

Bad Krozingen Dezember 2005 / Januar 2006

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

eine effektive Vorbehandlung mit einem Thienopyridin, wie Clopidogrel, reduziert die Häufigkeit periinterventioneller Infarkte bei Katheterbehandlung von Koronarstenosen um 2 % absolut. Außerdem hat die ISAR-REACT Studie, die mit maßgeblicher Beteiligung des Herz-Zentrums Bad Krozingen durchgeführt wurde, gezeigt, dass die effektive Vorbehandlung mit Clopidogrel die sonst notwendige periinterventionelle Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten überflüssig macht (New England Journal of Medicine 2004). Aus diesem Grund empfehlen wir bei allen Patienten, die als mögliche Kandidaten für eine Katheterintervention koronarangiographiert werden sollen, eine Vorbehandlung mit Clopidogrel. Dieses Vorgehen ist in Europa weit verbreitet, wird jedoch von unseren amerikanischen Kollegen mit einer gewissen Skepsis betrachtet. Die Skepsis gründet sich auf eine mögliche, nicht vorhersehbare Notwendigkeit zur dringlichen Bypassoperation und der sich dann ergebenden Gefährdung durch vermehrte Blutungskomplikationen.

Wir haben diese Problematik kürzlich in unserem kardiologisch-kardiochirurgischen Kolloquium aufgegriffen. Herr Dr. M. Gick konnte zu diesem Thema neuere Analysen aus der PCI-CURE Studie vortragen. Diese zeigen, dass sich aus der generellen Vorbehandlung mit Clopidogrel auch bei unbekanntem Koronarstatus eine sehr günstige Nutzen-Risiko-Relation ergibt. Wie Sie in dem Beitrag von Herrn Gick in diesem Heft entnehmen können, verhindert die generelle Vorbehandlung pro 1000 Patienten 17 schwere kardiale Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) um den Preis einer zusätzlichen schweren perioperativen Blutung. Diese Risikoabschätzung, die in Circulation publiziert wurde, beruht noch auf dem früher üblichen Anteil von Patienten mit Empfehlung zur Bypassoperation. Da inzwischen ein weit größerer Teil katheterinterventionell behandelt werden kann, dürfte die aktuelle Nutzen-Risiko-Relation noch günstiger für die Verwendung von Clopidogrel sein.

Einen guten Start in das neue Jahr 2006 wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Frühbesprechung

4 *Echokardiographische Beurteilung der Aorteninsuffizienz*

12 *Vorbehandlung mit Aspirin und Clopidogrel:
Erhöhtes Blutungsrisiko bei kardiochirurgischen Eingriffen?*

Merkblatt

7 *Patientenpfade Rhythmologie/
Defibrillatorimplantation*

16 *Neueinstellungen*

4 Echokardiographische Beurteilung der Aorteninsuffizienz

Mehrere amerikanische und europäische kardiologische Gesellschaften haben in einem ausführlichen Artikel Richtlinien zur echokardiographischen Beurteilung der Aorteninsuffizienz publiziert (1). Diese Richtlinien setzten sich international durch und gelten auch im Herz-Zentrum als Standard (Tab. 1).

Mit der Farbdopplermethode ist es in aller Regel kein Problem, eine Aorteninsuffizienz nachzuweisen oder auszuschließen, oder eine leichte Insuffizienz von einer bedeutsamen zu unterscheiden. Schwieriger ist es, eine Unterscheidung zwischen einer mittelschweren und einer schweren Aorteninsuffizienz zu treffen. Hierfür müssen meist mehrere echokardiographische Parameter herangezogen werden, aufgrund derer dann

die Einordnung in eine der Kategorien erfolgt.

Morphologie

Ein morphologisch deutlich sichtbarer Defekt an der Aortenklappe beinhaltet in aller Regel auch eine schwere Aorteninsuffizienz. Kann ein solcher morphologischer Defekt nicht dargestellt werden, schließt dies aber, insbesondere bei der transthorakalen Untersuchung, eine schwere Aorteninsuffizienz nicht aus. Selbst in der transösophagealen Untersuchung können manche Defekte, die eine schwere Aorteninsuffizienz verursachen, nur schwer dargestellt werden.

Linksventrikuläre Diameter

Eine schwere, chronische Aorteninsuffizienz verursacht in aller Regel

	leicht	mittelschwer	schwer
Vena contracta [cm]	< 0,3	0,3 - 0,6	> 0,6
Verhältnis der Weite des Aortenregurgitationsjets zur Weite des linksventrikulären Ausflusstrakts [%]	< 25	25 - 64	≥ 65
Verhältnis der Fläche des Aortenregurgitationsjets zur Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts [%]	< 5	5 - 59	≥ 60
Pressure half-time [ms]	> 500	500 - 200	< 200
Regurgitationsvolumen [ml/Schlag]	< 30	30 - 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion [%]	< 30	30 - 49	≥ 50

Tab. 1: Echokardiographische Parameter zur Beurteilung des Schweregrades einer Aorteninsuffizienz. Nach [1].

- 5 eine deutliche Dilatation des linken Ventrikels. Somit ergibt sich bei erheblicher Dilatation (enddiastolisch > 65 mm) des linken Ventrikels und nachgewiesener Aorteninsuffizienz immer der Verdacht auf eine schwere Regurgitation. Umgekehrt schließt die normale Größe des linken Ventrikels eine chronische, schwere Aortenregurgitation praktisch aus. Bei vorbestehender, konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie wird gelegentlich eine adäquate Dilatation vermisst. Sie fehlt regelhaft bei der akuten Aorteninsuffizienz.

Breite des Regurgitationssignals (Jet-Breite)

Die Ausdehnung der Farbwolke des Aorteninsuffizienzjets im linken Ventrikel ist stark abhängig von der Geräteeinstellung und der Schallbarkeit des untersuchten Patienten und daher kein guter Parameter zur Bestimmung des Schweregrades der Aorteninsuffizienz. Die Jetbreite unmittelbar unterhalb der Aortenklappe gibt bessere Hinweise auf den Schweregrad der Aorteninsuffizienz. Die Jetbreite kann im Längsschnitt als Diameter oder im Querschnitt als Fläche bestimmt werden. Sie wird meistens in Beziehung zum Diameter, beziehungsweise zur Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes gesetzt. Ein Verhältnis von < 25 % (Verhältnis der Diameter) oder < 5 % (Verhältnis des Flächen) ist spezifisch für eine geringe Aortenregurgitation. Umgekehrt ist ein Verhältnis von über 65 % beziehungsweise über 60 % ein Zeichen einer schweren Aorteninsuffizienz. Bei stark exzentrischen Regurgitati-

onsjets ist es häufiger nicht möglich dieses Verhältnis exakt zu bestimmen.

Vena contracta

Als Vena contracta bezeichnet man den engsten Punkt des Regurgitationsjets der in oder unmittelbar unterhalb der Regurgitationsöffnung auftritt. Die Vena contracta wird bei der Aorteninsuffizienz am besten im Längsschnitt von parasternal oder von transösophageal gemessen. Die Farbumschlaggeschwindigkeit sollte dabei auf 50 bis 60 gestellt werden. Eine Vena contracta von über 6 mm gilt als Zeichen einer schweren, von unter 3 mm einer leichten Aorteninsuffizienz.

Druckhalbwertzeit (Pressure-Half-Time)

Das Dopplersignal der Aorteninsuffizienz (Abb. 1) spiegelt die Druckverhältnisse zwischen Aorta und linkem Ventrikel wieder. Bei leichter Aorteninsuffizienz bleibt über die ganze Diastole ein hoher Druckgradient zwischen Aorta und linkem Ventrikel bestehen. Bei schwerer Aorteninsuffizienz oder fehlender Ventrikeladaptation an die Volumenbelastung kommt es zu einer rascheren Druckangleichung zwischen Aortenkompartiment und linkem Ventrikel. Ein rasches Annähern der Druckniveaus zwischen Aorta und linkem Ventrikel äußert sich als ein rascher Abfall des diastolischen Dopplergeschwindigkeit und einer erniedrigten Druckhalbwertzeit (Pressure-Half-Time). Zwar spielen auch andere Faktoren (peripherer

6

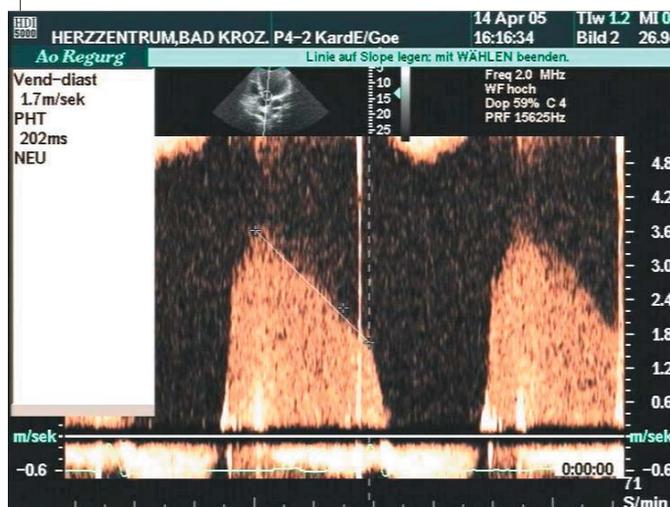


Abb. 1: Die diastolische Dopplerkurve der Aorteninsuffizienz spiegelt die Druckverhältnisse zwischen Aorta und linkem Ventrikel wider: eine rasche Druckannäherung spricht für eine schwere Aortenregurgitation und/oder eine ungenügende Adaption des linken Ventrikels an die Volumenbelastung.

Widerstand) eine Rolle, eine Druckhalbzeit von unter 250 oder gar 200 ms ist aber immer ein Zeichen einer sehr schweren Aorteninsuffizienz und/oder einer fehlenden Ventrikeladaptation und somit immer Zeichen einer deutlichen hämodynamischen Beeinträchtigung.

PISA-Methode

Diese Methode hat sich zur Quantifizierung der Mitralsuffizienz stark durchgesetzt und wird in einem späteren Artikel über die Mitralsuffizienz genauer beschrieben. Bei der Aorteninsuffizienz spielt sie eine untergeordnete Rolle, da die hierfür notwendigen Parameter an der Aortenklappe aufgrund der ungünstigeren Anlotung häufig schwer exakt bestimmbar sind.

Rückstromsignal in der Aorta descendens

Hierfür wird ein Dopplersignal in der proximalen Aorta descendens

von suprasternal abgeleitet. Ein kurzes frühdiastolisches Rückstromsignal ist häufig zu sehen und ohne verwertbare pathologische Bedeutung. Ein holosystolisches Rückflusssignal ist aber Zeichen einer mindestens mittelschweren Aortenregurgitation. Lässt sich von subkostal das Signal auch in der Aorta abdominalis nachweisen, liegt eine schwere Aorteninsuffizienz vor.

Schlagvolumenmethode

Allgemein können echokardiographisch Schlagvolumina als **Produkt aus Geschwindigkeit-Zeitintegral und Durchtrittsfläche** bestimmt werden. Die Durchtrittsfläche erhält man durch die Messung des Durchtrittsflächens (d [in cm]), aus dem man die Durchtrittsfläche nach der Formel berechnet: $A = \pi \cdot (d/2)^2$ [in cm²]. An gleicher Stelle wird ein gepulstes Dopplersignal abgeleitet und umfahren, woraus die in den Echogeräten

Fortsetzung auf S. 11

PATIENTENPFADE RHYTHMOLOGIE

► Defibrillatorimplantation

Die Einverständniserklärung zur Schrittmacher-/ICD-Implantation, auf die hier verwiesen wird, ist im Internet unter www.herzzentrum.de (Merkblätter 2005) diesem Merkblatt beigelegt.

1. Defibrillator-Indikation (Leitlinien¹)

(wird von rhythmologischem Funktions- oder Oberarzt überprüft)

- Immer Einzelfallentscheidung!
- Typische Indikationen in der Sekundärprophylaxe (Studien: AVID²).
 - ▶ Überlebter plötzlicher Herztod
 - ▶ Symptomatische anhaltende Kammertachykardie bei bedeutsamer kardialer Grunderkrankung
 - ▶ Synkope und Induzierbarkeit einer anhaltenden VT in der EPU bei EF < 40%
- Evtl. zusätzliche Schrittmacher-Indikation (Symptomatische Sinusknoten- und/oder AV-Überleitungsstörung) beachten.
- Typische Indikationen in der Primärprophylaxe (Studien: MADIT I³, MADIT II⁴, MUSTT⁵).
 - ▶ EF < 30% nach Herzinfarkt (> 40 Tage)
 - ▶ EF < 35% nach Herzinfarkt, nicht anhaltende VT im LZ-EKG und Induzierbarkeit einer anhaltenden VT in der EPU

2. Defibrillator-Anamnese

(zu erfragen/protokollieren)

- Genaue Umstände des Indexereignis (CPR,VT)
- Synkope / Kollapszustände
- Ausmaß einer evtl. vorhandenen Leistungsminderung
- Vormedikation, insbesondere potentiell arrhythmogene Substanzen
- Kardiale Grunderkrankung
- Familienanamnese (Synkope, plötzlicher Herztod)

- 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)
- Tätigkeiten im Bereich starker elektromagnetischer Felder

Merkblatt 12/2005 - 1/2006

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
- Aktuelles LZ-EKG
- Aktuelles Echo
- Aktuelle Laborwerte (Hb, Gerinnung, Elektrolyte, Niere, TSH), zum Eingriff INR < 2 (oder n. Absprache)
- Aktuelles Röntgenbild (Thorax in 2 Ebenen)
- Aktueller Koronarstatus

- Aufklärung des Patienten durch Stationsarzt/-ärztin (s. Einverständniserklärung), wenn möglich am Vortag.
- Bei Aggregatwechsel muss Information über Lage des Aggregats (abdominell oder pectoral) und Steckernorm der liegenden Elektroden vorliegen (bei Einbestellung über unsere Schrittmacherambulanz in der Regel geklärt).
- Anästhesiologisches Konsil (ist durch EPU-Sekretariat angemeldet).
- Bei abdominellen Aggregaten Chirurgisches Konsil (ist durch EPU-Sekretariat angemeldet).
- Weitere Untersuchungen nach Anordnung.
- Großzügige atraumatische Rasur des OP-Gebietes (meist links infraclaviculär).

5. Am Untersuchungstag

- Nüchtern
- Medikamente nach Anordnung
- Prämedikation nach Angabe der Anästhesie-Abteilung

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*

Merkblatt 12/2005 - 1/2006

- Am **Folgetag**
 - ▶ Laborkontrolle: BB,CRP, INR, PTT, Krea, Na, K
 - ▶ EKG
 - ▶ Röntgen Thorax in 2 Ebenen (stehend)
 - ▶ Weitere Untersuchungen nach Anordnung
- **Kontrollen vor Entlassung**
 - ▶ LZ-EKG
 - ▶ Defibrillator-Kontrolle
 - ▶ Verbandswechsel nach 2 Tagen
- **Entlassung**
 - ▶ Nach klinischem Befund
 - ▶ Patienten Informationsbroschüre und Schrittmacherausweis mitgeben
 - ▶ Patient über Verhaltensregeln aufklären

7. Arztbrief

- In Diagnoseliste folgende Daten erwähnen:
 - ▶ Indikation für Defibrillatorimplantation
 - ▶ Implantationsdatum
 - ▶ Systemhersteller/-typ (Ein-/Zweikammer-System)
 - ▶ Interventionsfrequenz Schock und programmierte Betriebsart Schrittmacher
- Fadenzug am 8. postop. Tag oder nach Anordnung
- Stationäre Therapiekontrolle im Herz-Zentrum in der Regel nach 4-6 Wochen (Termin im Brief mitteilen)

Literatur

1) ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article in *Circulation* 2002; 106:2145-61.

<http://www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/incorporated/index.htm>

2) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (avid) investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-83.

3) improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40.

4) prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-83.

5) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.

Merkblatt 12/2005 - 1/2006

Ablaufstandard

Automatisches Implantierbares Cardioverter-Defibrillator-System (ICD)

Vorbereitung/Vortag:	<p>Einverständniserklärung und Information zur Implantation eines Herzschrittmacher- oder ICD-Systems 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 Aufklärungsgespräch - Anästhesie</p> <p>Rasur: Im Regelfall linke Thorax-Seite (Bereich Sternum, Brust, Achselhöhle), rechts nur nach Anordnung; bei Eingriff im OP - Aggregatwechsel im Bauchraum: Rasur des Bauchraumes (Bereich Rippenbogen/Höhe Beckenkamm) Prä - Medikation nach anästhesiologischer Verordnung</p>
Eingriff-/OP-Tag:	<p>Vorbereitung: Patient muss nüchtern sein Prä - Medikation nach Verordnung Uhr und Schmuck muss auf Station bleiben Zahnprothesen auf Station entfernen Patient wird liegend mit vollständigen Akten in den HK oder in die OP-Schleuse gebracht Wärmedecke in das Bett</p> <p>Nachsorge: Patient mit frischem Bett / Liege und Sandsack aus HK oder CHIPS holen Monitor anschließen (nur nach Anordnung) 0 Min: Verbandskontrolle und Vitalzeichen messen 60 Min: Verbandskontrolle und Vitalzeichen messen 120 Min: Verbandskontrolle und Vitalzeichen messen Bettruhe nach Anordnung Restinfusion - venösen Zugang abstopfen vor dem 1. Aufstehen Vitalzeichen messen Essen und Trinken - nach anästhesiologischer Anordnung Temperaturkontrolle 1x am Abend</p>
Pflegekategorie:	A2/S3
1. post-op Tag:	<p>Venösen Zugang ziehen EKG und Röntgen (Thorax) Labor: BB, CRP, INR, PTT, Krea, Na, K Frühstück auf Station Temperaturkontrolle 1x am Abend</p>
Pflegekategorie:	A1/S1
2. post-op Tag:	<p>Verbandswechsel durch Stationsarzt Temperaturkontrolle 1x am Abend</p>
Pflegekategorie:	A1/S1

Fortsetzung von S. 6

11

integrierte Software das Geschwindigkeits-Zeitintegral (VTI [in cm]) berechnet. Das Schlagvolumen (SV) berechnet sich dann:

$$SV \text{ [in cm}^3\text{]} = VTI \times \pi \times (d/2)^2.$$

Für die Quantifizierung der Aorteninsuffizienz berechnet man jetzt auf die beschriebene Weise die Schlagvolumina im rechts- und im linksventrikulären Ausflusstrakt. Bei Fehlen einer relevanten Pulmonalklappeninsuffizienz ergibt sich aus der Differenz der beiden Schlagvolumina das Regurgitationsvolumen. Aus dem Verhältnis des Regurgitationsvolumens zum linksventrikulären Schlagvolumen ergibt sich die Regurgitationsfraktion [in %]. Eine schwere Aorteninsuffizienz liegt vor bei einem Regurgitationsvolumen von ≥ 60 ml oder einer Regurgitationsfraktion von ≥ 50 %. Die Methode erfordert einen erhöhten Zeitaufwand. Die Diameter von links- und rechtsventrikulärem Ausflusstrakt müssen sehr sorgfältig und mehrfach bestimmt werden, da die Messung im Quadrat in die Bestimmung der Schlagvolumina eingeht und somit zu großen Fehlern führen kann.

Zusammenfassung

Bei der Beurteilung der Aorteninsuffizienz kann zunächst mit Farbdoppler zwischen einer leichten und einer bedeutsamen Aorteninsuffizienz unterschieden werden. Wenn es sich um eine bedeutsame Aorteninsuffizienz handelt, sollte anhand eines Bündels von Parametern die Unterscheidung in mittelschwer oder schwer

erfolgen (Tab. 1). Hierbei sucht man nach Parametern, die für eine schwere Aorteninsuffizienz sprechen. Beim Fehlen dieser Parameter liegt eine mittelschwere Aorteninsuffizienz vor. Hinweise auf eine schwere Aorteninsuffizienz sind insbesondere

- ein deutlich dilatierter linker Ventrikel bei guter Funktion,
- ein holodiastolischer Rückfluss in Aorta descendens und Aorta abdominalis,
- eine Vena contracta über 6 mm und
- ein Regurgitationsvolumen von über 60 ml.

Darüber hinaus weist eine kurze Druckhalbwertszeit unter 200 ms auf eine fehlende Ventrikeladaptation hin.

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass auch einfache, klinische Untersuchungen eine schwere Aorteninsuffizienz beweisen können. Hilfreich ist insbesondere die sorgfältige Bestimmung des diastolischen Blutdruckes und der Blutdruckamplitude. Bei nicht eindeutig zuzuordnenden oder sich widersprechenden Befunden kann zusätzlich ein Aortogramm oder neuerdings auch eine Kernspintomographie durchgeführt werden. Letztere ermöglicht meist eine zuverlässige Quantifizierung des Regurgitationsvolumens.

N. Jander

Literatur

[1] Zoghbi et al, *J Am Soc Echocardiography* 2003;16: 777.

12 **Vorbehandlung mit Aspirin und Clopidogrel: Erhöhtes Blutungsrisiko bei kardiochirurgischen Eingriffen?**

Die Thrombozytenaggregation und Thrombusbildung nach Plaqueruptur oder -erosion sind wesentliche Elemente in der Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms und Schlüsselereignis für Folgekomplikationen. Eine konsequente Plättchentherapie und antithrombotische Behandlung kann wirkungsvoll Infarkte, Infarktausdehnung und deren Folgen sowohl in ihrer spontanen Entstehung als auch im Zusammenhang mit einer Katheterintervention reduzieren. Darüber hinaus sind günstige Langzeiteffekte gut dokumentiert.

Neben diesen günstigen Wirkungen bringt die Kombinationstherapie von Aspirin und Clopidogrel allerdings auch ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich. Dies wird relevant bei der Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe besonders bei Patienten, deren zweifache Thrombozyten-therapie im Langzeitverlauf nach Implantation antiproliferativ beschichteter Stents nicht ohne Gefahr für das behandelte Gefäß abgesetzt werden kann. Eine weitere Risikogruppe sind diejenigen Patienten, die im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms entsprechend den Leitlinien sehr früh mit Heparin, Aspirin und einer Aufsättigungsdosis Clopidogrel (600 mg) behandelt wurden und dann nach der Katheterdiagnostik nicht interventionell

therapiert werden können sondern dringlich einer Bypassoperation zugeleitet werden müssen.

Im Herz-Zentrum erhalten alle zur elektiven Koronarangiographie kommenden Patienten bereits 2 Stunden vor der Katheteruntersuchung zusätzlich zum Aspirin eine Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel. Auch bei Patienten, die mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt zur Aufnahme kommen, wird generell empfohlen, möglichst frühzeitig mit Clopidogrel, Aspirin und Heparin zu beginnen. Wir haben deswegen das Problem der kombinierten Aspirin- und Clopidogrelgabe vor dem Hintergrund eventuell notwendiger kardiochirurgischer Eingriffe im Rahmen unseres kardiologisch-kardiochirurgischen Kolloquiums anhand der Datenlage diskutiert.

Der Nutzen einer zusätzlichen Clopidogreltherapie zu Aspirin wurde unter anderem in der CURE-Studie deutlich. Bei über 12.000 Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Hebung konnte durch Clopidogrel bereits innerhalb der ersten 24 Stunden eine relative Risikoreduktion von 34 % erzielt werden (kombinierter Endpunkt: Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod und schwere Koronarischä-

13mie). Dieses Ergebnis war statistisch hoch signifikant und ließ sich auch noch nach 12 Monaten nachweisen. Im Rahmen der angeführten Studie wurden 2.658 Patienten (21,2 %) katheterinterventionell behandelt (PCI-CURE). Auch hier zeichnete sich die Reduktion des kombinierten Endpunktes von kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt sehr früh ab und wies eine zunehmende Divergenz in beiden Behandlungsgruppen innerhalb des ersten Jahres auf. Die Risikoreduktion betrug 31 % und war ebenfalls statistisch hoch signifikant. Die CREDO-Studie wies bei interventionell behandelten Patienten ähnlich gute Ergebnisse auf.

In der CURE-Studie mussten 2072 Patienten (16,5 %) einer Bypassoperation zugeführt werden. Hier war allerdings lediglich ein Trend zugunsten einer zusätzlichen Clopidogrel-Therapie in Bezug auf Reduktion des gemeinsamen Endpunktes von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erkennen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Gerade aber bei einem unsicheren Nutzen von Clopidogrel für die operationspflichtigen Patienten erhebt sich die Frage, ob diese durch die aggressive Vorbehandlung nicht sogar Nachteile davontragen. Aus zahlreichen Veröffentlichungen ergibt sich, dass bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patienten die Komplikationsrate nach Bypassoperation deutlich erhöht ist. Im Vergleich zu nicht vorbehandelten Patienten ist die Notwendigkeit einer Revisions-Operation zum Teil auf das

über 10-fache gegenüber den nicht vorbehandelten Patienten erhöht. Eine präoperative Clopidogrelgabe führt zu einer vermehrten Drainage, zu einem vermehrten Verbrauch an Blutprodukten wie Erythrozyten- und Plättchenkonzentraten sowie Frischplasma und zu einem verlängerten Klinikaufenthalt. Diese vornehmlich als Blutungskomplikationen zu interpretierenden Nachteile führten allerdings nicht zu einer erhöhten perioperativen Mortalität. Die bisherigen Daten entstammten allerdings Untersuchungsreihen, die nur zum Teil prospektiv und nicht randomisiert erhoben wurden.

Statistisch zuverlässiger konnte diese Problematik in der CURE-Studie aufgearbeitet werden (1). Hier wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom in eine Gruppe mit Clopidogrel und eine Gruppe mit Placebo jeweils zu der üblichen Basistherapie randomisiert. In CURE wurden 916 Patienten noch innerhalb eines 5-Tage-Intervalls nach der letzten Clopidogrel- oder Placebogabe operiert; bei 910 Patienten konnte Clopidogrel/Placebo mehr als fünf Tage vor Operation abgesetzt werden.

Untersucht wurde das Blutungsrisiko, welches nach Kriterien definiert wurde, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Eine „major“ Blutung wurde im gesamten Studienkollektiv (einschließlich der konservativ, katheterinterventionell und operativ behandelten Patienten) in der Placebogruppe in 2,7 % und in der Clopidogrelgruppe in 3,7 % beobachtet. Der Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p = 0,001$) und war

14

„major“	lebensbedrohlich	ΔHb >5g/dl, ≥ 4 Erykonzentrate i.v. inotrope Therapie, Chirurgie, intrakranielle Blutung
	nicht lebensbedrohlich	≥ 2 Erykonzentrate, stark beeinträchtigend, intraokkulare Blutung, Beendigung der Plavix-Therapie
„minor“	nicht „major“	

Tab. 1: Definition: Blutungskomplikationen „CURE“

vor allem auf die nicht lebensbedrohlichen Blutungen (0,9 % vs. 1,5 %; p = 0,002) zurückzuführen. Die lebensbedrohlichen Blutungen waren in beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht unterschiedlich (1,8 % vs. 2,2 %, p = 0,13). Patienten mit Bypassoperation haben insgesamt ein höheres Blutungsrisiko. Bei solchen, die Clopidogrel/Plazebo noch innerhalb von 5 Tagen vor der Operation erhielten, lagen die lebensbedrohlichen Blutungen bei 7,8 % vs. 5,0 %, die übrigen „major“ Blutungen bei 1,8 % vs. 1,3 %. Dieser Trend zu vermehrten

Blutungen bei Clopidogrel-Einnahme war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei einer Clopidogrel-Pause von mehr als 5 Tagen vor Bypassoperation nivellierten sich die Blutungsrisiken zwischen Clopidogrel und Plazebo (lebensbedrohliche Blutung: 3,7 % vs. 4,2 % und andere „major“ Blutungen 0,7 % vs. 1,1 %, beides nicht signifikant), siehe dazu Abbildung 2. Wenn man die Dauer einer Clopidogrel- bzw. Plazebopause vor der Operation in beiden Gruppen vergleicht, erkennt man den Trend zu vermehrten Blutungen nur, wenn die Clopidogrel-Pause kürzer als 5 Tage ist (Abb. 3). Stellt man nun im Sinne der Risikoabwägung bei den dringlich zu operierenden Patienten den Nutzen der Clopidogrel-Vorbehandlung, also die

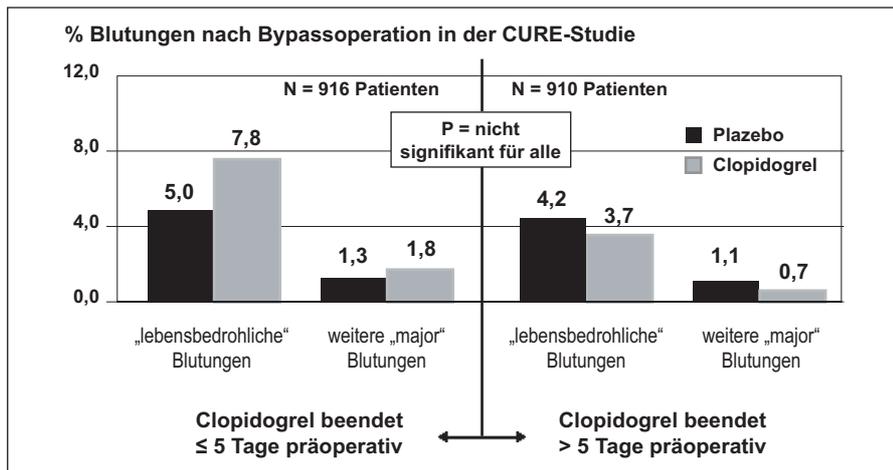


Abb. 1: Blutungskomplikationen „CURE“

Clopidogrel Pausierung vor Bypassoperation und Blutungshäufigkeit

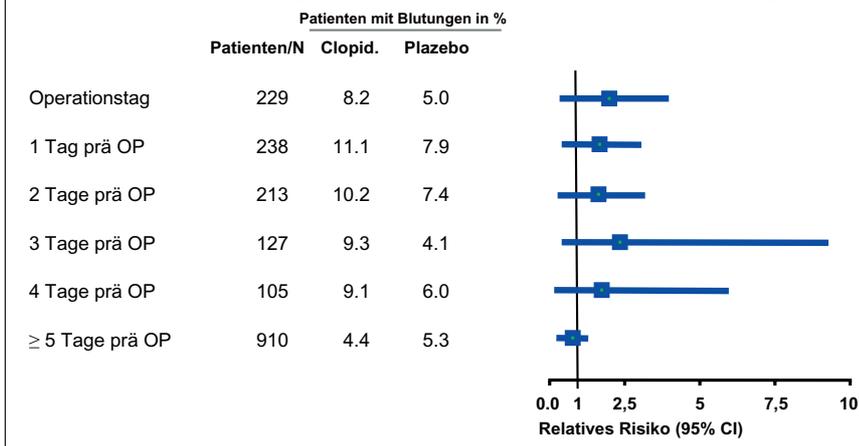


Abb. 2: „major“ Blutungskomplikationen in CURE

Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Infarkt, Schlaganfall) von absolut gesehen 3 %, der Zunahme von „major“ Blutungen (lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche) von absolut 3,3 % gegenüber, erhält man ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis.

Diese Betrachtung muss aber erweitert werden durch die Berücksichtigung nicht nur derjenigen Patienten, die zur Bypass-Operation kommen, sondern auch aller anderen Patienten (83,5 % in CURE) die aufgrund ihrer Beschwerden und ihres Gefäßbefalls nicht Kandidaten für die Bypass-Operation waren: Im Gesamtkollektiv der CURE-Studie mit allen Untergruppen (medikamentöse Therapie, Katheterintervention und Bypassoperation) konnte durch eine Clopidogrel-Therapie ein hoch signifikant geringeres Auftreten von Ereignissen selbst unter

Einschluss der „major“ Blutungen erzielt werden (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, refraktäre Angina pectoris, „major“ Blutungen; RR 0,87, 95% CI 0,79-0,96, $p = 0,005$), wie Abbildung 3 zeigt. Es lässt sich abschätzen, dass bei genereller Vorbehandlung aller Patienten mit Clopidogrel um den Preis einer zusätzlichen operationsbedingten lebensbedrohlichen Blutung pro 1.000 Patienten 17 schwere kardiovaskuläre Komplikationen (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) verhindert werden.

Vor dem Hintergrund der abnehmenden Notwendigkeit der Bypasschirurgie kann die Frage, ob der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit akutem Koronarsyndrom die nutzbringende Clopidogrel-Initialtherapie vorenthalten werden darf, heute bereits sehr klar beantwortet werden:

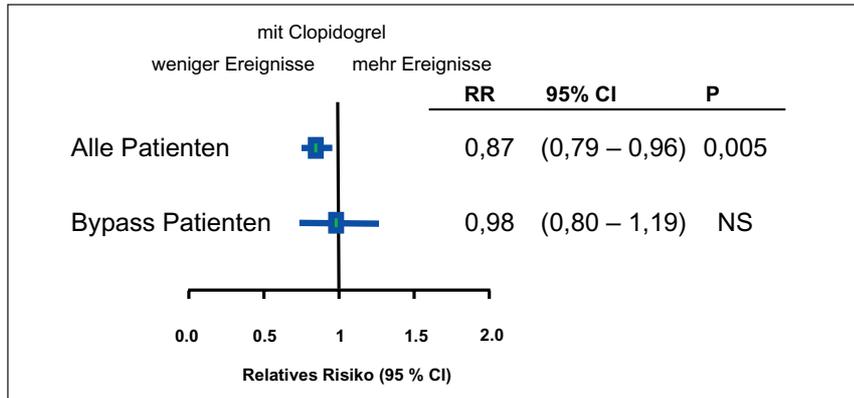


Abb. 3: Nutzen/Risiko-Abwägung in CURE (Tod, Schlaganfall, refraktäre Angina + „major“ Blutung)

Wenn nur ein zunehmend geringerer Teil dieser Patienten einer Bypassoperation zugeführt werden muss (in CURE noch 16,5 %, im Herz-Zentrum Bad Krozingen < 10 %), dann ist der Nettogewinn einer solchen Vorbehandlung beträchtlich.

Entsprechend stellen sich unsere Chirurgen dieser Herausforderung und operieren gegebenenfalls auch die so vorbehandelten Patienten rasch und sicher.

Seitens der Anästhesie sind die beschriebenen häufigeren Blutungskomplikationen mit Blutersatzmitteln und Gerinnungsfaktoren beherrschbar. Um das Blutungsrisiko bei unseren Patienten möglichst gering zu halten, streben wir darü-

ber hinaus - wenn möglich - an, die Clopidogrel-Medikation für fünf Tage präoperativ, eventuell unter paralleler Gabe von Heparin, abzusetzen. Im Falle des Wiederauftretens von Beschwerden wäre bei einem stationär beobachteten Patienten jederzeit eine Operation möglich.

M. Gick

Literatur:

(1) Fox KAA, Shamir R, Mehta SR, Ron Peters R et al (2004) Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 110:1202-8.

Neueinstellungen

Im Dezember wurden 2 Assistenzärztinnen in der Kardiologie eingestellt, im Herzkatheter eine Arzhelferin. Außerdem kam ein Zivildienstleistender neu an unser Haus.