

Bad Krozingen im November 2005

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

wie in jedem Jahr war die Jahrestagung der American Heart Association das herausragende Ereignis der kardiologischen Welt im November. Wir berichten deshalb in diesem Heft unter anderem über wichtige Studien, die auf diesem Kongress vorgestellt wurden.

Besonders hinweisen möchte ich auf den Beitrag von Herrn Dr. Trenk zur ACTIVE-W Studie, da diese Studie große praktische Konsequenzen hat. ACTIVE-W beschäftigte sich mit der Frage, ob in der Thromboembolieprophylaxe beim Vorhofflimmern Vitamin K Antagonisten durch die Kombination von Azetylsalizylsäure und Clopidogrel ersetzt werden können. Wir haben die Ergebnisse mit großer Spannung erwartet, da uns die Notwendigkeit einer länger dauernden antithrombozytären Therapie nach Implantation eines antiproliferativ beschichteten Stents vor allem bei Patienten mit Vorhofflimmern immer wieder große Schwierigkeiten bereitet. Wie Sie dem Beitrag von Herrn Trenk entnehmen werden, ergab sich, dass die kombinierte Behandlung mit Azetylsalizylsäure und Clopidogrel die Vitamin K Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht ersetzen kann. Das bedeutet für die meisten Patienten mit Stentimplantation bei Vorhofflimmern, dass auf die fortgesetzte Gabe von Vitamin K Antagonisten nicht verzichtet werden kann. Hieraus ergibt sich, dass in der Entscheidung für oder gegen einen antiproliferativ beschichteten Stent bei Patienten mit Vorhofflimmern die Risiken der Restenose sehr sorgfältig abgewogen werden müssen gegen die Risiken einer verlängerten Dreifachtherapie mit Azetylsalizylsäure, Clopidogrel und Phenprocoumon.

Mit den besten Wünschen für die bevorstehenden Feiertage

Ihr

Franz-Josef Neumann

In der Ausgabe 10/05

waren leider im Artikel „Zurück zur Stufendiagnostik beim akuten Koronarsyndrom“ (S. 13) die Seiten beim Umbruch etwas durcheinander geraten: Auf S. 14 folgt S. 12, der Anschluss ist dann nach dem Merkblatt auf S. 19.

Wir bitten um Entschuldigung.

Kongress	4	<i>Vom AHA, Dallas</i>
		<i>Aktive-W Studie: Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern überlegen</i>
	8	<i>Nicht-koronare Katheterinterventionen</i>
	11	<i>Impressionen aus Dallas</i>
	22	<i>TCT Washington</i>
Merkblatt	15	<i>Patientenpfade Rhythmologie/ Schrittmacherimplantation</i>
Frühbesprechung	26	<i>Echokardiographische Beurteilung der linksventrikulären Funktion</i>
Bereiche und Abteilungen	29	<i>KTQ®-Zertifizierung am Herz-Zentrum</i>
Kunst in der Medizin - Medizin in der Kunst	31	<i>Der Jungbrunnen von Lukas Cranach</i>
	31	<i>Neueinstellungen</i>

Vom Jahreskongress der American Heart Association in Dallas / Texas, 12.- 15. November 2005

ACTIVE-W Studie: Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern überlegen

Bei der ersten Hotline-Sitzung in Dallas am 14.11.2005 wurden die mit viel Spannung erwarteten Ergebnisse der in der ersten Septemberwoche 2005 vorzeitig abgebrochenen Active-W-Studie vorgestellt. Das Active-Studien-Programm (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) wurde nach einem 2x2-faktoriellen Design konzipiert (Abb. 1), um neue Behandlungsoptionen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zu untersuchen.

Insgesamt wurden im ACTIVE-Programm nach einem 2x2 faktoriellen Design 14.000 Patienten mit permanentem, paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen, die ein hohes Risiko für vaskuläre Ereignisse haben. Die Patienten mussten neben Vorhofflimmern wenigstens eines der folgenden Kriterien zusätzlich aufweisen:

- Alter ≥ 75 Jahre.
- Medikamentös behandelte Hypertonie.
- Schlaganfall oder periphere Embolisation in der Anamnese.

- Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion < 45 %.
- Periphere Gefäßerkrankung (Periphere Revaskularisation in der Anamnese, Unterschenkel- oder Fußamputation, oder akute intermittierende Claudicatio mit einem Knöchel-Arm-Index des systolischen Blutdrucks < 0,9).
- Bei einem Alter zwischen 55 und 75 Jahren zusätzlich entweder
 - Behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus oder
 - Myokardinfarkt in der Anamnese oder

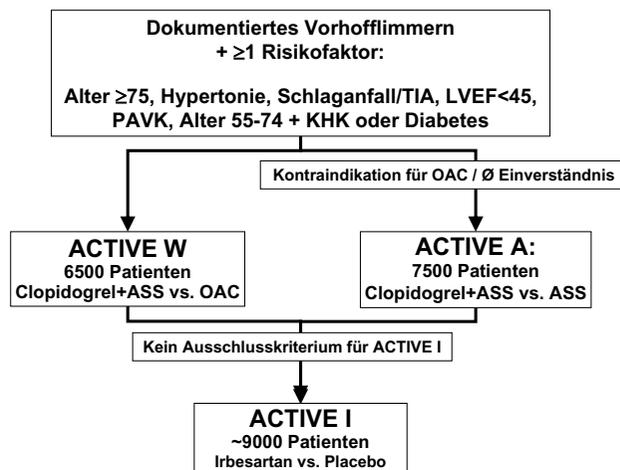


Abb. 1: Übersicht über das ACTIVE – Studienprogramm
OAC = Orale Antikoagulation

- dokumentierte koronare Herzerkrankung.

Das Studienprotokoll sah vor, dass 6.500 geeignete Patienten in den ACTIVE-W Teil der Studie eingeschlossen werden. Patienten in ACTIVE-W durften keine Kontraindikationen für eine Antikoagulation aufweisen und wurden randomisiert offen entweder mit oralen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (OAC: Warfarin oder Phenprocoumon) mit einem Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0 oder mit 75 mg Clopidogrel plus täglich 75-100 mg Azetylsalizylsäure (ASS) behandelt. Die Kontrolle der Antikoagulation sollte zumindest einmal pro Monat erfolgen und konnte wahlweise durch den behandelnden Arzt oder ein zentrales Gerinnungslabor durchgeführt werden.

Patienten, die entweder Kontraindikationen für eine Antikoagulation aufwiesen, oder eine Antikoagulation verweigerten, konnten in den ACTIVE-A Teil des Projekts eingeschlossen werden (insgesamt 7.500 Patienten). Die ACTIVE-A-Patienten werden doppelblind randomisiert entweder mit ASS (Dosis 75-100 mg/Tag) allein oder mit der Kombination von ASS plus Clopidogrel 75 mg täglich behandelt.

Die Teilnehmer von ACTIVE-W und ACTIVE-A können im Weiteren in den ACTIVE-I Teil der Studie eingeschlossen werden. In ACTIVE-I wird doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert untersucht, ob eine zusätzliche Behandlung mit dem Angiotensin-Rezeptor-Anta-

gonisten Irbesartan (300 mg/Tag) vaskuläre Ereignisse durch die Blutdrucksenkung oder die Prävention des atrialen Remodellings über die Blockade von Angiotensin-[AT1]-Rezeptoren verhindern kann.

Primärer Endpunkt der ACTIVE-W Studie war eine Kombination aus Schlaganfall, peripherer systemischer Embolisation, Myokardinfarkt oder Tod vaskulärer Ursache, wobei eine Ereignisrate von 6 % pro Jahr angenommen wurde. Sekundäre Endpunkte waren Blutungskomplikationen und die Gesamtmortalität. Die ACTIVE-W-Studie war auf den Nachweis der Non-inferiority konzipiert, wobei die Nicht-Unterlegenheit dann als bestätigt definiert wurde, wenn zumindest 50 % des Nutzens einer Antikoagulation gegenüber Placebo erreicht wird (→ Odds-ratio von 1,186). Der Studienzeitraum sollte im Mittel 2 Jahre oder bis zum Auftreten von mindestens 1450 bestätigten Endpunkten betragen.

Zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studie war mit 6.706 Patienten die geplante Anzahl in ACTIVE-W eingeschlossen. Die demographischen und klinischen Charakteristika der antikoagulierten (n=3.371) und der mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten (n=3.335) waren vergleichbar (Tab. 1). Beide Patientenkollektive hatten einen CHADS2 Risikoscore (Gage et al. Circulation 2004; 110:2287) von im Mittel 2,0 ± 1,1, weshalb ohne Behandlung mit Antikoagulanzen oder ASS von einer Schlaganfallrate von 4,0 pro 100 Patienten-Jahre auszugehen

ist. Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren etwa 28 % der Patienten mit ASS, 2,5 % mit Clopidogrel und 77 % der Patienten mit oralen Antikoagulationen vorbehandelt.

Das Data Safety and Monitoring Board der Studie hat im September dieses Jahres den vorzeitigen Abbruch der Studie empfohlen, da der primäre kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall, peripherer systemischer Embolie, Myokardinfarkt und vaskulär bedingtem Tod bei Patienten unter thrombozytenhemmender Therapie (C+A) mit 5,64 % pro Jahr im Vergleich zu 3,93 %/Jahr bei antikoagulierten Patienten (OAC) signifikant häufiger aufgetreten war (RR=1,45; p=0,0002; Abb. 2).

Die Anzahl schwerer Blutungen (C+A: 2,4 %/Jahr vs. OAC: 2,2 %/Jahr; p=0,67; Abb. 3) war demgegenüber zwischen den beiden Behandlungsstrategien nicht verschieden. Werden die Komponenten des zusammengesetzten primären Endpunkts einzeln betrachtet, zeigt sich, dass bei den mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten mehr Schlaganfälle und mehr periphere Embolien auf-

Tab. 1: Charakteristika der Patienten der ACTIVE-W-Studie

	OAC (%)	C + A (%)
Anzahl der Patienten	3.371	3.335
Alter ≥ 75 Jahre	35,4	34,5
LVEF < 45	16,9	16,5
Hypertonie	81,5	81,2
Schlaganfall/TIA/Embolus	15,2	14,8
PAVK	3,0	2,9
Alter 54-75 J. mit Diabetes oder KHK	25,2	25,1
CHADS2 Risiko Score	2,0 ± 1,1	2,0 ± 1,1

traten. Die Gesamtmortalität und die Inzidenzen von Myokardinfarkten oder vaskulär bedingtem Tod waren nicht verschieden.

Die vorgestellte Subgruppenanalyse sucht nach Ursachen für das enttäuschende Ergebnis der Studie. Da mit über 75 % ein hoher Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung schon mit Antikoagulationen behandelt war, wurde die

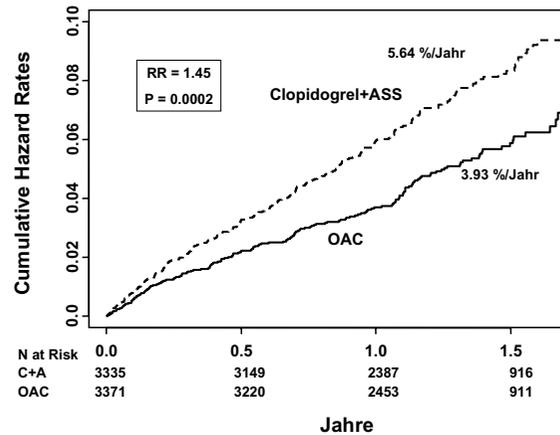


Abb. 2: Primärer kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall, peripherer systemischer Embolie, Myokardinfarkt und vaskulär bedingtem Tod

Häufigkeit des primären Endpunkts in Abhängigkeit von der Vorbehandlung ausgewertet. Besonders wenige thromboembolische Ereignisse traten demnach bei Patienten auf, die zum Zeitpunkt des Einschusses in die Studie bereits antikoaguliert waren und bei denen die Antikoagulation nach Randomisierung fortgesetzt wurde.

Die Ereignisraten waren höher bei Patienten, die von einer vorbestehenden Antikoagulation auf Thrombozytenaggregationshemmer umgestellt wurden (so genannte „Switchers“). Bei Patienten, die bei Einschluss nicht antikoaguliert waren (so genannte „Starters“) sind Thrombozyteninhibition und Antikoagulation hinsichtlich der Ereignisraten vergleichbar.

Die Studie liefert klare Hinweise dafür, dass eine gute Gerinnungseinstellung einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis der ACTIVE-W Studie hat. So profitieren insbesondere die Patienten von der Antikoagulation, deren INR-Werte im Beobachtungszeitraum zu ≥ 65 % im an-

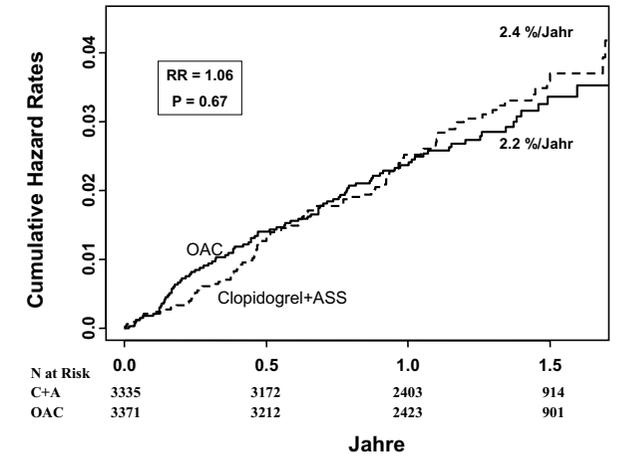


Abb. 3: Schwerwiegende Blutungen in der ACTIVE-W-Studie

gestrebten Zielbereich (INR 2,0-3,0) lagen. Im schlechter eingestellten Subkollektiv (INR < 65 % der Zeit im Zielbereich) ist die Behandlung mit Clopidogrel+ASS der Antikoagulation vergleichbar (Abb. 4).

Blutungskomplikationen treten bei Patienten mit bereits vorbestehender

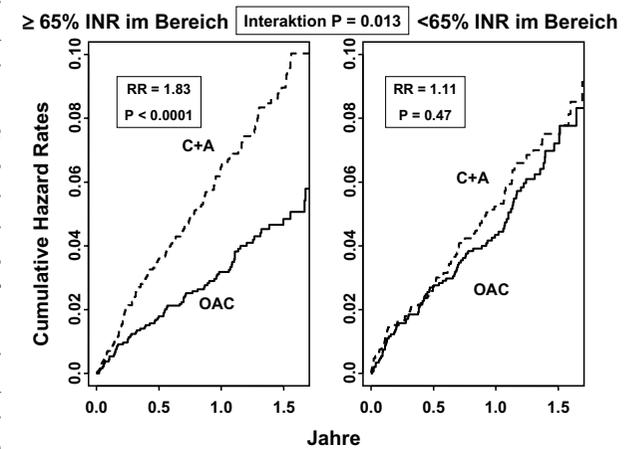


Abb. 4: Einfluss der Qualität der Antikoagulation auf die Ereignisrate des primären Endpunkts

Antikoagulation signifikant weniger häufig auf als bei Patienten, die entweder von einer bestehenden Antikoagulation auf Clopidogrel+ASS umgestellt wurden, oder während der Studie neu antikoaguliert wurden. Patienten, deren INR-Werte schlechter eingestellt waren, erleiden nicht überraschend häufiger schwere Blutungskomplikationen. Die ACTIVE-W Studie bestätigt somit, dass eine sorgfältige Antikoagulation mit INR-Werten, die weitestgehend im Bereich zwischen 2,0 und 3,0 liegen, weiterhin den derzeitigen Gold-Standard der Thromboembolie-Prophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern darstellt. In der Pathogenese intrakavitärer Thromben spielt die Thrombozytenaktivierung offensichtlich

keine primäre Rolle. Kann die Antikoagulation nicht mit der nötigen Sorgfalt durchgeführt werden, stellt die Kombination von Clopidogrel 75 mg plus ASS 75-100 mg täglich eine Alternative der 2. Wahl dar.

Besonders gespannt dürfen wir jetzt auf die Ergebnisse des fortgeführten ACTIVE-A Teils des Studienprogramms sein. Hier wird eine mögliche Überlegenheit der Zweifachtherapie (ASS+Clopidogrel) gegenüber ASS allein bei Patienten, die Kontraindikationen gegenüber einer Antikoagulation aufweisen (also möglicherweise ältere und/oder multimorbide Patienten) oder die eine Therapie mit Cumarin-Derivaten verweigern, untersucht. Auch die ACTIVE-I-Studie wird weitergeführt.

D. Trenk

Nicht-koronare Katheterinterventionen

Die rasante Entwicklung der interventionellen Techniken auf dem koronaren Gebiet macht auch nicht Halt bei den nicht-koronaren Interventionen, hier speziell hinsichtlich der Möglichkeiten von Kathetereingriffen an erkrankten Herzklappen sowie dem verbreiteten Einsatz von Verschlussystemen zur Behandlung der angeborenen Vitien im Erwachsenenalter.

Kathetertechnischer Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO)

Der kathetertechnische Verschluss des (PFO) ist technisch relativ einfach

und die auf dem Markt befindlichen Verschlussysteme sind inzwischen sicher in der Anwendung. B. Meier aus Bern berichtete von 525 Patienten, die zwischen 1994 und 2004 behandelt wurden und bei denen es inzwischen Nachbeobachtungen bis zu 11 Jahren gibt. In 99 % konnte das Verschlussystem erfolgreich implantiert werden. Alle Patienten hatten zumindest ein embolisches Ereignis (61 % zerebrale Ischämie, 31 % TIA) in der Vorgeschichte. Prozedurale Komplikationen (passagere ST-Elevation, Tamponade, Embolisation des Systems – 4mal

bei 525 Patienten) traten in 2,5 % auf, hinterließen aber in keinem Fall bleibende Schäden. Nach einem Jahr waren 98 % der Patienten frei von jeglichem embolischem Ereignis geblieben, nach 10 Jahren noch 96%, in keinem Fall konnten Schäden durch das Verschlussystem nachgewiesen werden. Wichtig erschien der komplette Verschluss des Defektes, denn Patienten mit Restshunt wiesen eine höhere spätere Ereignisrate auf.

Ein interessanter Nebeneffekt des PFO Verschlusses wird bei Patienten beobachtet, die an Migräne leiden. Der Verschluss führt bei der Mehrheit (vor allem Migräne mit Aura) zu einer deutlichen Linderung, überwiegend sogar Beseitigung des Kopfschmerzes. Schlüssige Erklärungen für dieses Phänomen gibt es bisher nicht.

In Großbritannien wurde zu dieser Fragestellung die erste prospektive, randomisierte, doppelblind angelegte Studie durchgeführt (MIST-Trial: Vergleich kathetertechnischer PFO Verschluss vs. Scheinintervention). Zur Teilnahme an der Studie wurde per Internet aufgerufen. Bereits nach wenigen Tagen musste die Seite wegen Überlastung geschlossen werden! Eingeschlossen wurden schließlich 370 Patienten, Anfang des kommenden Jahres ist mit konkreten Ergebnissen zu rechnen.

Auch die Ergebnisse mehrerer prospektiv angelegter Studien zum PFO Verschluss (CLOSURE I Trial, RESPECT Trial) stehen aus.

Katheterinterventionen zur Behandlung von Klappenstenosen

Katheterinterventionen zur Behandlung der Mitralklappen- und Pulmonalklappenstenose sind etablierte Verfahren, die auch in den Guidelines entsprechend berücksichtigt sind.

Die Behandlung der Aortenstenose durch kathetertechnisches Einbringen einer Prothese, 2002 durch A. Criber eingeführt, hatte für großes Aufsehen gesorgt. Die Verbesserung des Katheter/Prothesenmaterials ermöglicht inzwischen auch die retrograde Sondierung der Aortenklappe (Zugang via Art. femoralis; alternativ antegrad via Vene und transseptalen Zugang). Nach wie vor werden nur wenige Patienten dieser Behandlung zugeführt, die Zahlen sind also klein. J. Webb aus Vancouver berichtete von 18 Patienten, bei denen der retrograde Zugang gewählt wurde. In 72 % war eine erfolgreiche Implantation der Prothese (Modell Criber-Edwards) möglich. Bei 2 Patienten kam es frühzeitig zur Prothesendisllokation noch während der Prozedur (die Prothese konnte jeweils geborgen werden). In 2 Fällen kam es zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen (Einführungsschleuse 22-24 French!), davon in einem Fall mit tödlichem Ausgang. Die Mortalität nach 30 Tagen lag bei 11 %. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum (52 ± 42 Tage) zeigten die überlebenden Patienten einen günstigen Verlauf (Verbesserung der Ventrikelfunktion, keine weitere stationäre

Krankenhausbehandlung bei 90 %). Ähnliche Ergebnisse (hohe Frühmortalität, relativ günstiger Langzeitverlauf - teilweise Beobachtungszeitraum > 2 Jahre) berichtete auch die Arbeitsgruppe von A. Cribier, Rouen (RECAST-Study).

Es bleibt festzustellen, dass diese Technik nach wie vor solchen Patienten vorbehalten bleibt, bei denen eine chirurgische Intervention aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes oder bestehender Komorbidität nicht infrage kommt. Es ist abzuwarten, ob eine weitere Verbesserung des Prothesenmaterials eine Erweiterung der Indikation zulässt.

Kathetertechnische Behandlungsmöglichkeiten der Mitralinsuffizienz

Eine der kathetertechnischen Möglichkeiten bei der Mitralinsuffizienz ist das Einbringen eines oder mehrerer Clips über den transseptalen Zugang zur Fixation der Segelenden (Schaffung einer Doppelöffnung entsprechend der Technik der Alfie-

ri-Operation). In die EVEREST I Studie wurden 39 Patienten aufgenommen, um die Sicherheit der Methode und die längerfristige Beeinflussung der Mitralinsuffizienz zu beurteilen. Bei 34 von 39 Patienten konnte der Clip unter Echomonitoring erfolgreich platziert werden, 7 Patienten erhielten 2 Clips. Bei 3 Patienten hatten sich die Clips innerhalb des 30-Tage Beobachtungszeitraums teilweise gelöst; sie wurden chirurgisch versorgt. Ein Patient erlitt eine transitorisch-ischämische Attacke, 65 % der Patienten hatten im 30-Tage Beobachtungsintervall keine oder eine persistierende geringe bis mittelschwere Mitralinsuffizienz. Diese Patienten zeigten auch im Follow-up bis 12 Monate einen günstigen Verlauf. Inzwischen wurde die EVEREST II-Studie initiiert, hier erfolgt die Randomisierung der Patienten entweder in eine Gruppe mit operativer oder in eine Gruppe mit kathetertechnischer Behandlung der Klappeninsuffizienz.

T. Comberg

Impressionen aus Dallas

Dallas ist eine im Kern durchaus überschaubare texanische Großstadt. Gut kann man, wenn man in einem Downtown-Hotel untergekommen ist, alle Wege zu Fuß erledigen - auch den Weg vom Norden der Kernstadt bis in den südwestlichen historischen Kern, dorthin, wo auch das riesige Kongresszentrum steht.

Der diesjährige Jahreskongress der AHA wurde offiziell von 29.000 Kardiologen besucht. Viele von ihnen versammelten sich bei den Hotline Sessions („Latest breaking clinical Trials“) im riesigen Oval der Kongress-Arena, die ca. 10.000 Menschen fasst. Schwerpunkte der diesjährigen Arena-Großveranstaltungen waren einerseits der Appell zur viel stärkeren Beachtung der nichtmedikamentösen Komponenten der Sekundärprävention wie z. B. Lifestyle-änderungen und kalorienbewusste Diäten - dies vor dem Hintergrund der zu erwartenden demographischen Entwicklungen nicht nur in den USA. So lautete der Haupttitel der Eröffnungsveranstaltung durch den Präsidenten der AHA, W. Eckel: „Preventive Cardiology by Lifestyle Intervention: Opportunity and/or Challenge?“

Außerdem standen die sogenannten „translational Events“ im Vordergrund, bei denen eine langjährige Grundlagenforschung über entsprechende Studien Eingang in die Klinik findet. Eine solche vielbeachtete Vorstellung war die Präsentation

der Ergebnisse der multizentrischen Stammzelltherapiestudie beim akuten Myokardinfarkt von dem Privatdozenten Volker Schächinger aus der Arbeitsgruppe Zeiher/Frankfurt.

Vorbemerkung: alte und neue Paradigmen zum Herzmuskelorgan

Als Vorbemerkung zu diesem Thema sei die Präsentation von Dr. Roberto Bolli herangezogen, der einen Überblick über die Stammzellstudien beim akuten und chronischen Myokardinfarkt gab. Er stellt die alten Herz-Paradigmen den neueren gegenüber:

Das alte Herz-Paradigma:

- Das Herz ist ein postmitotisches Organ
- Wir werden mit ca. 5 Billionen Myozyten geboren und diese haben wir für den Rest unseres Lebens
- Wenn Myozyten zugrunde gehen, können sie nicht ersetzt werden
- Alle dies 5 Billionen Myozyten arbeiten mit ca. 70 Schlägen pro Minute für ca. 70 - 100 Jahre

Das neue Herz Paradigma:

- Das Herzorgan ist ein selbstregenerierendes Organ
- Myozyten unterliegen einem langsamen Turnover:
- Sie gehen im Rahmen der Apoptose zugrunde und werden kontinuierlich durch neue Myozyten ersetzt.
- Für diese Erneuerung sind kardiale Stammzellen verantwortlich.

Die Frankfurter Stammzellstudie REPAIR-AMI

REPAIR-AMI steht für "Reinfusion of Enriched Progenitor Cells And Infarct Remodelling in Acute Myocardial Infarction". An der Studie waren 15 deutsche und ein schweizer Zentrum beteiligt. In seiner Präsentation wies Schächinger zu Beginn daraufhin, dass trotz der optimalen Therapie beim akuten Myokardinfarkt die Entwicklung einer Herzinsuffizienz weiterhin die große therapeutische Herausforderung bleibt. Kleinere Vorläuferstudien hätten vermuten lassen, dass die intrakoronare Applikation von mononukleären Knochenmarks-Progenitorzellen zur funktionellen Regeneration des infarzierten Myokards beitragen könnten.

Primäres Ziel der Studien

war es zu überprüfen, ob die intrakoronare Reinfusion von autologen Progenitorzellen - gewonnen aus dem Knochenmark - die globale linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt verbessern kann.

Studiendesign

Abbildung 1 gibt das Studiendesign wieder. Die akuten Infarkt-Patienten erhielten am Tage 3-5 nach ihrer erfolgreichen Reperfusionstherapie ihre

Knochenpunktion und am Tag 3-6 die Reinfusion der angereicherten Progenitorzellen als intrakoronare Infusion. Die Nachfolgeuntersuchung mit Laevokardiogramm fand nach 4 Monaten statt. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion. Sekundäre Endpunkte betrafen die Interaktion des primären Endpunktes mit der Baseline Ejektionsfraktion sowie mit dem Zeitintervall von der Reperfusionstherapie bis zur intrakoronaren Progenitorzell-Infusion. Weitere Endpunkte waren die linksventrikulären Volumina (EDV, ESV) und bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE): Tod, Reinfarkt, Revaskularisationen und Rehospitalisationen wegen Herzinsuffizienz.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die eine

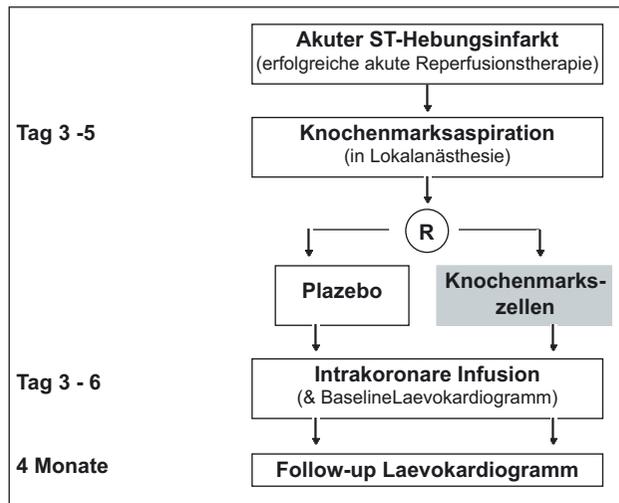


Abb. 1: Aufbau der doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie, (R = Reperfusionsthera-

erfolgreiche Revaskularisationstherapie entweder mit (percutaneous coronary intervention) PCI innerhalb von 24 Stunden erhalten hatten oder die eine Thrombolysetherapie innerhalb von 12 Stunden erfahren hatten, gefolgt von einer Revaskularisation durch PCI innerhalb der nächsten 24 Stunden. Weiteres Auswahlkriterium war eine bedeutsame Wandbewegungsstörung mit einer Ejektionsfraktion von $\leq 45\%$ (visuell geschätzt) zum Zeitpunkt der primär- oder Rescue-PCI.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit regionalen Wandbewegungsstörungen außerhalb des akuten Infarktreaals sowie Patienten, bei denen zusätzliche Gefäße zu revaskularisieren waren. Weitere Ausschlussgründe waren aktive infektiöse Prozesse

(CRP > 10 mg/dl) oder Fieber innerhalb der letzten 4 Wochen, chronisch entzündliche Prozesse, Anämie oder Thrombozytopenie sowie Neoplasien ohne dokumentierte Remissionen innerhalb der letzten 5 Jahre.

Die Studienprozedur: Stammzellgewinnung und Infusion

Die Knochenmarksaspiration erfolgte aus dem Beckenkamm unter Lokalanästhesie 3-5 Tage nach dem akuten Myokardinfarkt. Es wurden 50 ml Knochenmark aspiriert. Nachfolgend wurden die so gewonnenen Progenitorzellen mit einer speziellen Zentrifugationsmethode angereichert. Nachfolgend wurde die Randomisierung der Patienten vorgenommen. Die Reinfusion in das Infarktgefäß erfolgte über 3x3 Minuten

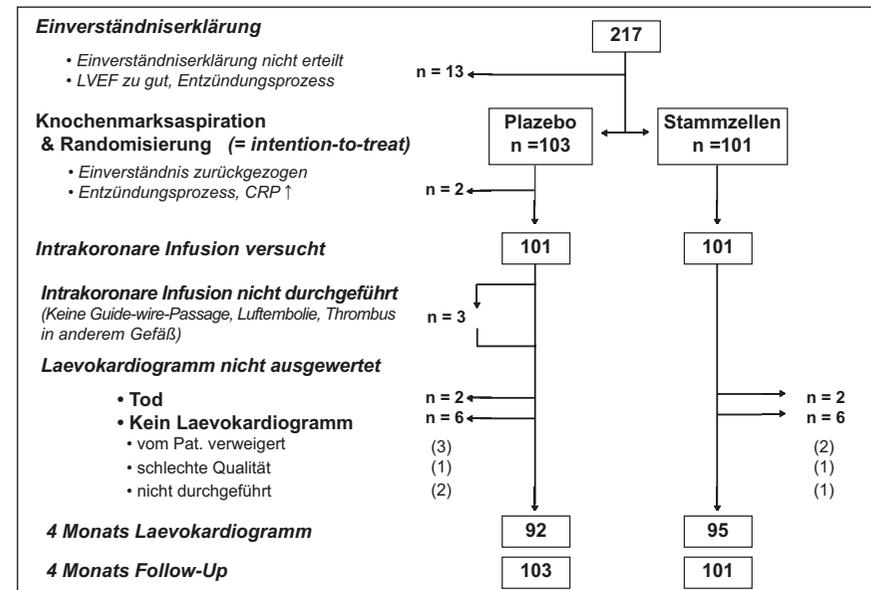


Abb. 2: Studienverlauf (Flowchart)

PATIENTENPFAD RHYTHMOLOGIE

► Schrittmacherimplantation

Die Einverständniserklärung zur Schrittmacherimplantation, auf die hier verwiesen wird, ist im Internet unter www.Herzzentrum.de (Merkblätter 2005) diesem Merkblatt beigelegt.

Tab. 1: Verlauf im Krankenhaus vor Beginn der Studienmedikation

	Plazebo n = 103	Stammzellen n = 101	p
Revasikularisationsmaßnahme			0,37
- Primäre PCI mit Stent (%)	82	86	
- PCI mit Stent nach Lyse (%)	8	14	
Zusätzl. PCI eines anderen Gefäßes	6	12	0,45
Zeitabstand (durchschn.) bis zur ersten Reperfusion (Std.)	4,5	4,5	0,87
Drug-eluting Stents (%)	12	16	0,32
Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor (%)	9	81	0,65
Katecholamine i.v.	8	5	0,41
CK max	16,2	14,5	0,53

Tab. 2: Patientencharakteristika

	Plazebo n = 103	Stammzellen n = 101	p
Alter, Jahre (Durchschnitt ± SD)	7 ± 11	5 ± 11	0,39
Männer (%)	82	82	0,91
Hypertonie (%)	60	55	0,41
Hyperlipidämie (%)	9	53	0,33
Diabetes (%)	21	12	0,069
- insulinpflichtig	8	3	
Raucher (aktiv) (%)	43	47	0,59
KHK-Familienanamnese (%)	36	35	0,85
Infarktgefäß			0,11
- RIA	76	64	
- RCx	4	11	
- Rechte Koronararterie	20	25	

über einen Ballonkatheter, der mit niedrigem Druck die Infarktarterie proximal verschloss. Die Reinfusion erfolgte am gleichen Tag oder ein Tag nach der Stammzellgewinnung.

Die Endpunktparameter wurden quantitativ im Frankfurter Core Lab erfasst (mit Hilfe des auch im Herzzentrum verwendeten CMS-Medis Systems). Gemessen wurden die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF), das enddiastolische und

endsystolische linksventrikuläre Volumen zum Zeitpunkt der intrakoronaren Infusion und 4 Monate später. Abbildung 2 (Flowchart) gibt die numerischen Details von Patienteneinschluss, Randomisierung, Prozeduren und Follow-Up wieder.

Ergebnisse

Bei den Patientencharakteristika gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gab es zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Intrahospitalverlaufes vor der Index-Therapie (Tabelle 2). In beiden Gruppen fand die Progenitorzellinfusion im Median 4 Tage nach der Reperfusionstherapie statt. In der Verum-Gruppe betrug die Anzahl der reperfundierten Stammzellen 236×10^6 mit einem Zellviabilitätsindex von 98 %. Der Anteil der CD 34 + Zellen betrug 1,5 %, ihre absolute Anzahl $3,6 \times 10^6$. Die medikamentöse Nachbehandlung bei

1. Schrittmacher-Indikation¹⁾

(wird von rhythmologischem Funktions- oder Oberarzt überprüft)

- Symptomatische Sinusknoten- und/oder AV-Überleitungsstörung
- Symptomatisches Karotis-Sinus-Syndrom
- Schrittmacherimplantation vor geplanter AV-Knoten-Ablation
- Besondere Indikationen

Vasovagale Synkopen mit Verletzungen und dokumentierte Kardioinhibition

- HOCM
- Long QT-Syndrom
- Prognost. Erwägungen
- Ungeklärte Synkopen

¹⁾DGK Leitlinien Herzschrittmachertherapie: [http://www.dgk.org/leitlinien/Zeitschrift für Kardiologie](http://www.dgk.org/leitlinien/Zeitschrift_für_Kardiologie), Band 94, Heft 10 Z Kardiol: 94:704-720 (2005)

2. Schrittmacher-Anamnese

(zu erfragen/protokollieren)

- Synkope / Schwindel / Kollapszustände
- Bradykardieassoziierte Leistungsminderung / Symptome
- Vormedikation, insbesondere bradykardisierende Substanzen
- Kardiale Grunderkrankung
- Erkrankungen, die mit Störungen der Reizleitung oder -bildung einhergehen können
 - Myokarditis
 - Borreliose
 - Sarkoidose
 - Hypothyreose

- Erkrankungen, die die Implantation beeinflussen können
 - ▶ Verletzungen / Operationen HWS, Schulter, Clavicula
 - ▶ Gefäßanomalien / Thrombosen
 - ▶ Gerinnungsstörungen oder gerinnungsaktive Medikamente
 - ▶ Mamma-Amputation
 - ▶ Thorax-Bestrahlung
 - ▶ Retrosternale Struma
 - ▶ Adipositas permagna
- Allergien (Antibiotika, Lokalanästhetika, Jod etc.)
- Tätigkeiten, die die Schulter / -armbewegung beeinflussen (z. B. Jäger, Sportler)

3. Klinische Untersuchung

- Internistisch-kardiologische Untersuchung
- Schulter- / Armregion

4. Vorbereitung

- Vorbefunde auswärtiger Kliniken / Ärzte und EKG-Dokumente, die die Indikation bestätigen sollen vorliegen bzw. besorgt werden (Stationssekretärin)
- Aktuelles EKG
- Aktuelle Laborwerte (Hb, Gerinnung, Elektrolyte, Niere, TSH), zum Eingriff INR < 2 (oder n. Absprache)
- Aktuelles Röntgenbild (Thorax in 2 Ebenen)
- Aufklärung des Patienten* durch Stationsarzt/-ärztin, wenn möglich am Vortag
- Bei *Aggregatwechsel* muss Information über Steckernorm der liegenden Elektroden vorliegen (bei Einbestellung über unsere Schrittmacherambulanz in der Regel geklärt)
- Weitere Untersuchungen nach Anordnung
- Großzügige atraumatische Rasur des OP-Gebietes (in der Regel rechts infraclaviculär)

*vgl. Einverständniserklärung und Patienteninformation

5. Am Untersuchungstag

- Nüchtern oder kleine Mahlzeit nach Rücksprache
- Medikamente nach Anordnung

6. Nachsorge

- siehe gelben EPU Verordnungsbogen
- Überwachung nach Pflegestandard*
- Bettruhe nach Anordnung
- Oberkörper erhöht lagern 30 Grad
- Sandsack lokal auf Schrittmacher-Verband
- Analgetika und Antibiose nach Anordnung

*vgl. Ablaufstandard am Ende des Dokumentes

• Am Folgetag

- ▶ Laborkontrolle: BB,CRP, INR, PTT, Krea, Na, K
- ▶ EKG (bei Bedarf mit Magnetauflage)
- ▶ Röntgen Thorax in 2 Ebenen (stehend)

• Entlassung

- ▶ bei unauffälligen Kontrollbefunden am Folgetag möglich
 - ▶ oder nach Anordnung (z.B. nach LZ-EKG, sofern angeordnet)
 - ▶ Patienten Informationsbroschüre und Schrittmacherausweis mitgeben
 - ▶ Patient über Verhaltensregeln aufklären
- Verbandswechsel nach 2 Tagen

7. Arztbrief

- In Diagnoseliste folgende Daten erwähnen:
 - ▶ Indikation für Schrittmacherimplantation
 - ▶ Implantationsdatum
 - ▶ Schrittmacherhersteller/-typ (Ein-/Zweikammer-System)
 - ▶ Programmierte Betriebsart
- Fadenzug am 8. postop. Tag oder nach Anordnung
- Ambulante Schrittmacherkontrolle im Herz-Zentrum (Terminvereinbarung Tel. 436/249) oder in Nähe des Wohnorts nach Anordnung
 - ▶ Bei Neuimplantation meist nach 2-3 Monaten (Termin im Brief mitteilen)
 - ▶ Bei Aggregatwechsel meist nach 12 Monaten (Termin im Brief mitteilen falls im Herz-Zentrum geplant)

Pflegestandard zur Schrittmacherimplantation

Vorbereitung/Vortag: Einverständniserklärung Herzschrittmacher- oder ICD-Systeme
bei BV-Schrittmachersystem: zusätzlich Information zur Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems
bei Revisionseingriff: zusätzlich Einverständniserklärung Information zum Revisionseingriff
 Routinelabor vom Aufnahmetag
 Röntgen (Thorax) - bei älter als 3 Mon.
 Information an den Patienten
 Aufklärungsgespräch durch den Stationsarzt
 ggf. Arzt von der Rhythmologie

Untersuchungstag: **Vorbereitung:**
 07:45 Uhr **nüchtern** – Medikamente einnehmen, **außer** Antidiabetika und Diuretika
 bei Termin auf Abruf darf Patient frühstücken, anschließend **nüchtern**
Rasur:
 rechte Thoraxseite (Bereich: Sternum-Brust-Achsel)
 siehe auch Standard Kard: Rasur
 Schmuck auf Station entfernen
 Patient soll mit vollständigen Akten und Röntgentüte zum HK wenn vorhanden Schrittmacherausweis mitnehmen (bei Aggregatwechsel / Revisionseingriffen)

Nachsorge:
 Patient im Herzstuhl abholen (Flügelhemd, Sandsack mitnehmen)
 Nachsorge: siehe Verordnungsbogen der Elektrophysiologie
 Restinfusion - venösen Zugang abstöpseln
 Verbandskontrolle
 vor dem 1. Aufstehen Vitalzeichen messen
 Temperaturkontrolle 1x am Abend

Pflegekategorie: A2/S2

1. Tag nach SM-Implantation: EKG und Röntgen (Thorax)
 venösen Zugang ziehen
 Frühstück auf Station
 Temperaturkontrolle 1x am Abend
 Labor: BB, CRP, Gerinnung

Pflegekategorie: A1/S1

2. Tag nach SM-Implantation: Verbandswechsel durch den Arzt
 Temperaturkontrolle 1x am Abend

Fortsetzung von S. 14

der Krankenhausentlassung zeigte nur bei den Aldosteronantagonisten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Plazebo (= P) 16 %; Stammzelltherapie (= S) 5 %; $p < 0,05$). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) war initial nicht unterschiedlich ($P = 47\%$; $S = 48\%$).

Der primäre Endpunkt:

In beiden Gruppen nahm die EF nach 4 Monaten signifikant zu. Der Zuwachs war aber in der S-Gruppe signifikant größer ($p = 0,021$; Abb. 4). Die absolute Zunahme der EF in % betrug 3,0 % in der Plazebogruppe und 5,5 % in der S-Gruppe.

Sekundäre Endpunkte:

In der Untergruppenanalyse profitierten nur diejenigen Patienten mit einer initial niedrigeren EF ($< 49\%$; Abb. 3). Von besonderer Bedeutung bei der Effektivität war der Zeitpunkt der Stammzelltherapie. Bei der Untergruppenbildung zeigten nur die Patienten mit dem größten Zeitintervall zwischen Infarkt und Stammzellreperfusion von 6 Tagen einen signifikanten Effekt. Das enddiastolische Ventrikelvolumen wurde durch die Stammzelltherapie nicht signifikant verkleinert. Das endsystolische Volumen nahm in der P-Gruppe um 5,6 ml zu, in der S-Gruppe um 0,6 ml ab ($p = 0,043$). In der klinischen Nachverfolgung gab

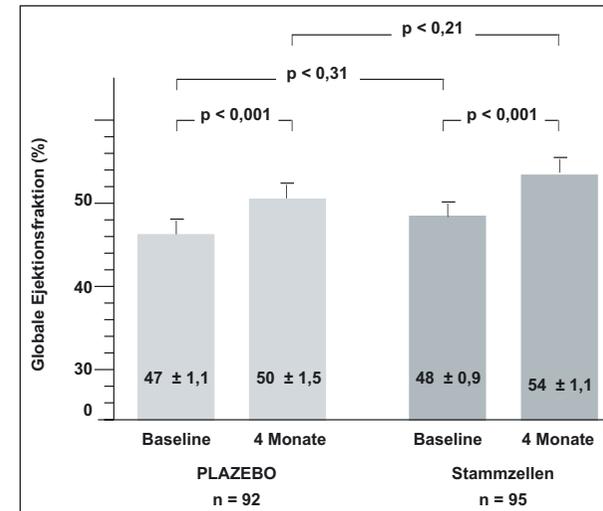


Abb. 3: Änderung der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion - primärer Endpunkt

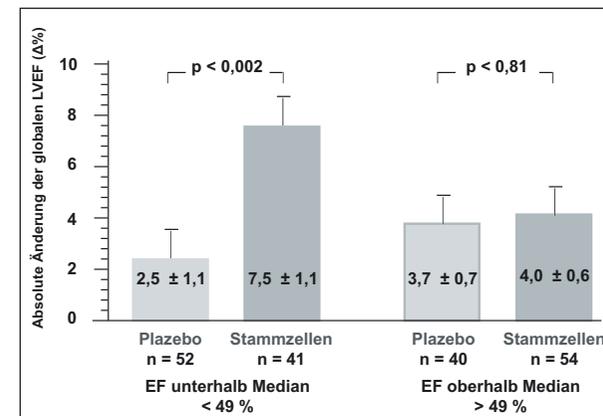


Abb. 4: Interaktion mit der Ausgangs-Ejektionsfraktion - sekundärer Endpunkt

es nach Einzelkriterien keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der Unterschied beim kombinierten Endpunkt (Tod, Herzinfarkt, Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) erreichte mit $p = 0,033$ das Signifikanzniveau.

Zusammenfassung

Schächinger fasste die Ergebnisse wie folgt zusammen:

Die intrakoronare Infusion von Mononukleären Stammzellen aus dem Knochenmark bei interventionell therapierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt

- Verbessert die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- vor allem bei denjenigen Patienten mit der durch Infarkt am schwersten beeinträchtigten linksventrikulären Funktion
- und verhindert signifikant die endsytolische linksventrikuläre Volumenzunahme.
- Sie ist vor allem dann effektiv, wenn sie ≥ 5 Tage nach der Infarkt-Reperfusionstherapie erfolgt.
- Sie ist sicher
- und könnte bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse verhindern.
- Sie ist insgesamt vielversprechend bei der Verhinderung der Entstehung einer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt.
- Größer angelegte Studien sind erforderlich, um den Langzeit-Effekt hinsichtlich Morbidität und Mortalität zu prüfen.

Offene Fragen der bei der Stammzelltherapie:

Die Stammzelltherapie war Gegenstand auch vieler weiterer Plenarveranstaltungen. Einige der offenen Fragen wurden konzentriert von Roberto Bolli aus dem Institut of Molecular Cardiology, Louisville, zusammengefasst:

- Welche Stammzellen sind die besten (Knochenmark, Myokardbiopsie)?
 - Wirken die Stammzellen nur im Infarkttrandgebiet oder können auch zugrunde gegangenes Myokard regenerieren?
 - Könnten sie auch bei älteren Myokardinfarkten regenerativ wirksam sein?
- Eduardo Marban vom John Hopkins Institut formulierte die Forderung an die perfekte Stammzelle zur Behandlung infarzierter Herzen:
- Sollte leicht zu gewinnen sein, z. B. durch klinische Routinemethoden.
 - Sollte zeitnah in großer Zahl kultivierbar und vermehrbar sein.
 - Sollte frei sein von der Belastung ethischer und moralischer Fragen.
 - Sollte wirksam sein bei der Genesung des Herzens sowohl beim Herzinfarkt als auch bei der chronischen Herzinsuffizienz.
 - Sollte auch in Zellbanken akut zur Verfügung stehen können.
 - Sollte sicher sein, vor allem ohne
 - Immunantwort oder Abstoßungsreaktion
 - Tumorbildung
 - Arrhythmien.

Letztlich formulierte Helmut Drexler aus Hannover nach einer Übersicht über die bisherigen einschlägigen Studien folgende Forderungen:

- Sicherheit aller stammzellrelevanten therapeutischen Verfahren
- Langzeitergebnisse über ein Intervall von 4 Monaten hinaus
- Anstrengungen zur Optimierung der therapeutischen Verfahren.

...und letztlich Dallas/Texas beyond the AHA Congress:

Dallas hat seine definitive Berühmtheit am 22. November 1963 erlangt, als Lee Harvey Oswald aus dem 6. Stock des Texas School Book Depository Building den amerikanischen Präsidenten John F. Kennedy erschoss. Kennedy - wegen seiner Anti-Apartheitspolitik vor allem in den Südstaaten von den Weißen nicht geliebt - war schon vor seinem Besuch in dem Südstaat mit ganzseitigen Zeitungsanzeigen von den Exponenten aus Industrie und Kapital gewarnt worden: „Bleib zu Hause, wir brauchen Dich hier nicht!“ Die riesige Präsidenten Wagenkolonne mit offenen Fahrzeugen kam an der scharfen Abbiegung von der Houston Street in die Elm Street nahezu zum Stillstand - ideale Verhältnisse für ein vorbereitetes Attentat. Auf der Elm Street sind weiße Kreuze an den Stellen eingelassen, wo die Schüsse fielen - der zweite von drei abgegebenen Schüssen war der tödliche. Das Gebäude ist heute in seinem 6. Stockwerk Kennedy Museum. Der Besuch dort war bewegend

und hat mich zurückgeführt in die tiefste Betroffenheit, die ich als 14-Jähriger bei der Attentats-Nachricht empfand. Selten habe ich in den USA soviel Objektivität und Zurückhaltung in der Bewertung der Ereignisse vorgefunden wie in diesem Museum. Gleichzeitig wurde deutlich, dass der damalige Präsident auch für das Amerika heute eine Ausnahmeerscheinung war. In dem Museum kann man seine Reden hören, die von geschliffener Sprache, brillanter Intelligenz, enthusiasmierender Überzeugung und von visionärer Kraft leben. Von dem viel beachteten Empfang von Martin Luther King im weißen Haus nach seinem Marsch nach Washington über „ich bin ein Berliner“ bis hin zu Kennedys Aufruf an seine Landsleute: „Fragt nicht, was euer Land für euch tun kann, sondern was ihr für euer Land tun könnt“ war es in Kennedys Leben nur ein kurzer Weg, für das zukünftige Amerika aber von um so größerer Verlust-Bedeutung. Und um so schmerzlicher habe ich den freien Geist dieses charismatischen Menschen bei der Einreise in die Vereinigten Staaten vermisst, als ich eine Stunde lang in einer Reihe mit vielen Kardiologen aus aller Welt stand, bevor die Fingerabdrücke beider Daumen und ein Bild mit einer Web-Cam von mir aufgenommen wurde. Erst dann durften wir das Land der unbegrenzten Möglichkeiten betreten...

H.-P. Bestehorn

TCT Washington 2005

16. - 21.10.2005

Erwartungsgemäß nahm das Thema Drug-eluting-Stents (DES) auf dem TCT einen breiten Raum ein. Die Fragestellungen betrafen mögliche Vorteile für einen der beiden derzeit auf dem Markt befindlichen DES: Cypher - oder Taxus-Stent sowie Neuentwicklungen als zukünftige Alternativen zu den derzeit verfügbaren Stents. Hier ging es sowohl um die Materialeigenschaften der Stents, das Stentdesign, aber auch Neuentwicklungen auf dem Gebiet der antiproliferativ wirkenden Drogen. Weitere Schwerpunkte betrafen die Polymerbeschichtung als Trägersubstanz für die antiproliferativ wirkende Droge, wobei die Polymere proinflammatorisch wirken und im Verdacht stehen, die komplette Endothelialisierung der Stentstruts zu hemmen und möglicherweise die Stentthrombose und die Restenose begünstigen. Schließlich wurden die DES in Ergänzung der bisherigen Studien auch auf ihre Vorteile bei der Rekanalisation chronischer Gefäßverschlüsse, bei der Behandlung von Instent-Restenosen, beim akuten MI, bei Bypassstenosen sowie bei Mehrgefässerkrankungen und Hauptstammstenosen hin untersucht.

ENDEAVOR III wurde im Rahmen der „Late Breaking Trials“ vorgestellt. In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurde der

Zotarolimus-eluting-Stent (ENDEAVOR-Stent von Medtronic) mit dem Sirolimus-eluting-Stent (Cordis) bei Patienten mit koronararteriosklerotischen Stenosen über 50 % verglichen. 118 Patienten erhielten eine Endeavor-Stent-Implantation und 109 Patienten eine Cypher-Stent-Implantation in Stenosen mit einer Läsionslänge zwischen 14 und 27 mm bei einem Gefäßdurchmesser zwischen 2,5 und 3,5 mm.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein „Non Inferiority“ Endpunkt. Es sollte gezeigt werden, dass der Endeavor-Stent nicht schlechter abschneidet als der Cypher-Stent in Bezug auf den late lumen loss (LLL) nach 8 Monaten (angiographische Kontrolle). Sekundäre Endpunkte waren target lesion revascularisation (TLR), target vessel revascularisation (TVR) und target vessel failure (TVF) nach 9 Monaten.

Was den Instent LLL (0,15 mm versus 0,60 mm) und den Insegment late loss (0,13 mm versus 0,34 mm) betrifft, hatte der Cypher-Stent die Nase vorn, denn in ENDEAVOUR III wurde der primäre Endpunkt der Non Inferiority nicht erreicht. Bezüglich des sekundären Endpunktes (MACE= Major cardiovascular events) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stents. Damit hatte der Endeavor-Stent in ENDEAVOR III mit einem identischen

LLL von 0,6 mm nicht besser abgeschnitten als in ENDEAVOR II. Er gehört damit sicher nicht zu den DES der ersten Wahl. In diesem Zusammenhang wurde der Endpunkt LLL als Ersatz für klinische Endpunkte ausführlich diskutiert. Hier konnten Metaanalysen von Studien mit Drug-eluting-Stents zeigen, dass der LLL eng korreliert mit der TLR-Rate (S-förmiger Kurvenverlauf), d. h., dass im Bereich eines late lumen loss von 0,6 mm die Zahl der Re-Interventionen rasch ansteigt. Wie sich der Zotarolimus-eluting-Stent (ABT-587) bei hochkomplexen Stenosen und Risikogruppen wie z. B. Diabetikern verhält ist, sollte in den Folgestudien überprüft werden. In ENDEAVOR IV soll der Endeavor-Stent mit dem Taxus Paclitaxel Eluting-Stent verglichen werden. Die ersten Patienten wurden bereits eingeschlossen. Prof. A. Kastrati stellte die Ergebnisse von **ISAR-Test** vor. In dieser Studie wird ein polymerfreier Rapamycin Eluting-Stent mit einem polymerbeschichteten Paclitaxel freisetzen- den Stent verglichen. Dabei wurde

Rapamycin auf einen Yucon Stent (Translumina) aufgebracht mit Hilfe einer „Stent coating machine“. Der Yucon Stent besitzt eine mikroskopisch rauhe poröse Oberfläche, die die Absorption organischer Substanzen ermöglicht. Ein solches Verfahren erlaubt es dem Interventionalisten, unterschiedliche Konzentrationen einer Droge oder Kombinationen von verschiedenen Drogen im Katheterlabor für spezielle koronare Situationen auszuwählen. Von 450 Patienten mit einer Koronarstenose über 50 % erhielten 225 einen polymerfreien Rapamycin-Stent und 225 einen polymerbeschichteten Paclitaxel-Express-II-Stent. Die angiographische Nachkontrolle erfolgte nach 6 bis 8 Monaten.

Bei der Kontrollangiographie war der In-stent late loss in beiden Stentgruppen identisch mit 0,48 mm (primärer Endpunkt). Die angiographische Restenose lag in der polymerfreien Rapamycinstentgruppe mit 14,2 % nicht signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe mit 15,5 %. Identisch war auch die TLR-

Endpunkt	Endeavor (n=282)	Cypher (n=94)	p	Rate mit 9,3 %.
In-stent mittlerer Lumendiameter (mm)	2,08	2,52	<0,001	Die klinischen
In-segment mittlerer Lumendiameter (mm)	1,92	2,16	<0,001	Endpunkte Tod
In-stent Diameterstenose (%)	24,3	11,0	<0,001	und Myokard-
In-segment Diameterstenose (%)	29,9	23,9	<0,001	infarkt waren in
In-stent binäre Restenose (%)	9,2	2,1	0,02	beiden Gruppen
In-segment binäre Restenose (%)	11,7	4,3	0,04	ebenfalls iden-
In-stent „late loss“ (mm)	0,60	0,15	<0,001	tisch.
In-segment „late lose“ (mm)	0,34	0,13	<0,001	Aus den in Was-

Kandzari D. TCT 2005; October 16-21, 2005; Washington, DC.

Abb. 1: Angiographische und IVUS-Ergebnisse nach acht Monaten.

in welcher Konzentration Rapamycin auf den Stent aufgebracht wurde. Ungünstig scheint auch der Vergleich mit dem polymerbeschichteten Taxus Stent; hier würde sich eher ein Vergleich mit einem polymer beschichteten Rapamycin Stent anbieten. Nicht beantwortet wurde die Frage, ob späte Stentthrombosen durch den Verzicht auf das Polymer verhindert werden können. Hierzu wären Langzeitverläufe an größeren Kollektiven erforderlich. Insgesamt erscheint mir dieses Verfahren im Katheterlabor praktikabel und kostensenkend anwendbar.

Eine weitere Studie, die sich mit der Wirkung von Drug Eluting-Stents beschäftigt hat, ist die von D. Holmes präzentierte **SISR-Studie**. Hier wurde der Sirolimus freisetzende Cypher Stent mit der intravaskulären Brachytherapie im Setting der Instent-Re-Stenose verglichen (The Sirolimus-eluting-Stent versus Intravascular Brachytherapy in In-stent-Restenotic Coronary Artery Lesions). 259 Patienten wurden mit einem Cypher Stent und 125 Patienten mit intravaskulärer Brachytherapie behandelt. Der primäre Endpunkt war die TVF (Target Vessel Failure)

Rate. Die Läsionslänge lag zwischen 15 und 40 mm, die Gefäßdiameter zwischen 2,5 bis 3,5 mm. Nach 9 Monaten betrug die TVF-Rate 12,4 % in der Cypher Stent-Gruppe und 21,6 % in der mit Brachytherapie behandelten Gruppe. Die TLR- und TVR-Rate war ebenfalls in der Cyphergruppe signifikant niedriger als in der Brachytherapie Gruppe. Nach 6 Monaten zeigte die angiographische Analyse einen vergleichbaren late lumen loss im Analysesegment und im proximalen Segmentbereich, aber im distalen Stentbereich war in der Brachytherapie-gruppe signifikant mehr „loss“ zu verzeichnen (0,04 mm versus 0,21 mm). Dieses Ergebnis stellt keine Überraschung dar und wurde eigentlich erwartet. Wie auch in der im Herz-Zentrum Bad Krozingen durchgeführten **TROPICAL-Studie** ist damit der Drug-eluting-Stent die Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung von Instent-Restenosen.

In **PRISON II** wurden die Akut- und Langzeit-Angiographischen und klinischen Ergebnisse von Cypher Stent-Implantationen versus BX velocity bare metal-Stentimplantationen verglichen bei Patienten mit

Endpunkt	Sirolimus-eluting Stent (n=259)	Brachytherapie (%) (n=125)	p
Target vessel failure*	12,4	21,6	0,023
Target vessel Revaskularisation	10,8	21,6	0,008
Target lesion Revaskularisation	8,5	19,2	0,004

* Primärer Endpunkt

Holmes Jr Dr. TCT 2005; October 16-21, 2005; Washington, DC.

Abb. 3: SISR: Klinische Ergebnisse nach 9 Monaten.

Endpunkt	Bare-metal Stent	Cypher	p
MACE* (%)	20	4	<0,001
TVF** (%)	24	8	0,003
% Diameterstenose, in-stent	48,75	22,01	<0,0001
% Diameterstenose, in-segment	53,32	31,85	<0,0001
Late loss, in-stent (mm)	1,09	0,05	<0,0001
Late loss, in-segment (mm)	0,64	-0,07	<0,0001
Binäre Restenose (in-stent) (%)	41	11	<0,0001
Binäre Restenose (in-segment) (%)	36	7	<0,001
Erneuter Gefäßverschluss (%)	13	4	<0,04

* MACE = kardialer Tod, Myokardinfarkt, Target vessel Revaskularisation wegen Ischämie
 ** Kardialer Tod und/oder Myokardinfarkt bzw. Target vessel Revaskularisation wegen Ischämie

Suttorp M. TCT 2005; October 16-21, 2005; Washington, DC.

Abb. 2: PRISON II: Klinische und angiographische Ergebnisse.

chronisch verschlossenen Koronararterien. Jeweils 100 Patienten wurden randomisiert für die Implantation eines Cypher oder BX velocity Stents und wurden postinterventionell, nach 30 Tagen, 6, 12 und 24 Monaten nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war die angiographische binäre Restenose nach 6 Monaten. Auch hier erwies sich der Drug-eluting-Stent als eindeutig überlegen in Bezug auf die binäre Restenose (In-stent-Restenosis) mit 7 versus 36 % und die Reverschlussrate mit 4 % versus 12 %. Die TLR-Rate betrug für die DES 4 % versus 19% für die Bare Metal-Stent-Gruppe. Bei der Rekanalisation chronischer Gefäßverschlüsse mit relativ kurzen Ver-

schlusslängen, großen Gefäßen und bei Patienten mit niedrigem Risiko-profil ist der Cypherstent im Vergleich mit einem BMS die bessere Wahl.

Schlussendlich konnte Dr. S. Windecker (Bern) in einer Metaanalyse von 7 Studien (SIRPACT) mit Cypher- und Taxusstents (BASKET, CORPAL, ISAR-DIABETES, ISAR-DESIRE, REALITY, SIRTAX, TAXI) zeigen, dass der Cypherstent im Vergleich mit dem Taxusstent die TLR und die Restenose wirksamer reduziert. Dagegen zeigte sich keine signifikanter Unterschied in Hinblick auf MACE (Tod, MI, und Stentthrombose).

K.-D. Werner

Echokardiographische Beurteilung der linksventrikulären Funktion

Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion im Echo beinhaltet:

- Linksventrikuläre Maße
 - ▶ Enddiastolisch: Durchmesser bzw. Volumen,
 - ▶ Endsystolisch: Durchmesser bzw. Volumen;
- Die Beurteilung der systolischen Funktion
 - ▶ Global
 - ▶ Verkürzungsfraction,
 - ▶ Ejektionsfraction,
 - ▶ Regional;
- Beurteilung der diastolischen Funktion.

Linksventrikuläre Maße

Die linksventrikulären Durchmesser werden von parasternal oder subkostal mit dem M-Mode gemessen. Hierbei wird der linke Ventrikel zunächst im Längsschnitt dargestellt, so dass eine senkrechte Anlotung von Septum und Hinterseitenwand gewährleistet ist. Die Messung selbst erfolgt im Kurzachsenschnitt im basalen linken Ventrikel in Höhe des Mitralhalteapparates. Der enddiastolische Durchmesser wird zum Zeitpunkt des Beginns des QRS-Komplexes gemessen, der endsystolische Durchmesser zum Zeitpunkt der maximalen Einwärtsbewegung. Falls keine senkrechte Anlotung des linken Ventrikels möglich ist, wird der enddiastolische Dime-

ter des linken Ventrikels im enddiastolischen 2 D-Standbild ausgemessen.

Die im M-Mode oder im 2 D-Echo gemessenen linksventrikulären Durchmesser sind relativ gut reproduzierbar und haben sich deshalb in erster Linie zur Größenbestimmung des linken Ventrikels durchgesetzt. Der obere Normwert des enddiastolischen Durchmessers beträgt 31 mm/m² Körperoberfläche (Männer ≤ 59 mm, Frauen ≤ 55 mm).

Die linksventrikulären Maße können auch als Volumina bestimmt werden. Hierbei hat sich besonders die Scheibchensummations-Methode nach Simpson durchgesetzt. Die enddiastolische und endsystolische Kontur des linken Ventrikels wird in einer oder zwei Ebenen am Monitor umfahren. Hieraus errechnet der Computer dünne Scheiben von der Basis bis zum Apex, die zum linksventrikulären Volumen aufsummiert werden.

Beurteilung der linksventrikulären Funktion

Die globale linksventrikuläre Funktion wird im Echo häufig nur als Gesamteindruck der Kontraktilität geschätzt. Die systolische Funktion wird hierbei als normal oder gering, mittelschwer und schwer beeinträchtigt beurteilt. Als Messwert wird bei Fehlen von wesentlichen regionalen

Wandbewegungsstörungen die Verkürzungsfraction aus dem M-Mode herangezogen. Sie berechnet sich nach der Formel

$$VF = (ED - ES) : ED$$

(VF: Verkürzungsfraction, ED: Enddiastolischer Durchmesser, ES: Endsystolischer Durchmesser).

Eine normale Pumpfunktion liegt bei einer Verkürzungsfraction von ≥ 0,3 beziehungsweise 30 % vor.

Besser wird die linksventrikuläre Funktion durch die Ejektionsfraction beschrieben, insbesondere wenn regionale Wandbewegungsstörungen vorliegen. Aus den Ventrikel-Volumina berechnet sich die Ejektionsfraction nach der Formel

$$EF = (EDV - ESV) : EDV$$

(EF: Ejektionsfraction, EDV: Enddiastolisches Volumen, ESV: Endsystolisches Volumen).

Obwohl die Absolutwerte der Volumina in der Echokardiographie keine gute Korrelation mit dem Goldstandard Kernspintomographie zeigen und eher unterschätzt werden, zeigt die Ejektionsfraction eine brauchbare Korrelation mit anderen Methoden. Die Beurteilung der globalen Pumpfunktion des linken Ventrikels wird nach der geschätzten oder besser gemessenen Ejektionsfraction beurteilt:

Normal („LV 0“)	≥ 55 %
Gering beeinträchtigt („LV 1“)	40 - 55 %
Mittelschwer beeinträchtigt („LV 2“)	30 - 39 %
Schwer beeinträchtigt („LV 3“)	< 30 %

Dies weicht gering von der bisherigen Praxis im Herz-Zentrum ab. Eine kleine Infarkt Narbe führte bisher - auch bei noch normaler Ejektionsfraction - zu der

Bewertung einer leicht beeinträchtigten Pumpfunktion (LV 1), während jetzt die globale LV-Funktion als noch normal (LV 0) eingestuft wird. Auch werden in Zukunft Zwischenstufen möglichst vermieden und anhand der Ejektionsfraction einer der Kategorien zugeordnet.

Regionale systolische Funktion

Die regionale Pumpfunktion wird anhand der systolischen Einwärtsbewegung und Wanddickenzunahme beurteilt. Man unterscheidet Normo-, Hypo-, A- und Dyskinesie. Die regionale Zuordnung erfolgt anhand des 17-Segmente-Modells, wie im Herz-Zentrum aktuell 09/02 ausführlich beschrieben.

Der linke Ventrikel wird in Längsrichtung in drei gleiche Teile unterteilt. Hieraus ergeben sich drei Kurzachsenschnitte, die die lange Achse senkrecht schneiden. Das basale und mittlere Drittel werden in 6 Segmente von je 60 Grad aufgeteilt (Abb. 1). Das apikale Drittel wird nur in vier Segmente unterteilt (Abb. 2). Jenseits des apikalen Kavums wird die apikale Kappe als 17. Segment bezeichnet (Abb. 3). Bei der Benennung der Segmente wurde der Begriff posterior ganz vermieden, da er unterschiedlich und missverständlich gebraucht wurde.

Beurteilung der diastolischen Funktion

Die diastolische Funktion wird anhand des Mitraleinstromprofils mit dem Verhältnis von E- zu A-Gipfel und der Dezelerationszeit (DT) sowie der diastolischen Mitralringgeschwindigkeit im Gewebedoppler (E_m) eingeteilt in

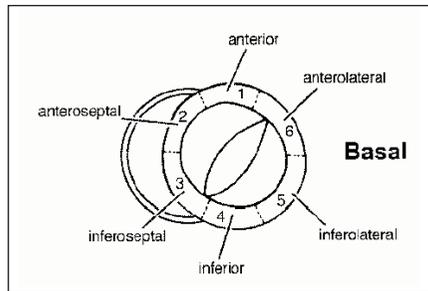


Abb. 1: Basaler Kurzachsenschnitt

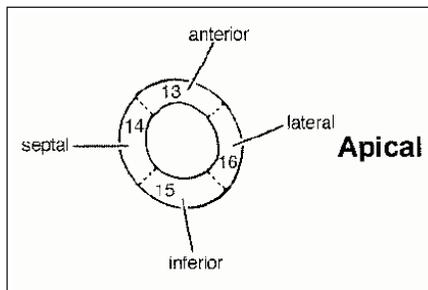


Abb. 2: Apikaler Kurzachsenschnitt

- normal,
- verzögerte Relaxation,
- pseudonormal und
- Restriktion

(s. Tab. 1). Das Muster einer verzögerten Relaxation ist häufig zu beobachten bei älteren Patienten, Patienten mit linksventrikulärer Hy-

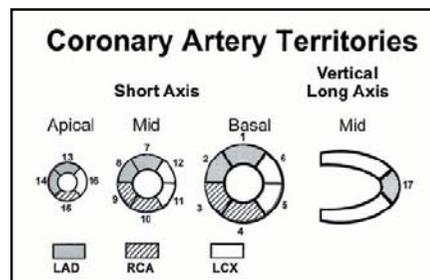


Abb. 3: Ungefähre Zuordnung der koronaren Versorgungsgebiete zu den linksventrikulären Wandsegmenten bei Normalverteilungstyp.

pertrophie oder bei eingeschränkter systolischer Pumpfunktion. Es bedeutet bei diesen Patienten, dass der linksatriale Druck in Ruhe nicht angehoben ist und ergibt somit keinen entscheidenden Hinweis auf eine diastolische Funktionsstörung. Bei pseudonormalem und insbesondere restriktivem diastolischem Muster ist hingegen der linksatriale Druck deutlich erhöht und es liegt meistens eine erheblich diastolische Funktionsstörung vor. Bei nicht eindeutigen Befunden werden weitere Parameter zur Beurteilung hinzugezogen (z. B. Valsalva-Pressversuch).

N. Jander

Tab. 1: Beurteilung der diastolischen Funktion

	normal	verzögerte Relaxation	pseudonormal	Restriktion (reversibel)	Restriktion (irreversibel)
E/A	> 1	< 1	1-2	> 2	> 2
DT (ms)	150-220	> 220	150-220	< 150	< 150
E _m (cm/s)	> 10	< 8	< 8	< 8	< 8
E/E _m	< 10	< 10	> 10	> 10	> 10

KTQ[®]-Zertifizierung am Herz-Zentrum

Nach monatelanger Vorbereitung und mit in den letzten Wochen wachsender Spannung war es endlich soweit: am Montag, den 28.11. kamen die KTQ[®]-Visitoren in unser Haus. Der erste Abend war für die interne Vorbereitung der Visitoren reserviert. Der ökonomische Visitor (1), der ärztliche Visitor (2), der pflegerische Visitor (3) und die Visitationbegleiterin (4) mussten sich zunächst über den Visitationsverlauf abstimmen, da sie in dieser Runde zum ersten Mal als Team zusammentraten.

Am 29. und 30.11. waren dann auch Mitarbeiter des Herz-Zentrums gefragt: nach den Wünschen der Visitoren waren verschiedene Mitarbeiter eingeladen, um im kollegialen Dialog Fragen über die Abläufe in allen Bereichen zu beantworten. Hierbei kam es den Visitoren einerseits darauf an, stichprobenartig zu überprüfen, ob die Angaben im Selbstbewertungsbericht auch mit den realen Gegebenheiten übereinstimmen und andererseits, Stärken oder Verbesserungspotentiale zu erkennen. Eine Abrundung des Bildes für das Visitioren-Team erfolgte in den zahlreichen Vor-Ort-Begehungen. Hier konnten die Visitoren die Gelegenheit nutzen, die Theorie mit etwas Leben zu füllen und weitere Mitarbeiter in die Befragungen einzubeziehen.

Wir können auf zwei anstrengende, aber sehr aufschlussreiche und wertvolle Tage zurück blicken. Die stets faire und freundliche Atmosphäre sorgte dafür, dass die zu Beginn der Interviews eher angespannten Mienen nach und nach lockerer wurden. Manch ein Passant mag sich sogar über das Eine oder Andere Lachen gewundert haben, welches aus dem Seminarraum 2 nach Außen drang - ein Zeichen für die entspannte und offene Atmosphäre, die die kollegialen Dialoge immer begleitete. Insgesamt war der Eindruck, den die Visitoren von unserem Haus gewinnen konnten, überaus positiv: sie trafen auf eine sehr motivierte, auskunftwillige und gut vorbereitete Mitarbeiter-Mannschaft, die hohe Motivation und das große Engagement der Mitarbeiter wurden ausdrücklich als Stärke erwähnt.

In einer kurzen Feedback-Runde im Anschluss an die Visitation wurden die beiden Beauftragten des Qualitätsmanagements und die Geschäftsführung zu weiteren Stärken und Verbesserungspotentialen zu allen Kategorien informiert. Die Visitoren konnten bei der nachfolgenden Versammlung in der Aula des Herz-Zentrums den zahlreich erschienenen Mitarbeitern unter großem Beifall verkünden, dass sie der KTQ[®]-Geschäftsstelle empfehlen werden, uns das Zertifikat zu erteilen.

Ich persönlich habe im Rahmen meiner Arbeit mit der Zertifizierungs-Vorbereitung im letzten Jahr das Herz-Zentrum noch viel gründlicher kennen gelernt und war überrascht, welche hohe Motivation und Kompetenz in allen Bereichen anzutreffen ist. Meine schönste Erfahrung war, viele Mitarbeiter

aus völlig anderen Berufsgruppen oder Arbeitsbereichen kennen lernen und mit ihnen zusammenarbeiten zu können. Aus dieser Zusammenarbeit sind sehr wertvolle interdisziplinäre Projekte hervorgegangen. Der mit der Zertifizierung wieder ins Haus eingekehrte Pioniergeist wird uns die Lösung zukünftiger Probleme sicher erleichtern. Auch in diesem Sinne hat sich die Einführung des Qualitätsmanagements wirklich gelohnt. Ich danke allen sehr herzlich, die mich in meiner Arbeit unterstützt haben und sicher auch weiterhin unterstützen werden.

Dr. J. Koster

Literatur:

- 1) Herr Liebich, Verwaltungsleiter des Krankenhauses München-Schwabing
- 2) Herr Dr. Scharf, Oberarzt auf der Intensivstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universität Erlangen
- 3) Herr Weyers, stellvertretender Pflegedirektor Krankenhaus Grevenbroich
- 4) Frau Krüger, Fa. SAMA Cert Stuttgart

Neueinstellungen

Im November wurde neu eingestellt: Ein Gesundheits- und Krankenpfleger (Stat. 3), eine Assistenzärztin in der Chirurgie und ein Assistenzarzt in der Kardiologie sowie eine Zivildienstleistender.

Der Jungbrunnen von Lukas Cranach dem Älteren, gesehen und festgehalten in der neuen Nationalgalerie in Berlin (Nähe Potsdamer Platz)

Lucas Cranach (der Ältere) wurde 1472 als Sohn eines Malers in Kronach in Franken geboren. Im Frühjahr 1505 wird er Hofmaler Kurfürst Friedrichs III. von Sachsen in Wittenberg. Um 1512 heiratete Lucas Cranach Barbara Brengebier, die Tochter des Gothaer Bürgermeisters und sie bekamen 1515 ihren Sohn Lucas d. J. (den Jüngeren). Cranachs waren gute Freunde der Familie Luther und sie waren im Juni 1525 Trauzeugen bei Luthers Heirat. 1537 wird Lukas Cranach zum Bürgermeister von Wittenberg. Das hier gezeigte Bild „Der Jungbrunnen“ ist in der neuen Nationalgalerie in Berlin zu sehen. Es entstand 1546 und erzählt den Traum der Menschheit von ewiger oder wieder gewinnbarer Jugend. Insofern passt dieses Bild gut zum in dieser Ausgabe erschienenen Beitrag zur Stammzeltherapie beim akuten Myokardinfarkt...

H.-P. Bestehorn

Abbildung umseitig

