
	24	<i>Neues aus der Schrittmachertherapie Algorithmen zur Vermeidung rechtsventrikulärer Stimulation</i>
Merkblatt	15	<i>Sozialmedizin</i>
Kunst in der Medizin - Medizin in der Kunst	31	<i>„How can I hurt you?“</i>
Bereiche und Abteilungen	32	<i>Neueinstellungen</i>

Indikationen für Drug Eluting Stents

Achim Büttner

Zusammenfassung des Vortrages bei der Samstagsfortbildung des Herz-Zentrums im Kurhaus Bad Krozingen am 08. Oktober 2005.

Die Restenosierung ist die wesentliche Limitierung der Interventionellen Kardiologie. Bedingt durch überschießende Neointimabildung tritt sie nach Implantation von koronaren Stents in 10 % bis 4 % auf. Seit ca. vier Jahren sind mit einem antiproliferativen Medikament beschichtete Stents erhältlich, die sehr effektiv die Restenoserate senken. Ein medikamentenbeschichteter Stent (Drug eluting Stent = DES) besteht aus mehreren Komponenten (Abb. 1): Einem Metallstent, auf den ein Polymer aufgebracht ist, das als Reservoir für ein antiproliferatives Medikament dient und dessen Freisetzungskinetik steuert. Die beste Datenlage haben wir für zwei Stents, die im Herz-Zentrum bislang auch ausschließlich im klinischen Alltag eingesetzt werden: Den mit Sirolimus beschichteten Cypher-Stent der Fa.Cordis und den mit Paclitaxel beschichteten Taxus-Stent der Fa. Boston Scientific. Sirolimus ist ein antiproliferativ und immunsuppressiv

wirksames Makrolidantibiotikum und Paclitaxel eine bereits in niedrigen Dosierungen zytotoxisch wirkende Substanz, die auch in der Onkologie eingesetzt wird. Die kleineren DES-Studien haben zumeist angiographische Endpunkte wie Restenoserate oder Late lumen loss, die entweder für den Stentbereich oder den sogenannten Segmentbereich analysiert werden (Abb. 2). Der Late lumen loss ist wohl der wichtigste Surrogatparameter für die antiproliferative Wirksamkeit der verschiedenen Medikamente. Für klinische Endpunkte wie die TLR oder die TVR, d.h. die Notwendigkeit einer erneuten Revascularisation der Zielläsion oder des Zielgefäßes sind größere Patientenzahlen erforderlich.

Nachdem die „First in man“-Studie RAVEL für den Sirolimusstent im Vergleich zum Metallstent bei 238 Patienten mit einfachen Koronar-

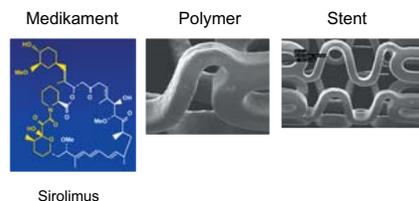


Abb. 1: Plattform des Cypher®-Stents

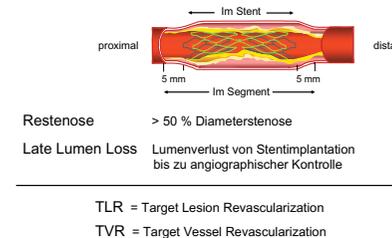


Abb. 2

läsionen eine hochsignifikante Senkung der Restenoserate von 27 % auf 0 % gezeigt hatte, zeichnete sich eine revolutionäre Entwicklung für die interventionelle Kardiologie ab. Es folgten dann FDA-Zulassungsstudien für den Sirolimus- und den Paclitaxel-Stent, bei denen jeweils mehr als 1000 Patienten zu DES- oder Metallstent randomisiert wurden (SIRIUS, TAXUS IV) und bei denen der klinische Endpunkt TLR erreicht wurde (Abb. 3). In Abb. 4 und Abb. 5 ist am Beispiel einer Unteranalyse der TAXUS IV-Studie dargestellt, dass für den DES der vom Metallstent bekannte Einfluss der Gefäßgröße oder Stenosenlänge auf die Restenoserate quasi aufgehoben ist. Neben der bereits guten Datenlage für den Paclitaxel- und Sirolimus-Stent liegt

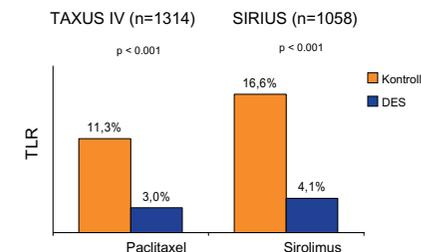


Abb. 3: Target Lesion Revascularization 9 Monate

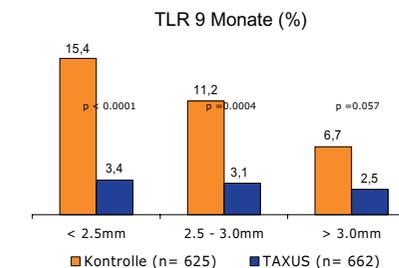


Abb. 4: TAXUS IV - Einfluss der Gefäßgröße

jetzt auch für einen mit Zotarolimus beschichteten Stent eine größere Studie mit klinischem Endpunkt vor (ENDEAVOR II), und kleinere Studien zeigen auch eine gute Effektivität für Everolimus und Biolimus A9 (Abb. 6).

Die unterschiedlich ausgeprägte antiproliferative Potenz von Sirolimus, Paclitaxel und Zotarolimus lässt sich aus dem Late loss der FDA-Zulas-

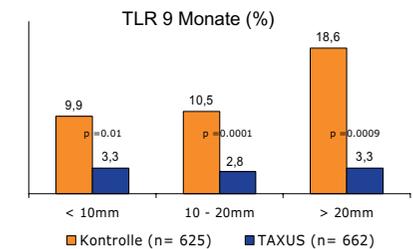


Abb. 5: TAXUS IV - Einfluss der Stenosenlänge

	Studien (n)	Patienten (n)
▶ Paclitaxel ohne Polymer	8	4748
▶ Paclitaxel mit Polymer	3	1235
▶ Sirolimus	5	3513
▶ Everolimus	5	2070
▶ Biolimus A9	3	166
▶ Zotarolimus	1	120
	1	1197

Abb. 6: Randomisierte kontrollierte Studien mit DES (vs BMS)

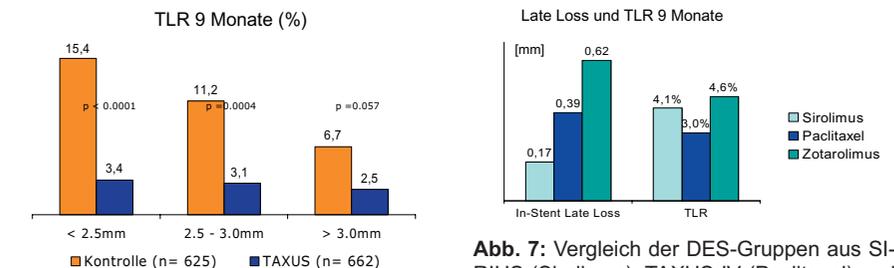


Abb. 7: Vergleich der DES-Gruppen aus SIRIUS (Sirolimus), TAXUS IV (Paclitaxel) und ENDEAVOR II (Zotarolimus)

sungsstudien für die entsprechenden Stents ablesen (Abb. 7 [reine Metallstents haben einen Late loss um 1,0 mm]). Diese Studien wurden bei vergleichbaren Patientenkollektiven mit Koronarläsionen geringer Komplexität durchgeführt und zeigten trotz der Unterschiede im Late loss eine gleichermaßen gute Reduktion der TLR-Rate auf 3 % bis 5 % für die DES-Gruppen (Abb. 7).

DES bei Patienten mit Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben eine hohe Restenosewahrscheinlichkeit. Abb. 8 zeigt anhand einer Metaanalyse aus mehreren Studien mit dem Paclitaxel-Stent die hohe Effektivität des DES auch bei Diabetes

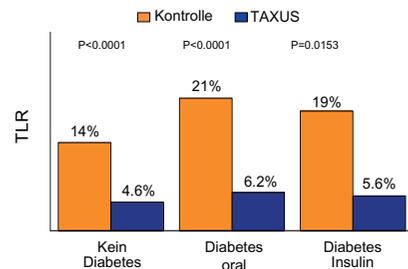


Abb. 8: Metaanalyse Diabetes: TLR 12 Monate

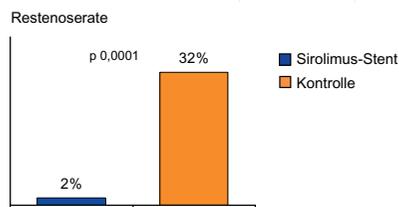


Abb. 9: CYPHER-AMI: Sirolimus-Stent vs Metallstent bei AMI (n=126 Patienten)

mellitus. Die DLR-Rate kann durch DES in den Bereich abgesenkt werden, der auch für nicht Diabetiker erzielbar ist.

DES beim akuten Koronarsyndrom

In der vom Herz-Zentrum gemeinsam mit der Kardiologie der Freiburger Universitätsklinik durchgeführten Cypher-AMI-Studie konnte für den Sirolimus-Stent eine Senkung der Restenoserate auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt gezeigt werden (Abb. 9), ohne dass die Implantation des DES in eine thrombushaltige Koronarläsion zu einer erhöhten Thromboserate im Vergleich zum Metallstent führte.

Erweiterte Indikationen bei komplexen Koronarläsionen

In der randomisierten TAXUS VI-Studie konnte auch bei Patienten mit komplexeren Koronarläsionen (mittlere Stenosenlänge 21 mm) eine Senkung der TVR-Rate von 19 % auf 9 % für den Paclitaxel-Stent gezeigt werden (p = 0,003).

Bifurkationsstenosen haben nach Stentimplantation eine hohe Restenosewahrscheinlichkeit, insbesondere wenn ein Stent in den Haupt- und den Seitenast implantiert werden muss (T-Technik in Abb. 10). Eine mit dem Sirolimus-Stent durchgeführte kleine randomisierte Studie zum Vergleich der Bifurkationsbehandlung mit einem Stent oder mit zwei Stents zeigte ein gutes Ergebnis für den Hauptast, jedoch eine Restenoserate von 25 %, falls der Seitenast

mit einem DES versorgt wurde, zumeist durch eine implantationstechnisch bedingte DES-freie Lücke zwischen dem Haupt- und Seitenaststent (Abb. 11). Wir führen derzeit im Herz-Zentrum eine größere randomisierte Studie bei 200 Patienten durch (die Cypher-T-Studie), bei der wir eine modifizierte T-Stenttechnik mit der Ein-Stent-Methode bei Bifurkationsstenosen untersuchen.

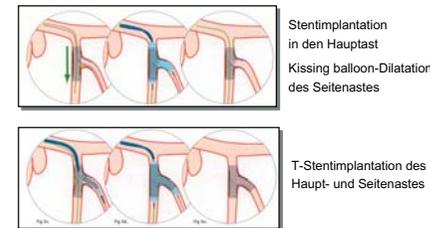


Abb. 10: Bifurkationstechniken

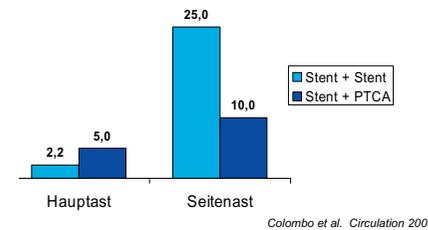


Abb. 11: Cypher-Stent Bifurcation Study (n=64) - Segmentrestenose in Haupt- und Seitenast

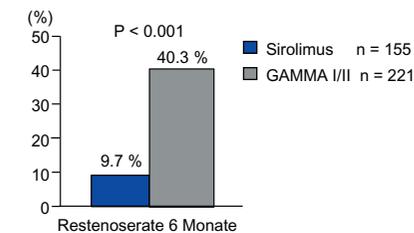


Abb. 12: TROPICAL: Sirolimus-Stent bei Intrastentrestenose

Intrastent-Restenosen in Metallstents, die zumeist diffus über die gesamte Stentlänge auftreten, haben nach Ballondilatation oder erneuter Stentimplantation eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit von 35 % bis 75 %. In der TROPICAL-Studie, zu der das Bad Krozinger Katheterlabor einen wesentlichen Beitrag inklusive der Publikation leistete, wurde bei Intrastent-Restenosen der Sirolimus-Stent eingesetzt und die Ergebnisse wurden mit einem historischen Kollektiv mit Gammabestrahlung, die bislang als effektivste Therapie angesehen wurde, verglichen (Abb. 12). Die DES-Implantation war signifikant besser als die Gammabestrahlung mit einer erneuten Restenoserate von lediglich 10 %.

Auch zum Einsatz von DES nach Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse liegen Registerdaten und kleine randomisierte Studien vor, die zeigen, dass die Restenoserate im Vergleich zu Metallstents von ca. 45 % auf unter 10 % abgesenkt werden kann.

In einer Registratur von 89 Patienten zum Einsatz von DES in Venengrafts konnte eine deutliche Senkung der TVR im Vergleich zu einem historischen Kollektiv mit Metallstents von 20 % auf 3,3 % gezeigt werden.

DES versus DES - gibt es klinisch relevante Unterschiede?

Erwähnt wurde bereits, dass Unterschiede im Late loss bei den verschiedenen antiproliferativen Stents in Patientenkollektiven mit weniger

komplexen Koronarläsionen keine Auswirkung auf die TVR-Rate haben. Inzwischen wurden auch randomisierte Studien zum direkten Vergleich des Sirolimus-Stents mit dem Paclitaxel-Stent durchgeführt. Abb. 13 zeigt, dass die Unterschiede im Late loss zwischen beiden Stents nur bei Patientenkollektiven mit hoher Restenosewahrscheinlichkeit (ISAR DESIRE: Patienten mit Intra-stent-Re-Stenose; ISAR DIABETES: Patienten mit Diabetes mellitus) bedeutsame Unterschiede bei der TLR-Rate erwarten lassen. Für die große Mehrzahl der alltäglich im Katheterlabor behandelten Patienten sind die Unterschiede zwischen diesen beiden Stents jedoch nicht von Bedeutung.

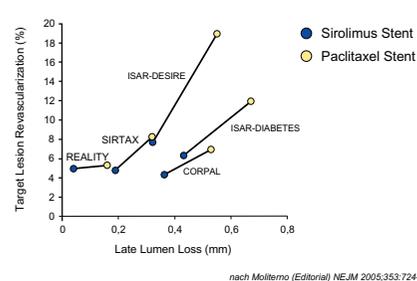


Abb. 13: Late Loss und erneute Revaskularisation

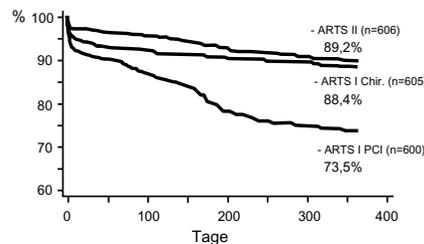


Abb. 14: ARTS: Freiheit von Tod / Infarkt / Bypass-OP / Re-PCI

Perkutane Koronarintervention versus Bypass-OP bei Mehrgefäß-erkrankung

Exemplarisch für mehrere randomisierte Vergleichsstudien zwischen Katheterintervention und Bypasschirurgie bei koronarer Mehrgefäß-erkrankung sind in Abb. 14 die 1-Jahres-Ergebnisse der ARTS-Studie dargestellt. In ARTS I wurde die Metallstentimplantation mit der Koronarchirurgie verglichen. Das schlechtere Abschneiden der Katheterpatienten in ARTS I war durch eine höhere Reinterventionsrate im Vergleich zur Bypass-Operation bedingt. In ARTS II wurde ein Studienarm mit Drug eluting Stents ergänzt. Obwohl diese Patienten komplexere Koronarläsionen hatten, als die

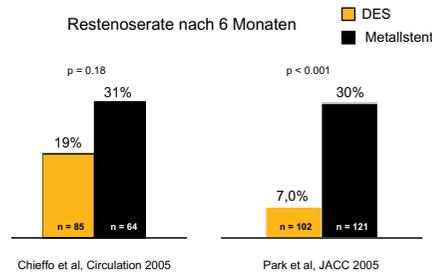


Abb. 15: DES bei ungeschützter linker Hauptstammstenose

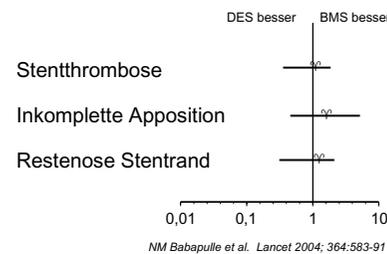


Abb. 16: Drug Eluting Stents vs. Bare Metal Stents. Metaanalyse 11 Studien (5.103 Pat.)

Stentpatienten in ARTS I, war der 1-Jahresverlauf wegen der nur geringen Anzahl von Reinterventionen jetzt sogar günstiger als für die Bypasspatienten in ARTS I.

Die DES haben das Indikationspektrum im Katheterlabor sicherlich erweitert. Auch zum Einsatz von DES bei ungeschützter linker Hauptstammstenose gibt es erfolgversprechende vorläufige Mitteilungen aus Registerstudien mit historischen Vergleichsgruppen (Abb. 15). Insbesondere für die linke Hauptstammstenose, aber auch für Patienten mit Diabetes mellitus und Mehrgefäß-erkrankung müssen noch die Ergebnisse der laufenden größeren randomisierten Studien zum Vergleich von DES-Implantati-

on und Bypasschirurgie abgewartet werden (SYNTAX, FREEDOM).

Sicherheitsaspekte

In Metaanalysen haben DES keine erhöhte Stentthrombose rate im Vergleich zu reinen Metallstents (Abb. 16). Allerdings können bei DES seltene späte Stentthrombosen auftreten (Abb. 17), als deren Ursache eine inkomplette Endothelialisierung des Stents oder auch eine späte inflammatorische Reaktion gegen das Polymer auf der Stentoberfläche diskutiert werden. Ansonsten ist die Stentthrombose rate ebenso wie bei reinen Metallstents abhängig von der Komplexität der Koronarläsion und klinischen Parametern wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz. Dies zeigt auch eine große Registerstudie mit „Real world“-Einsatz von Drug Eluting-Stents bei komplexen Läsionen (Abb. 18). In einer multivariaten Analyse war der wichtigste Risikofaktor für eine Stentthrombose nach Implantation von DES das vorzeitige Absetzen der Plättchentherapie (Abb. 19). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer konsequenten kombinierten Plättchentherapie mit ASS und Clopidogrel nach Im-

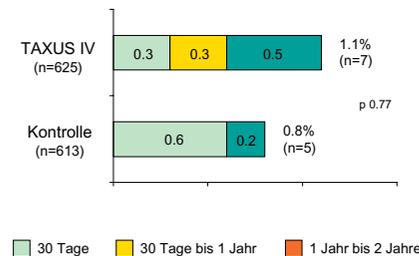


Abb. 17: Stentthrombose

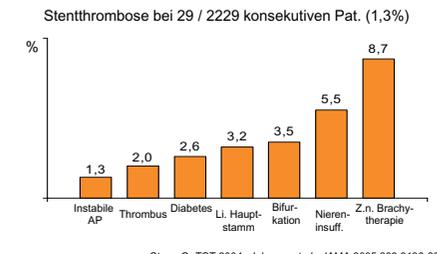


Abb. 18: DES: Stentthrombose bei Risikogruppen

	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert
Vorzeitiges Absetzen der Plättchentherapie	89.78 (29.90-269.60)	0.001
Niereninsuffizienz	6.49 (2.60-16.15)	0.001
Bifurkationsläsion	6.42 (2.93-14.07)	0.001
Diabetes	3.71 (1.74-7.89)	0.001
LVEF (pro 10% Abnahme)	1.09 (1.05-1.13)	0.001

Abb. 19: Unabhängige Prädiktoren für Stentthrombose nach „Real World“-Implantation von DES

plantation von DES. Entsprechend den Richtlinien der kardiologischen Gesellschaften empfehlen wir eine 6-monatige Nachbehandlung, die einzelnen Fällen auf 12 Monate verlängert wird.

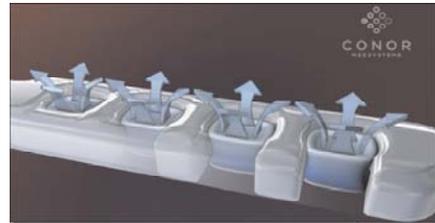
Neue Entwicklungen

Derzeit sind zahlreiche DES-Neuentwicklungen mit unterschiedlichen Stentplattformen (mit und ohne Polymer) und verschiedenen Medikamenten („Olimus“-Derivate, Paclitaxel) in der klinischen Prüfung. Interessant ist ein neues Stent-Design der Fa. Conor Medsystems (Abb. 20). Dieser Stent hat 500 bis 700 Löcher in den Stentstützen, die maschinell einzeln mit verschiedenen Medikamenten-Polymermischungen gefüllt werden können und eine kontrollierte murale oder auch lumi-

nale Medikamentenabgabe ermöglichen. Eine weitere interessante Neuentwicklung sind bioabsorbierbare Stents. Ein solcher absorbierbarer Magnesiumstent der Fa. Biotronik (Abb. 21) wurde bereits bei 62 Patienten implantiert und die angiographischen Kontrollergebnisse werden demnächst erwartet. Im Tierversuch wird der Magnesiumstent innerhalb von vier bis sechs Wochen absorbiert und die Stentstützen werden durch weiches Gewebe ersetzt (Abb. 22). Es ist vorgesehen, auch diesen Stent mit einer antiproliferativen Substanz zu versehen.

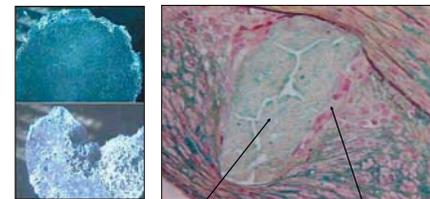
Ökonomische Erwägungen

Infolge der Budgetrestriktionen lag die Rate von DES-Implantationen in Deutschland im ersten Quartal 2005 mit nur 23 % am unteren Ende im



~ 10 µg Paclitaxel mit kontrollierter muraler Freisetzung

Abb. 20: CoStar™-Stent (Conor Medsystems)



Ersatz der Stentstützen durch weiches Gewebe
Dünne Schicht Neointima

Abb. 22: Magnesium-Absorption



Abb. 21

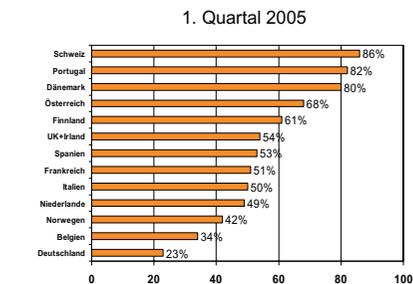


Abb. 23: DES Penetration in Europa

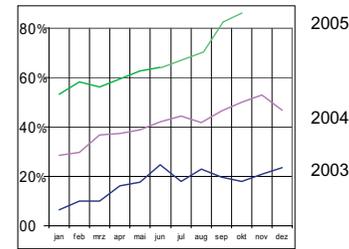


Abb. 24: Anteil der PCI-Patienten mit DES im Herz-Zentrum Bad Krozingen

europäischen Vergleich (Abb. 23). Im Herz-Zentrum konnte die DES-Rate seit 2003 kontinuierlich bis auf 70 % im August d. J. erhöht werden (Abb. 24). Im August konnte mit den Krankenkassen eine Kostenerstattung der DES für das Herz-Zentrum verhandelt werden, sodass jetzt bei allen Indikationen DES implantiert werden können.

Zusammenfassung

Mit Sirolimus oder Paclitaxel beschichtete Stents reduzieren die Restenoserate und die Notwendigkeit einer erneute Revaskularisationsmaßnahme um ca. 75 % im Vergleich zu reinen Metallstents. Gesicherte Daten liegen vor für Stenosen bis 30 mm Länge und Gefäßdurchmessern zwischen 2,5 mm und 3,75 mm sowie für Patienten mit Diabetes mellitus. Vorläufige Daten sprechen für eine Effektivität von DES auch bei komplexen Koronarläsionen (z. B. Bifurkationsstenosen, chronischen Koronarverschlüssen) oder bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen. Der revolutionären Einführung von DES werden evolutionäre Weiterentwicklungen folgen.

Zurück zur Stufendiagnostik beim akuten Koronarsyndrom?

In 5 großen randomisierten Studien (Veterans Affairs; Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital = VANWISH; Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease = FRISC II; Treat Angina with AGGRASTAT and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy/Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 = TACTICS/TIMI 18; TIMI IIIB und die Third Randomized Intervention of Treatment of Angina = RITA 3 (1-5) wurde eine früh invasive Strategie (frühe Angiographie mit Revaskularisation entsprechend dem koronarangiographischen Befund) verglichen mit einer eher konservativen Strategie (Angiographie und nachfolgend Revaskularisation nur wenn die medikamentöse Therapie versagte oder eine wesentliche Ischämie persistierte). Die früh invasive Strategie zeigte in den Studien FRISC II, TACTICS/TIMI 18 und RITA 3 speziell bei den Subgruppen der Patienten mit hohem Risiko einen Vorteil gegenüber einer medikamentösen Therapie. Patienten mit hohem Risiko waren solche, die sich mit erhöhten Troponin-Serumspiegeln zur Behandlung einfanden. Als Folge der konsistenten Studienergebnisse haben die letzten Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association als auch der europäischen und deutschen kardiologischen Gesellschaften (6, 7) eine

früh-invasive Strategie bei Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndromen ohne ST-Segment-Elevation empfohlen. Die Studien, die diesen Guidelines zugrunde lagen zeigten einen Vorteil zugunsten der früh invasiven Therapie insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der Infarktinzidenz (anhängig von der Definition). Die Mortalität war in FRISC II im ein Jahres Verlauf zugunsten der früh invasiven Behandlung signifikant unterschiedlich.

Bei den Studienergebnissen ist zu berücksichtigen, dass sowohl eine intensive Lipidsenkung als auch der frühe Gebrauch von Clopidogrel in die damaligen Therapieregime noch nicht Eingang gefunden hatte. Aus diesem Grund haben die ICTUS-Trial Investigators eine weitere Studie zu diesem Thema aufgelegt, die jetzt am 15. September im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde (8).

Die Studie mit dem Titel „Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes“ hat anhand eines kombinierten primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt oder Rehospitalisierung wegen erneuter Angina innerhalb eines Jahres nach Randomisierung) versucht, die Frage nach dem Vorteil einer früh invasiven Behandlung vor dem Hintergrund neuester medikamentöser Therapieregime erneut aktuell zu beantworten.

Methodik

Zwischen Juli 2001 und August 2003 wurden 1200 Patienten in 43 holländischen Krankenhäusern in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich um Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Ruhebeschwerden, erhöhten Troponin-Serumspiegeln und ischämischen Veränderungen im Ruhe-EKG. Zusätzlich musste entweder eine koronare Herzkrankheit aus der Vorgeschichte bekannt sein oder ein Belastungstest positiv ausgefallen sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine klare Indikation für eine primäre Koronarintervention bestand oder bei denen eine Fibrinolyse Therapie durchgeführt worden war. Ebenso nicht in die Studie aufgenommen werden konnten Patienten mit hämodynamischer Instabilität, mit einer Antikoagulantienbehandlung in den vergangenen 7 Tagen oder einer Fibrinolysebehandlung in den letzten 4 Tagen.

Das Protokoll verlangte die Gabe von 300 mg Aspirin zum Zeitpunkt der Randomisierung mit nachfolgend mindestens 75 mg Aspirin täglich, sowie Enoxaparin (1 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 80 mg) 2 mal täglich subkutan für mindestens 48 Stunden. Patienten, die bereits heparinisiert waren, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung auf Enoxaparin umgestellt. Ab 2002, nachdem Clopidogrel in der Indikation für akute Koronarsyndrom zugelassen war, wurde Clopidogrel in einer Loading-Dose von 300 mg, gefolgt von einer Tagesdosis

von 75 mg verabreicht. Alle interventionellen Prozeduren wurden unter dem Schutz von Abciximab durchgeführt; darüber hinaus schrieb das Protokoll eine intensive lipidsenkende Therapie, vorzugsweise durch 80 mg Artovastatin täglich mit Beginn unmittelbar nach der Randomisierung vor. Bei allen Patienten wurden die CK-MB-Level in 6-stündigen Intervallen innerhalb der ersten 24 Stunden gemessen. Die Zuordnung zu den beiden Behandlungsgruppen (früh invasiv oder selektiv invasiv) erfolgte über ein Telefonsystem. Patienten, die der früh invasiven Gruppe zugeordnet waren, wurden innerhalb eines Zeitraums von 24-48 Stunden nach der Randomisierung angiographiert und in Abhängigkeit vom Befund interventionell behandelt. Eine koronare Bypassoperation war Patienten mit einer ausgedehnten Dreifäßerkrankung oder linker Hauptstammstenose vorbehalten.

Patienten, die der selektiv invasiven Strategie zugeordnet waren, wurden initial medikamentös behandelt. Diese Patienten erhielten nur dann eine Koronarangiographie und eine nachfolgende Revaskularisation, wenn sie trotz eines optimalen medikamentösen Therapieregimes weiterhin Angina pectoris hatten, wenn sie hämodynamisch oder rhythmisch instabil waren oder wenn in einem Funktionsstest vor der Entlassung Ischämie nachgewiesen werden konnte. Der weitere Verlauf der Patienten wurde mit Visiten nach einem, 6 und 12 Monaten nach der Randomisierung überprüft.

Endpunkte der Studie

Der kombinierte primäre Endpunkt beinhaltete die Ereignisse Tod, Herzinfarkt oder Rehospitalisierung wegen Angina innerhalb eines Jahres nach Randomisierung. Der Tod war definiert als Tod aus irgendeiner Ursache (Gesamtmortalität), der Myokardinfarkt entsprach der Definition der ECS und des ACC aus dem Jahr 2000 (Myocardial Infarction Redefined). Ferner wurden größere Blutungen erfasst, wie intrakranielle Blutungen, Blutungen mit der Notwendigkeit der Bluttransfusion oder Hb-Abfälle von mehr als 4,8 g pro 100 ml sowie Blutungen mit hämodynamischen Auswirkungen.

Statistik

Bei der Fallzahlkalkulation wurde davon ausgegangen, dass 1200 Patienten benötigt würden, um mit einer 80 %igen Teststärke eine relative Risikoreduktion von 25 % zwischen den beiden Gruppen mit einem Signifikanzniveau von 0,05 signifikant nachzuweisen.

Ergebnisse

604 Patienten wurden der früh-invasiven Strategie und 596 Patienten der selektiv-invasiven Strategie zugeordnet. Die Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt. Drei Viertel der Patienten waren Männer, 14 % hatten einen Diabetes mellitus. Die Herzkatheteruntersuchung wurde bei den früh-invasiv stratifizierten Patienten in 98 % durchgeführt und bei der selektiv-invasiven Gruppe bei 53 %. Die entsprechenden Prozentzahlen

innerhalb eines Jahres nach Randomisierung lagen bei 99 und 67 %. Innerhalb eines Jahres hatten 79 % der früh-invasiven Strategiegruppe eine Revaskularisation erfahren, während in der selektiv-invasiven Strategiegruppe nur 54 % revaskularisiert wurden. 88 % in beiden Patientengruppen mit einer Koronarintervention erhielten zumindest einen Stent. Die medikamentöse Therapie bei der Entlassung war zwischen den Patienten beider Gruppen sehr ähnlich, nur Clopidogrel wurde in der früh-invasiven Gruppe bei 61 % der Patienten verordnet, gegenüber 40 % in der selektiv-invasiven Gruppe. Die Verordnung von Statinen zum Zeitpunkt der Entlassung erfolgte in 90 respektive 94 %.

Primärer Endpunkt

Sechs Patienten fielen aus der Nachverfolgung innerhalb eines Jahres heraus. In der früh-invasiven Gruppe erreichten 137 Patienten, in der selektiv-invasiven Gruppe 126 Patienten den primären Endpunkt. Die Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Eventrate ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Die 1-Jahres-Ereignisrate war 22,7 % in der früh-invasiven Gruppe und 21,2 % in der selektiv-invasiven Gruppe (RR 1,07; 95 % Konfidenzintervall 0,87-1,33; $p = 0,33$). Das kumulative Risiko für einen Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres war signifikant höher in der früh-invasiven Strategiegruppe (15 versus 10 %, relatives Risiko 1,50; 95 % Konfidenzintervall 1,10-2,04; $p = 0,005$). Dafür war die Rehospitalisa-

Sozialmedizin

Dieses Merkblatt zur Sozialmedizin gibt einen Überblick über die wichtigsten Gesichtspunkte des Sozialgesetzbuch IX, Teil 2 (Besondere Regeln zur Teilhabe schwer behinderter Menschen - Schwerbehindertenrecht) und die durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bedingten Behinderungen (nach: „Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachter Tätigkeit“, herausgegeben vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung, Stand 2004).

Das Schwerbehindertengesetz

regelt die Sicherung der Eingliederung Schwerbehinderter in Arbeit, Beruf und Gesellschaft; das Ausmaß der Behinderung wird durch den Grad der Behinderung (GdB) bestimmt (s. unten).

Der Grad der Behinderung (GdB) wird durch das Amt für Familienförderung und -versorgung festgestellt; er ist unabhängig von dem ausgeübten oder angestrebten Beruf und ist mit der Erwerbsunfähigkeit nicht zu verwechseln.

Als schwerbehindert gelten Personen, die körperlich, geistig oder seelisch behindert sind und deren GdB wenigstens 50 % beträgt.

Zur Erlangung und Sicherung eines geeigneten Arbeitsplatzes können Behinderte von wenigstens 30 % GdB Schwerbehinderten gleichgestellt werden.

Die Ausstellung eines **Schwerbehindertenausweises** erfolgt auf Antrag durch das Amt für Familienförderung und -versorgung, welches auch zusätzliche gesundheitliche Merkmale in den Ausweis aufnimmt, z. B.

- für Schwerbehinderte mit außergewöhnlicher Gehbehinderung; dies sind Personen, die sich wegen der Schwere ihres Leidens dauernd nur mit fremder Hilfe oder nur mit großer Anstrengung außerhalb ihres Kraftfahrzeugs bewegen können („aG“);
- für Behinderte, welche in ihrer **Bewegungsfähigkeit im Straßenverkehr erheblich beeinträchtigt** sind (infolge einer Einschränkung nicht ohne erhebliche Schwierigkeiten oder nicht ohne Gefahren für sich oder andere Wegstrecken im Ortsverkehr zurückzulegen vermögen, die üblicherweise zu Fuß zurückgelegt werden) („G“).

Schwerbehinderten stehen arbeits- und versicherungsrechtliche Vergünstigungen sowie Nachteilsausgleiche im Finanz- und Steuerrecht zu wie:

Im Arbeits- und Versicherungsrecht z. B.

- ein erhöhter Kündigungsschutz, Zusatzurlaub, Besetzung von Pflichtplätzen (Ausgleichsabgabe), behindertengerechte Arbeitsplatzgestaltung;
- Zuschüsse bei der Eingliederung ins Arbeitsleben oder Selbständigmachung von Behinderten;
- Anspruch auf vorgezogenes Altersruhegeld bzw. Pension.

Nachteilsausgleiche im Finanz- und Steuerrecht z. B.

- Zuschuss bei der Beschaffung eines PKW, Kfz-Steuerermäßigung bzw. Befreiung oder Freifahrt bei der Benutzung öffentlicher Nahverkehrsmittel, evtl. auch für Begleitperson;
- Wohngelderhöhung und Steuerfreibeträge bei Lohn- und Einkommensteuer;
- bei der Sparförderung vorzeitige Verfügung der Sparbeträge.

Beurteilung des Grades der Behinderung (GdB) bei Herz-Kreislaufkrankungen

Für die Bemessung des GdB/MdE-Grades ist weniger die Art einer Herz- oder Kreislaufkrankheit maßgeblich als die je nach dem vorliegenden Stadium des Leidens unterschiedliche Leistungseinbuße.

Bei der Beurteilung des GdB-Grades ist zunächst grundsätzlich von dem klinischen Bild und von den Funktionseinschränkungen im Alltag auszugehen.

Ergometerdaten und andere Parameter stellen lediglich Richtwerte dar, die das klinische Bild ergänzen. Elektrokardiographische Abweichungen allein gestatten in der Regel keinen Rückschluss auf die Leistungseinbuße.

Auswirkungen des Leidens auf andere Organe (z. B. Lungen, Leber, Gehirn, Nieren) sind zu beachten.

Krankheiten des Herzens

(Herzklappenfehler, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien, angeborene Herzfehler u. a.)

- Ohne wesentliche Leistungsbeeinträchtigung (keine Insuffizienzerscheinungen wie Atemnot, anginöse Schmerzen) selbst bei gewohnter stärkerer Belastung (z. B. sehr schnelles Gehen (7-8 km/h), schwere körperliche Arbeit), keine Einschränkung der Solleistung bei Ergometerbelastung **GdB 0-10 %**
- Mit Leistungsbeeinträchtigung bei mittelschwerer Belastung (z. B. forsches Gehen (5 - 6 kg/h), mittelschwere körperliche Arbeit), Beschwerden und Auftreten pathologischer Messdaten bei Ergometerbelastung mit 75 Watt (wenigstens 2 Minuten) **GdB 20-40 %**
- Mit Leistungsbeeinträchtigung bereits bei alltäglicher leichter Belastung (z. B. Spazierengehen (3 - 4 km/h), Treppensteigen bis zu einem Stockwerk, leichte körperliche Arbeit), Beschwerden und Auftreten pathologischer Messdaten bei Ergometerbelastung mit 50 Watt (wenigstens 2 Minuten) **GdB 50-70 %**
- mit gelegentlich auftretenden vorübergehenden schweren Dekompensationsercheinungen **GdB 80 %**
- mit Leistungsbeeinträchtigung bereits in Ruhe (Ruheinsuffizienz, z. B. auch bei fixierter pulmonaler Hypertonie) **GdB 90-100 %**

(Die für Erwachsene angegebenen Wattzahlen sind auf mittleres Lebensalter und Belastung im Sitzen bezogen.)

Liegen weitere objektive Parameter zur Leistungsbeurteilung vor, sind diese entsprechend zu berücksichtigen. Notwendige körperliche Leistungsbeschränkungen (z. B. bei höhergradiger Aortenklappenstenose, hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie) sind wie Leistungsbeeinträchtigungen zu bewerten.

Nach operativen und anderen therapeutischen Eingriffen am Herzen

(z. B. Ballondilatation) ist der GdB/MdE-Grad von der bleibenden Leistungsbeeinträchtigung abhängig. Bei Herzklappenprothesen ist der **GdB/MdE-Grad nicht niedriger als 30** zu bewerten; dieser Wert schließt eine Dauerbehandlung mit Antikoagulantien ein.

Nach einem Herzinfarkt ist die GdB/MdE-Bewertung von der bleibenden Leistungsbeeinträchtigung abhängig.

Nach Herztransplantation ist eine Heilungsbewährung abzuwarten (im allgemeinen **zwei Jahre**); während dieser Zeit ist ein **GdB/MdE-Wert von 100** anzusetzen. **Danach** ist der GdB/MdE-Wert selbst bei günstigem Heilungsverlauf unter Mitberücksichtigung der erforderlichen Immunsuppression nicht **niedriger als 70** zu bewerten.

Rhythmusstörungen

Die Beurteilung des GdB/MdE-Grades richtet sich vor allem nach der Leistungsbeeinträchtigung des Herzens. Anfallsweise auftretende hämodynamisch relevante Rhythmusstörungen (z. B. paroxysmale Tachykardien) je nach Häufigkeit, Dauer und subjektiver Beeinträchtigung

- bei fehlender andauernder Leistungsbeeinträchtigung des Herzens **GdB 10-30 %**
- bei bestehender andauernder Leistungsbeeinträchtigung des Herzens sind sie entsprechend zusätzlich zu bewerten.
- nach Implantation eines Herzschrittmachers **GdB 10 %**
- nach Implantation eines Kardioverter-Defibrillators **GdB wenigstens 50 %**

Gefäßkrankheiten

Arterielle Verschlusskrankheiten, Arterienverschluss an den Beinen (auch nach rekanalisierten Maßnahmen)

- mit ausreichender Restdurchblutung, Pulsausfall ohne Beschwerden oder mit geringen Beschwerden (Missempfindungen in Wade und Fuß bei raschem Gehen) ein- oder beidseitig **GdB 0-10 %**
- mit eingeschränkter Restdurchblutung (Claudicatio intermittens) Stadium II
 - schmerzfreie Gehstrecke in der Ebene
 - > 500 m ein- oder beidseitig **GdB 20 %**
 - > 100-500 m ein- oder beidseitig **GdB 30-40 %**
 - 50-100 m ein- oder beidseitig **GdB 50-60 %**
 - < 50 m ohne Ruheschmerz ein- oder beidseitig **GdB 50-80 %**

• Gehstrecke < 50 m mit Ruheschmerz (Stadium III) einschließlich trophischer Störungen (Stadium IV)

- einseitig **GdB 80 %**
- beidseitig **GdB 90-100 %**

Apparative Messmethoden (z. B. Doppeldruck) können nur eine allgemeine Orientierung über den Schweregrad abgeben.

Bei Arterienverschlüssen an den Armen wird die GdB/MdE-Beurteilung ebenfalls durch das Ausmaß der Beschwerden und Funktionseinschränkungen – im Vergleich mit anderen Schäden an den Armen – bestimmt.

Nach größeren gefäßchirurgischen Eingriffen (z. B. Prothesenimplantation) mit vollständiger Kompensation einschließlich Dauerbehandlung mit Antikoagulantien

GdB 20 %

Hypertonie

Leichte Form, keine oder geringe Leistungsbeeinträchtigung (höchstens leichte Augenhintergrundveränderungen) **GdB 0-10 %**

Mittelschwere Form mit Organbeteiligung leichten bis mittleren Grades (Augenhintergrundveränderung/Fundus hypertonicus I – II und/oder Linkshypertrophie des Herzens und/oder Proteinurie), diastolischer Blutdruck mehrfach > 100 mm Hg trotz Behandlung, je nach Leistungsbeeinträchtigung **GdB 20-40 %**

Schwere Form mit Beteiligung mehrerer Organe (schwerer Augenhintergrundveränderungen und Beeinträchtigung der Herzfunktion, der Nierenfunktion und/oder der Hirndurchblutung) je nach Art und Ausmaß der Leistungsbeeinträchtigung 50-100 %.

Maligne Form, diastolischer Blutdruck konstant > 130 mm Hg, Fundus hypertonicus III – IV (Papillenödem, Venenstauung, Exsudate, Blutungen, schwerste arterielle Gefäßveränderungen) unter Einschluss der Organbeteiligung (Herz, Nieren, Gehirn) 100 %.

Funktionelle kardiovaskuläre Syndrome (z. B. orthostatische Fehlregulation)

- mit leichten Beschwerden **GdB 0 %**
- mit stärkeren Beschwerden und Kollapsneigung **GdB 10-20 %**

Fortsetzung von S. 14

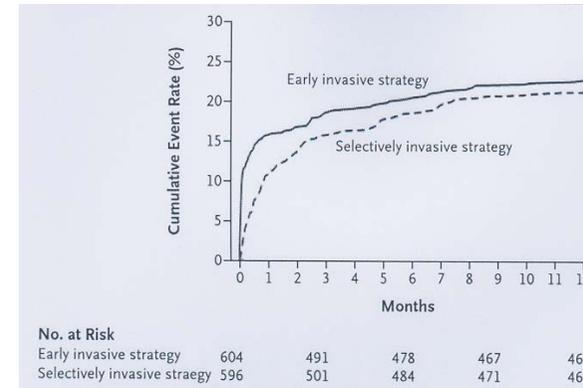


Abb. 1: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Häufigkeit des kombinierten Endpunktes Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder erneute Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris innerhalb eines Jahres. In der Gruppe mit früh-invasiver Behandlungsstrategie wurde innerhalb eines Jahres der kombinierte Endpunkt von 22,7 % erreicht, in der Gruppe mit selektiv-invasiver Strategie von 21,2 % (relatives Risiko 1,07, Konfidenzintervall 0,87-1,33 %, p 0,33).

tion wegen Angina pectoris weniger häufig in der früh-invasiven Strategiegruppe (7,4 versus 10,9 %; relatives Risiko 0,68; 95% Konfidenzintervall 0,47-0,98; p = 0,04).

In Abbildung 2 sind die aufgetretenen Myokardinfarkte entsprechend der Spitzenwerte für die CK-MB-Erhöhung im Einzelnen aufgeführt. Patienten mit Erhöhungen auf das Dreifache oberhalb des Normwertes von CK-MB waren häufiger in der früh-invasiven Strategiegruppe als in der selektiven invasiven Strategiegruppe (7,1 versus 4,6 %, p = 0,05). Dabei war die Rate der Myokardinfarkte, die der invasiven Katheter-Therapie oder einer Bypassoperation anzulasten waren, in der früh-invasiven Gruppe verständlicherweise ebenfalls höher (11,3 versus 5,4 %, p = 0,001). Um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können, wurden die Infarkte auch noch im Hinblick auf die entsprechenden Definitionen aus der FRISC-II-Studie oder TACTICS/TIMI 18-Studie verglichen. Unter Anwendung die-

ser Definitionen war die Infarkthäufigkeit insgesamt niedriger, wobei aber die relativen Unterschiede in gleicher Weise erhalten blieben (s. Tabelle 1).

Andere sekundäre Endpunkte

Der Prozentsatz der Patienten, die in der Folge anginafrei waren, war in beiden Gruppen ähnlich (86 versus 87 %). Größere Blutungen (nicht in Beziehung zur Bypassoperation) traten bei 19 % in der früh-invasiven Gruppe und bei 10 % in der selektiven Strategiegruppe auf.

Diskussion

Die vorliegende Studie mit der Fragestellung eines Vorteils durch die früh-invasive versus selektiv-invasive Behandlung des akuten Koronarsyndroms konnte keinen Vorteil für die früh-invasiv behandelten Patienten beweisen. Die Mortalität in dieser Studie war unter Berücksichtigung des angestrebten Hochrisikoprofils mit 2,5 % in beiden Gruppen sehr niedrig. Die Inzidenz von Myokardinfarkten war in der

Tab. 1: Kumulative Häufigkeit des Erreichens des kombinierten Endpunkte und seiner Komponenten innerhalb eines Jahres nach Randomisierung

	Strategie		relatives Risiko (95 % CI)	p
	früh invasiv (n = 604)	selektiv (n = 596)		
Tod	15 (2,5 %)	15 (2,5 %)	0,99 (0,49-2,00)	0,97
Myokardinfarkt	90 (15,0 %)	59 (10,0 %)	1,50 (1,10-2,04)	0,005
Spitzenwert CK-MB ≥ 1 bis $<3x$ obere Normgrenze	43 (7,2 %)	27 (4,6 %)	1,57 (0,98-2,51)	0,05
Spitzenwert CK-MB ≥ 3 bis $<5x$ obere Normgrenze	15 (2,5 %)	7 (1,2 %)	2,09 (0,86-5,10)	0,09
Spitzenwert CK-MB ≥ 5 bis $<10x$ obere Normgrenze	14 (2,3 %)	13 (2,2 %)	1,06 (0,50-2,23)	0,86
Spitzenwert CK-MB $\geq 10x$ obere Normgrenze	11 (1,8 %)	6 (1,0 %)	1,79 (0,67-4,80)	0,23
Keine CK-MB, neue Q-Zacke	7 (1,2 %)	6 (1,0 %)	1,15 (0,39-3,37)	0,80
Spontan aufgetreten	22 (3,7 %)	27 (4,6 %)	0,80 (0,46-1,34)	0,45
Im Zusammenhang mit PTCA oder Bypass-OP	68 (11,3 %)	32 (5,4 %)	2,09 (1,39-3,14)	0,001
FRISC-II-Definiton	73 (12,1 %)	46 (7,8 %)	1,56 (1,10-2,22)	0,008
TACTICS-TIMI 18-Definition	51 (8,5 %)	35 (5,9 %)	1,43 (0,95-2,17)	0,07
Erneute Krankenhausaufnahme wegen Angina	44 (7,4 %)	64 (10,9 %)	0,68 (0,47-0,98)	0,04
Primärer kombinierter Endpunkt	137 (22,7 %)	126 (21,2 %)	1,07 (0,87-1,33)	0,33
FRISC-II-Definiton	122 (20,2 %)	115 (19,3 %)	1,05 (0,83-1,32)	0,52
TACTICS-TIMI 18-Definition	102 (16,9 %)	105 (17,6 %)	0,96 (0,75-1,23)	0,87

früh-invasiven Strategiegruppe höher, dies speziell während des Krankenhausaufenthaltes. Insgesamt war aber die Inzidenz des erreichten primären Endpunktes mit 22,7 versus 21,2 % nicht signifikant unterschiedlich. Auch gab es keine signifikanten Differenzen bei der Betrachtung verschiedener Untergruppen (Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus etc.). Die Autoren selbst räumen in der Diskussion ein, dass Revaskularisationen auch in der selektiv invasiven Gruppe während des primären Krankenhausaufenthaltes recht häufig waren. Dies steht im Gegensatz zu den Daten aus der TIMI IIB, der VANQISH, der FRISK-II-Studie und der TACTICS/TIMI 18-Studie als auch der RITA II-Studie.

Bemerkenswert ist, dass in dieser Studie die meisten Myokardinfark-

te in der früh-invasiven Gruppe im Zusammenhang mit der Revaskularisations-prozedur standen. Diese frühe Risiko („early hazard“) wurde bereits in der älteren FRISC II Studie beobachtet, war dann aber in den neueren Studien TACTICS und RITA 3 nicht mehr aufgetreten. Die Beseitigung des frühen Risikos in den neueren Studien wurde besseren Kathetertechniken und einer effektiveren antithrombozytären Therapie zugeschrieben.

Die hier nun wieder beobachtete relativ hohe Inzidenz von Myokardinfarkten liegt zum einen an der relativ engen Definition und den damit erfassten auch kleinsten Infarkten. Sie steht aber auch in Zusammenhang mit der systematischen, häufigen Messung der CK-MB-Werte (Definition: Peak CK-MB-Level >

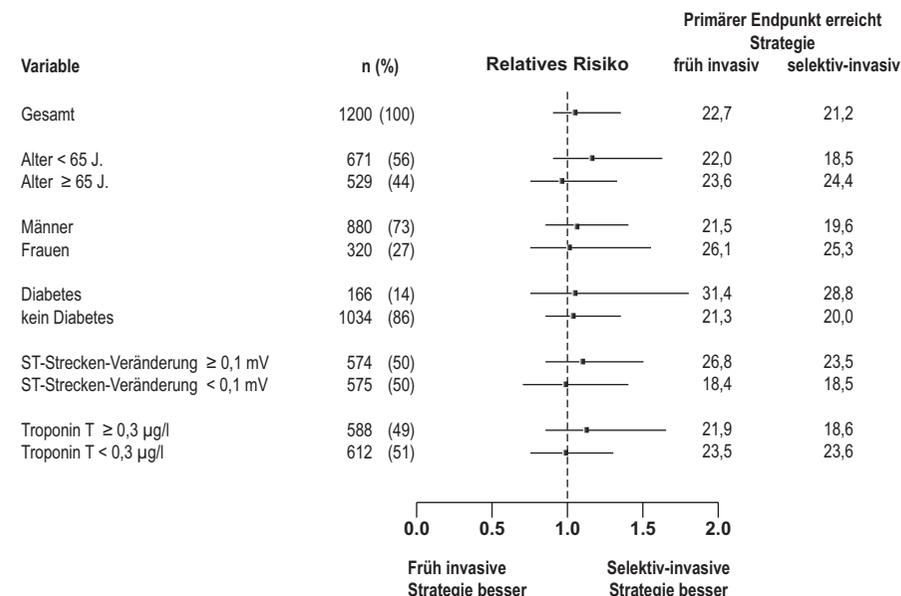


Abb. 2: Geschätztes Erreichen des kombinierten Endpunktes und relatives Risiko innerhalb eines Jahres in verschiedenen Subgruppen.

Obergrenze des Normalen). Hier ist ein wesentlicher Unterschied zu den anderen Studien, die im Falle von FRISC-II das 1,5-fache der oberen Norm oder in TACTICS/TIMI 18 das über 3-fache der oberen Norm, oder in RITA III das 2-fache der oberen Norm als Schwellenwert für den Infarkt definierten.

Die prognostischen Implikationen von periprozedural aufgetretenen Myokardinfarkten werden noch kontrovers diskutiert. Es gibt nach Ansicht der Autoren aber Hinweise dafür, dass solche Patienten gleich eingeschätzt werden sollten wie Patienten, bei denen Myokardnekrosen spontan aufgetreten sind. Um diese Frage definitiv zu beantworten, bedarf es bei dem hier untersuchten

Patientenkollektiv noch einer Nachuntersuchung im Langzeit-Verlauf. Die Autoren konstatieren, dass das früh-invasive Verfahren bei Patienten mit erhöhtem Troponin im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms einer selektiv-invasiven Strategie nicht überlegen war, was an der modernen medikamentösen Therapie unter Einschluss von niedermolekularen Heparinen, Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren-Inhibitoren zum Zeitpunkt der invasiven Prozedur sowie unter Clopidogrel und einer intensiven lipidsenkenden Therapie liegen könnte.

Kommentar

Die beiden Behandlungsstrategien bei akutem Koronarsyndrom ohne

ST-Streckenhebung, die konservative Strategie mit Katheterdiagnostik und -intervention nur bei Versagen der konservativen Therapie und die invasive Strategie mit Katheterintervention unabhängig vom Primärerfolg der konservativen Therapie, wurden in zahlreichen Studien verglichen. Im Zeitalter der modernen interventionellen Kardiologie, also von Stents, Thienopyridinen und Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten, liegen insgesamt vier Studien vor. Die drei älteren Studien FRISC II, TACTICS und RITA 3 zeigen übereinstimmend einen eindrucksvollen Vorteil der invasiven Strategie. Dazu im Gegensatz steht die kürzlich publizierte ICTUS-Studie. Wir müssen diesen Widerspruch ernst nehmen und uns einerseits fragen, ob wir die invasive Behandlungsstrategie wieder verlassen müssen, oder andererseits nach Erklärungen suchen, warum sich ICTUS von den drei anderen Studien so grundlegend unterscheidet.

Als interventioneller Kardiologe fragt man sich natürlich zunächst, warum das frühe Risiko, der „early hazard“, der Katheterintervention, nachdem er in TACTICS und RITA-3 schon überwunden war, wieder aufgetaucht ist und das, obwohl ICTUS von allen Studien die intensivste periinterventionelle antithrombotische Therapie einsetzte. Zu bedenken ist dabei sicher die strenge Infarktdefinition in ICTUS, die die konservative Therapie begünstigt. Die Katheterintervention setzt schlagartig myokar-

dialen Markerproteinen frei, d. h. es kommt zu einem kurzen vergleichsweise hohen Anstieg, während es unter konservativer Therapie zu einer lang anhaltenden geringeren Freisetzung kommt. Kleine Infarkte können so bei Katheterintervention über die Schwelle der Nachweisbarkeit springen, bei konservativer Therapie aber verborgen bleiben. Diese Überlegungen erklären aber nur einen Teil der Diskrepanz zwischen ICTUS und den drei großen früheren Studien. Das eigentliche Problem dürfte woanders liegen.

In ICTUS war die Rate der Katheterinterventionen im so genannten „selektiv invasiven“ Arm etwa gleich hoch wie den konservativen Armen der drei früheren Studien. Insgesamt unterschied sich die Rate der Revaskularisationen zwischen den beiden Studienarmen von ICTUS nur gering (54 vs. 79 % im 1-Jahres-Verlauf). Im Grunde vergleicht ICTUS damit nicht Unterschiede in der Revaskularisationshäufigkeit, sondern die späte Revaskularisation mit einer früheren. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die frühe Strategie nach neuerem Verständnis nicht wirklich früh war. So lag die Katheterdiagnostik im Median 23 Stunden nach der Randomisierung, die Zeit von der stationären Aufnahme bis zur Revaskularisierung mag noch deutlich länger gewesen sein. Entsprechend den Daten von ISAR-COOL (9), einer Studie mit wesentlicher Beteiligung des Herz-Zentrums Bad Krozingen, müssen wir davon

ausgehen, dass durch die relativ späte Revaskularisation im so genannten früh-invasiven Arm ein wesentliches Potential verspielt wurde. ISAR-COOL hat gezeigt, dass die meisten Ereignisse früh nach stationärer Aufnahme eintreten und dass deshalb eine Revaskularisation innerhalb von sechs Stunden vorzuziehen ist. Wenn man schon mehr als einen Tag bis zur Revaskularisation wartet, so spielt es möglicherweise keine Rolle mehr, ob sich die Revaskularisation noch um weitere ein bis zwei Tage verzögert, da die entscheidende Risikophase bereits überschritten ist. Dies könnte den geringen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen von ICTUS erklären.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung, die Risikomerkmale aufweisen, eine Intervention innerhalb von sechs Stunden (10). Aufgrund der genannten Einwände gegen ICTUS sind wir am Herz-Zentrum Bad Krozingen davon überzeugt, dass diese Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aufrechterhalten werden muss. Wir werden unser seit Jahren praktiziertes Vorgehen, Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung so rasch wie möglich zu revaskularisieren, beibehalten. In diesem Vorgehen bestätigen uns auch unsere eigenen Daten. Die bereits mehrfach publizierte systematische Aufarbeitung unserer Pati-

enten mit akutem Koronarsyndrom von 1996 - 1999 zeigt, dass bereits in dieser Zeit Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung im Median nach 5,3 Stunden im Katheterlabor behandelt wurden. Dies führte zu sehr guten Ergebnissen mit einer 1-Jahresmortalität von 3,2 % und einer periinterventionellen Infarktrate (das 2-fache der oberen Norm) von 1,9 %.

Literatur:

- (1) VANQWISH (Boden WE et al.) *N Engl J Med* 1998;338:1785-92
- (2) FRISC II: *Lancet* 1999; 354:708-15
FRISC II: 1-Year Follow-up (Wallentin L et al.) *Lancet* 2000, 356:9-16
- FRISC II: 2-Year Follow-up (Lagerqvist B et al.) *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1902-14
- (3) TACTICS/TIMI 18 (Cannon CP et al.): *N Engl J Med* 2001; 344:1879-87
- (4) TIMI IIIB: *Circulation* 1994; 89:1545-6
- (5) RITA 3 (Fox K et al.): *Lancet* 2002; 360:743-51
- (6) Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction: *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:973
- (7) ACC/AHA Guidelines (Braunwald E et al.): *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-74
- (8) ICTUS (de Winter RJ et al.): *N Engl J Med* 2005; 353:1095-104
- (9) Neumann F-J et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment („Cooling-off“ strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. *J Am Med Ass* 2003; 290:1593-9
- (10) *Z Kardiol* 93:72-90 (2004) (www.dgk.org. Leitlinien 2004)

H.-P. Bestehorn

Neues aus der Schrittmachertherapie Algorithmen zur Vermeidung rechtsventrikulärer Stimulation

Bereits seit einigen Jahren mehren sich die Daten, dass eine unnötige rechtsventrikuläre Stimulation bei Schrittmacherpatienten mit erhaltener AV-Überleitung schädliche Folgen haben kann: So hat z. B. die MOST-Studie (1) an über 2000 Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom gezeigt, dass es bei DDD-Stimulation gegenüber VVI-Stimulation aufgrund einer deutlich häufigeren ventrikulären Stimulation im DDD-Modus signifikant öfter zur Entwicklung einer klinischen Herzinsuffizienz kam.

Die DAVID-Studie (2) an über 500 ICD-Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, die in zwei Arme randomisiert worden waren (DDD 70/min vs. VVI 40/min), bestätigt dieses Ergebnis: So lagen die durch Herzinsuffizienz verursachten Todesfälle und Hospitalisationen in der Gruppe mit AV-sequentieller Stimulation signifikant höher als in der Gruppe mit 1-Kammer-Backup-Stimulation.

Aber nicht alleine die Herzinsuffizienz stellt ein Problem dar: So haben die PIPAF-Studie (3) und die DANISH-Studie (4) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Häufigkeit rechtsventrikulärer Stimulation nachgewiesen.

Nach aktueller Datenlage (5, 6) ist es anzustreben, eine ventrikuläre Stimulationsrate unter 10 % zu erreichen. Eine (funktionelle) AAI/R-Stimulation durch Programmierung eines langen AV-Intervalls gelingt auch bei AV-Intervallen bis 300 ms nur in weniger als 50 %. Durch eine Verlängerung der AV-Zeit auf über 300 ms (meist durch eine sogenannte AV-Hysterese) kann eine ventrikuläre Stimulationsrate um 20 % (7) erreicht werden, allerdings mit der Gefahr des im klinischen Alltag wohl eher unbedeutenden (8) „Pseudo-Schrittmachersyndroms“ auf dem Boden einer fast gleichzeitig einsetzenden ventrikulären Erregung und eines nachfolgenden atrialen Ereignisses.

Lösungen?

Mit dem sogenannten AAIsafeR-Modus der Firma Sorin-Ela und dem MVP-Modus (minimal ventricular pacing) der Firma Medtronic stehen jetzt zwei Modi zur Verfügung, die eine überwiegende Funktion im AAI/R-Modus gewährleisten sollen, bei gleichzeitiger permanenter Überwachung der Eigenüberleitung und ggf. Kammerstimulation bei AV-Blockierungen.

Funktionell handelt es sich hierbei um einen ADI/R-Modus mit Umschaltung in den DDD/R-Modus bei Bedarf (Abb. 1).

AAI safeR - MVP - ADI/DDD

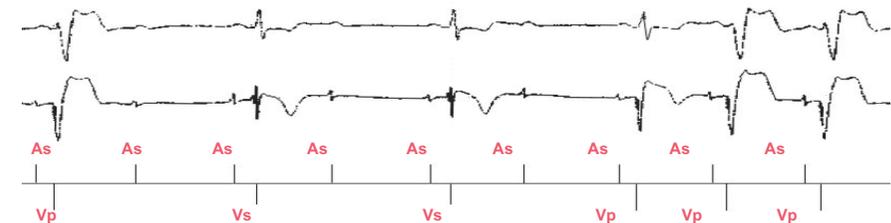
Table I.
The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia Pacing

Position:	I	II	III	IV	V
Category:	Chamber(s) Paced	Chamber(s) Sensed	Response to Sensing	Rate Modulation	Multisite Pacing
	O = None A = Atrium V = Ventricle D = Dual (A + V)	O = None A = Atrium V = Ventricle D = Dual (A + V)	O = None T = Triggered I = Inhibited D = Dual (T + I)	O = None R = Rate modulation	O = None A = Atrium V = Ventricle D = Dual (A + V)
Manufacturers' designation only:	S = Single (A or V)	S = Single (A or V)			

Abb 1: (NASPE PM-Code)

AAI safeR - MVP - ADI/DDD

DDD-Back-up-Pacing bei AV-Block °II (Sorin-Ela):



3 von 12 P-Wellen blockiert => DDD-Pacing
Sicherheitsstimulation wenn kein V-Sense > 3 sec.

Abb 2: EKG AV-Block II

Wann und wie erkennt der Schrittmacher AV-Blockierungen?

AAIsafeR von Sorin-Ela:

- Permanente Überwachung der Vorhoffereignisse (wahrgenommen oder stimuliert) à 12 AA-Zyklen und der nachfolgenden ventrikulären Ereignisse. Bei 3 blockierten Vorhoffereignissen innerhalb eines 12-er Zyklus erfolgt die Umschaltung in den DDD-Modus. Alle weiteren 12 Zy-

klen wird erneut eine Umschaltung in AAIsafeR versucht (Abb. 2)

- Wenn 2 aufeinander folgende Vorhoffereignisse nicht geleitet werden erfolgt Umschaltung in den DDD-Modus (Abb. 3).

- Wenn innerhalb von 3 Sekunden keine ventrikuläre Wahrnehmung erfolgt, Umschaltung in den DDD-Modus.

Kommt es 5-mal nacheinander zu einer Umschaltung in den DDD-Modus.

AAI safeR - MVP - ADI/DDD

DDD-Back-up-Pacing bei AV-Block °III (Sorin-Ela):

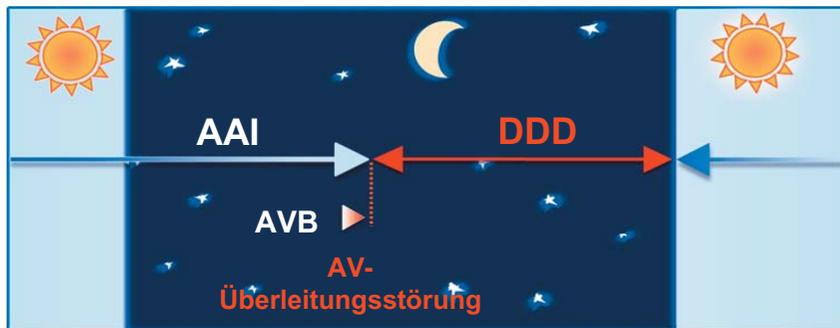


2 aufeinander folgende blockierte P => DDD-Pacing

Abb 3: EKG AV-Block III

AAI safeR - MVP - ADI/DDD

DDD-Pacing bei nächtlichen AV-Blockierungen (Sorin-Ela):



stimuliert nachts wenn nötig DDD und versucht jeden Morgen in AAI zurückzuschalten

Abb. 4: EKG nächtl. AV-Blockierungen

das verbleibt das Aggregat für den Rest des Tages im DDD-Modus und versucht erst am Folgetag erneut in AAISafeR umzuschalten.

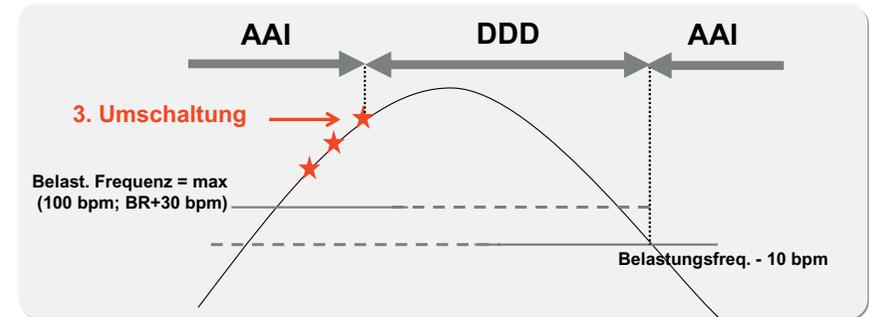
- Bei nächtlich auftretenden AV-Blockierungen erfolgt die Umschaltung nach den Kriterien 1-3, allerdings bleibt das Aggregat bis zum Morgen im DDD-Modus, bevor ein neuerlicher Umschalteversuch auf AAI

durchgeführt wird. Die Erkennung der Tageszeit ist über die Sensoraktivierung geregelt (Abb. 4).

- Für nur unter Belastung auftretende AV-Blockierungen wird eine Belastungsfrequenz definiert oberhalb derer auf AV-Blockierungen mit einem Umschalten und Verbleib in den DDD-Modus reagiert wird bis die Herzfrequenz wieder 10 Schläge/

AAI safeR - MVP - ADI/DDD

DDD-Pacing bei belastungsabhängigen AV-Blockierungen (Sorin-Ela):

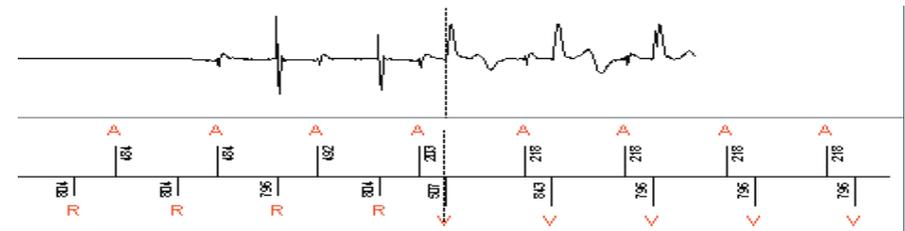


Beim Erreichen einer best. Belastungsfrequenz Umschaltung in DDD mit automatischer Rückprogrammierung nach Beendigung

Abb 5: EKG belastungsabhängige AVB

AAI safeR - MVP - ADI/DDD

DDD-Pacing bei AV-Block °I (Sorin-Ela):



In Ruhe wird ein AV-Block °I toleriert, bei Belastung (Sensor-Aktivierung) erfolgt DDD-Pacing zur AV-Zeit -Optimierung

Abb 6: EKG AVB°I

min unter die definierte Belastungsfrequenz fällt (Abb. 5).

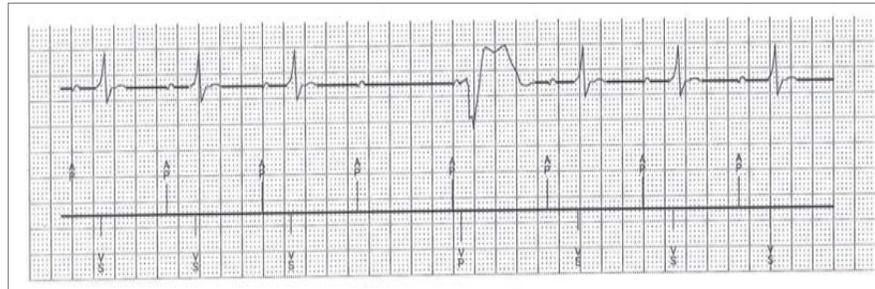
- AV-Blockierungen °I werden in Ruhe im AAI-Modus toleriert, wird sensorvermittelt eine körperliche Belastung registriert, schaltet das Aggregat bis zum Belastungsende in den DDD-Modus (Abb. 6).

MVP von Medtronic:

Der Modus MVP (Minimal Ventricular Pacing) bedient sich lediglich eines Algorithmus: Tritt nach einer atrialen Wahrnehmung oder Stimulation ein, ohne dass zuvor eine ventrikuläre Aktion registriert

AAI safeR - MVP - ADI/DDD

DDD-Pacing wenn
auf ein A-Sense oder A-Pace kein V-Sense folgt (Medtronic):



PR Intervalle werden durch die zugrunde liegende atriale Frequenz
oder atriale Sensorfrequenz bestimmt.
VS muss lediglich vor dem nächsten AS oder AP auftreten.

Abb 7: EKG Medtronic

riert wurde, erfolgt eine ventrikuläre Sicherheitsstimulation (Abb. 7).

Geschieht dies innerhalb von 4 Stimulationszyklen 2 Mal, schaltet der Schrittmacher in den DDD-Modus um. Im Weiteren versucht das Aggregat in bestimmten Intervallen (1 min, 2 min, 4 min, 8 min bis 16 h, danach täglich) MVP erneut zu aktivieren. Für die AV-Zeit bedeutet dies, dass sie im MVP-Modus über die atriale Frequenz, bzw. den Sensor reguliert wird: wird sie zu lang, wird DDD aktiviert. Für das Auftreten von Vorhofflimmern ist ein Mode Switch in den DDI-Modus vorgesehen.

Datenlage?

Erwähnt sein sollen an dieser Stelle zwei Studien zu den oben dargestellten, neuen Operationsmodi:

Zum einen eine randomisierte, prospektive Multizenterstudie über MVP (8) bei 181 Patienten, die bereits mit einem Zweikammer-ICD versorgt

waren. Anlässlich eines regulären Ambulanzbesuchs wurde die Software installiert und die Patienten für einen Monat in zwei Arme (MVP vs. DDD/R) randomisiert; im Anschluss erfolgte ein „Cross-over“ in den entsprechend anderen Arm. Endpunkte - neben der Sicherheit - waren die Prozent atrialer und ventrikulärer Stimulation (Cum%AP und Cum%VP), sowie die Dauer der DDD/R-Stimulation.

Von den gestarteten 181 Patienten verblieben 75 beide Monate in der Studie. Bei annähernd gleicher atrialer Stimulationsrate (Cum%AP 48,7% +/- 38,5 vs. 47,3% +/- 38,4) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ventrikulär (Cum%VP 4,1% +/- 16,3 vs. 73,8% +/- 32,5; $p < 0,0001$). Ferner traten im MVP-Modus keine unerwünschten Ereignisse auf, ein Patient mit permanentem AV-Block dritten Grades verblieb permanent im DDD-Modus, Patienten mit Vor-

hofflimmern wurden im DDI-Modus stimuliert.

Zum anderen die Daten der noch nicht veröffentlichten SafeR-Studie mit AAI safeR an zunächst 234 eingeschlossenen Patienten: Endpunkt war die Effektivität ventrikuläre Stimulation zu vermeiden. Einen Monat wurden alle Patienten im AAI safeR-Modus stimuliert, danach von 182 nachbeobachteten Patienten 135 auf 3 Studienarme randomisiert: AAI safeR, DDD mit langem AV-Intervall und DDD-AMC (AV-Hysterese) (Abb. 8).

Aktuell konnten 96 Patienten beim sogenannten M3-Visit kontrolliert werden (AAI safeR 28 Pat., DDD mit langem AV-Intervall 26 Pat. und DDD-AMC 30 Pat.):

Ähnlich der MVP-Studie, lag der Anteil der atrialen Stimulation in allen drei Armen um 50 %, bezüglich der ventrikulären Stimulationsrate lag diese im AAI safeR-Arm bei 0,04 % +/- 0,19, im Arm mit langer AV-Zeit bei 7,3 % +/- 19,8 und im Arm mit AV-Hysterese bei 34,9 % +/- 35.

Fazit und Ausblick

Mit den beiden neuen Stimulationsmodi stehen zwei effektive und sichere Möglichkeiten zur Vermeidung ventrikulärer Stimulation zur Verfügung. Ob dies tatsächlich zu einer klinischen Verbesserung in puncto Herzinsuffizienz und Auftreten von Vorhofflimmern führt, müssen die Auswertung der 1-Jahresdaten der AAI safeR-Studie, bzw. eine in Durchführung befindliche, zweijährige Stu-

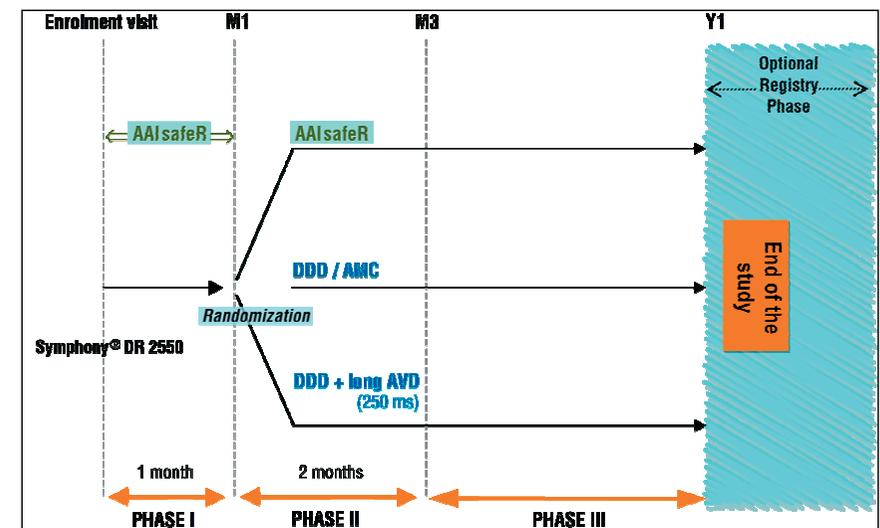


Abb 8: SafeR-Studiendesign

die an geplanten 1000 ICD-Patienten (VVI40 vs. MVP) noch bestätigen.

Sicher ist auch, dass die Auswertung von Langzeit-EKGs bei Schrittmacherpatienten ohne Kenntnis der genauen Programmierung bzw. der Funktion der Modi in Zukunft sicher nicht einfacher werden wird.

Parallel zur Verbesserung der Programmierung besteht die Hoffnung, dass durch eine septale Platzierung der Ventrikel Elektrode die negativen Effekte der rechtsventrikulären Stimulation vermindert werden können. Arbeitshypothese ist hierbei, durch eine Stimulation im Bereich des intrinsischen Reizleitungssystems eine physiologischere Kammerstimulation zu erreichen, wofür unter anderem ein meist deutlich schmalerer QRS-Komplex spricht. Klinische Langzeiterfahrungen hierzu fehlen jedoch noch.

Literatur:

- (1) Sweeney MO et al 2002. PACE 24 (Pt II): 561 Abstract 155.
- (2) Wilkoff BL et al 2002. J Am Med Ass 288:3115-3123
- (3) Mabo Ph et al 2002. PACE 25 (Pt II): 621 Abstract 39
- (4) Nielsen JC et al 2002. J Am Coll Cardiol 42:614 – 623
- (5) Melzer C et al 2004. NASPE Scientific Sessions, PACE 27, Abstract 4153
- (6) Sweeney M et al 2004. Heart Rhythm 1:160-167
- (7) Melzer C et al 2005. PACE 28:521-527
- (8) Sweeney M et al. J Cardiovasc Electrophysiol 16:811-817

J. Schiebeling-Römer



Dr. Mayer, Hermann - Laryngologe 1926
gesehen und festgehalten auf der
„Museum of Modern Art in Berlin“
in der neuen Nationalgalerie
in Berlin September 2004

Otto Dix, geboren 2. Dezember 1891 in Gera als Sohn einer Arbeiterfamilie, ab 1909-1914 Studium an der Kunstgewerbeschule in Dresden. Beeinflussung durch Impressionismus und Expressionismus. Ab 1912 Auseinandersetzung mit deutscher Malerei der Renaissance. Experimente mit kubistischen, futuristischen und später dadaistischen Formen. 1914-1918 Kriegsdienst bei der Feldartillerie und als MG-Schütze in Frankreich und Russland. Das Grauen des Krieges wird zum Grundbestandteil seiner Bilder. 1920 Dix malt kritische dadaistische Gesellschafts-Collagen. 1925-1927 Dix lebt und arbeitet wieder in Berlin, wo seine kritisch-analytische Malerei ihren Höhepunkt. 1927-1933 Professur an der Kunstakademie in Dresden. 1933 Entlassung aus der Lehrtätigkeit durch die Nationalsozialisten. Übersiedelung nach Schloß Randegg bei Singen, 1936 nach Hemmenhofen am Bodensee. 1937 werden seine Werke von den Nationalsozialisten als „entartete Kunst“ diffamiert, 260 von ihnen werden aus deutschen Museen beschlagnahmt, verkauft und zum Teil verbrannt. 1939 vorübergehende Verhaftung nach einem Attentat auf Adolf Hitler, mit dem Dix in Verbindung gebracht wird. 1945 wird Dix zum „Volkssturm“ eingezogen und gerät im Elsass in Gefangenschaft. 1959 Verleihung des Bundesverdienstkreuzes. Ehrungen in Ost- und Westdeutschland. 1969 stirbt Otto Dix in Singen.

Otto Dix: „How can I hurt you?“. Critical Essay - Art in America, (www.findarticles.com)

„In 1925 Dix painted his second chilling portrait of a doctor, Wilhelm Mayer-Hermann (1890-1945), a prominent ear, nose and throat specialist. During museum visits, Dr. Mayer-Hermann liked to linger in front of his portrait and also enjoyed listening to the derogatory comments made by some of the visitors. Among those his daughter recalls were „he looks like a butcher!“ and „I would never go to a doctor who looks like that.“ Dr. Mayer-Hermann agreed, and is said to have remarked: „If anyone recognized me from the picture, they would never come to me as a patient!“. He evidently possessed not only the necessary nerve and self-confidence to sit for Dix, but also the requisite humor to enjoy the brutal visual jokes made at his expense by Dix, then at the height of his most „clinical“ New Objectivity style.“

Neueinstellungen

Im Oktober wurden zwei Gesundheits- und Krankenpflegerinnen (Station I und III), ein Gesundheits- und Krankenpfleger (Station III), eine MTLA für das klinische Labor, eine Auszubildende Sozialpädagogin und drei Zivildienstleistende neu eingestellt.