

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

*die präventive Medizin findet auch gesundheitspolitisch zunehmend mehr Beachtung. Vor diesem Hintergrund ist auch die Primärprävention bei Patienten, die bisher noch keine Manifestation einer Herz-Kreislaufkrankung hatten, von besonderem Interesse. Für einen rationalen Einsatz z. B. medikamentöser Präventiv-Strategien müssen aber besondere Regeln Beachtung finden. Hinweise für eine entsprechende Stratifizierung finden Sie im Abdruck des Fortbildungsvortrages aus dem Kurhaus von Herrn H. Gohlke mit dem Titel:
„Risikostratifikation in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen: Ab wann behandeln?“*

Darüber hinaus könnte es sich - natürlich in Abhängigkeit vom Osterwetter - lohnen, im Internet auf die neue Homepage des Herz-Zentrum Bad Krozingen zu gehen: Die Internet-Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit einem professionellen Designer unserem Auftritt ein neues Gesicht und eine neue Organisation mit übersichtlichem Inhalt gegeben. Mit der neuen Homepage haben wir auch die Kommunikationsmöglichkeiten mit Ihnen verbessert. So können Sie zukünftig auch einzelne Artikel aus unserer Hauszeitung als PDF-Datei aufrufen und ausdrucken. Informieren Sie dazu näher auf Seite 32.

Mit allen guten Wünschen zum Ende des langen Winters

Ihr

Franz-Josef Neumann

Fortbildung	4	<i>Risikostratifikation in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen: Ab wann behandeln?</i>
Kongress	7	<i>Kongressbericht vom ACC 2006</i>
	19	<i>ACC 2006 aus der Sicht des Interventionskardiologen</i>
Merkblatt	15	<i>Mess- und Richtwerte in der Echokardiographie</i>
Frühbesprechung	23	<i>Künstliche Herzklappen und niedermolekulare Heparine</i>
Der besondere Fall	28	<i>Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT)?</i>
	31	<i>Neueinstellungen</i>
	32	<i>Neuer Internetauftritt für das Herz-Zentrum Bad Krozingen</i>

Risikostratifikation in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen: Ab wann behandeln?

von H. Gohlke

Die Entscheidung über eine medikamentöse Therapie in der Primärprävention, d. h. bei Patienten, die bisher keine Manifestation einer Herz-Kreislaufkrankung haben, richtet sich nicht so sehr nach einzelnen Risikofaktoren, sondern nach dem Gesamtrisiko. Eine medikamentöse Therapie sollte bei einem deutlich erhöhten Gesamtrisiko durchgeführt werden, d. h. bei einer kardiovaskulären Ereignisrate von über 20 % in 10 Jahren, oder nach den neueren Charts der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, wenn das Risiko für Tod aus kardiovaskulärer Ursache von 5 % in 10 Jahren überschritten wird. Wenn diese Risikoschwelle erreicht ist, besteht in der Regel nicht nur ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis, sondern die Behandlung ist auch kosteneffektiv, d. h. die Aufwendungen für die präventiven Maßnahmen entsprechen oder liegen unter den Kosten, die durch die Ereignisse hervorgerufen werden. Ein wichtiger allgemein akzeptierter Maßstab in der Primärprävention ist die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müsste, um ein Ereignis zu verhindern (Number needed to treat).

Wie berechnet man die „Number Needed to Treat“ (NNT)?

- 10 Jahres Risiko - Ausgangswert z. B. 20 %
- Erwartete relative Risikoreduktion 30 % = 6 %
- Risikoreduktion/Jahr = 0,6 %
- $NNT = 100/0,6 = 166,66$
- Akzeptierter Wert in der Primärprävention: $NNT < 200$

Welches sind die Zielwerte?

Obwohl das Risikoniveau, bei welchem behandelt werden soll, relativ klar festgelegt ist, gibt es keine Richtlinien, welches Risikoniveau erreicht werden sollte: Soll die 20-%-Schwelle gerade knapp unterschritten werden, soll das mittlere Risiko für die alters- und geschlechtsadjustierte Bevölkerungsgruppe erreicht werden oder soll für ein Land mit relativ hohem kardiovaskulärem Risiko ein Wert unterhalb dieses Bereiches angestrebt werden? Bei einem 55-jährigen Mann mit deutlich erhöhten LDL-Cholesterinwerten und arterieller Hypertonie könnte primär durch eine LDL-Senkung mit einer NNT von 83 ein knapp unterdurchschnittliches altersentsprechendes Risiko erreicht werden. Bei

einer zusätzlichen Behandlung der arteriellen Hypertonie, die das Risiko um weitere 2 % in 10 Jahren absenken würde, wäre die NNT 500, was als wenig attraktiv angesehen werden kann. Wenn die arterielle Hypertonie und die Hypercholesterinämie gleichzeitig behandelt werden, müssten nur etwa 70 Patienten behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern, was durchaus attraktiv erscheint, jedoch teurer ist als die Monotherapie (Abb. 1).

Kosteneffektivität

Ein interessanter Aspekt ist darin zu sehen, dass in dieser Modellkalkulation Medikamente, die unter dem Gesichtspunkt der Tagestherapiekosten und der Jahreskosten (z. B. Simvastatin) teurer erscheinen, aus der Sicht der Krankenkassen oder aus der Gesellschaftsperspektive pro verhindertem Infarkt ereignis deut-

lich preiswerter sind, als die scheinbar günstigeren Medikamente (hier z. B. Enalapril).

Bedeutung des Lebensstiles

Da knapp die Hälfte der kardiovaskulären Ereignisse durch den Lebensstil im engeren Sinne zu erklären sind, sollte der Lebensstilmodifikation eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Die Kombination von starkem Zigarettenkonsum (> 20 Zigaretten) und starkem Übergewicht (BMI über 30) führt zu einer Verdoppelung des Risikos im Vergleich zu den mit den üblichen Scoresystemen unter Berücksichtigung des Rauchens errechneten Werten. Die Quantifizierung dieser Risiken ebenso wie die Quantifizierung der günstigen Auswirkungen der körperlichen Aktivität können mit dem neuen CAR-RISMA Score-System relativ einfach

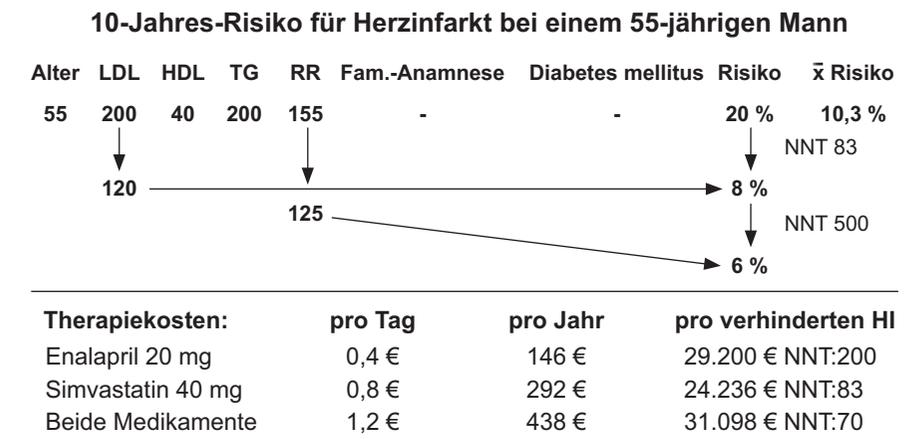


Abb. 1: Risikofaktoren und globales 10-Jahres-Risiko. Modellkalkulation nach PROCAM-Daten in der Primärprävention: Erst Lipid-, dann Blutdruck(RR)-Senkung.

erfolgen. Auch wenn diese Berechnung einige Minuten beansprucht, ist der Aufwand insgesamt als gering einzuschätzen im Vergleich zu den Konsequenzen einer sich daraus ergebenden jahrelangen Therapie.

Lebensstilmodifikation

Eine Aufgabe des Nikotinkonsums halbiert das Sterbe-Risiko, regelmäßige körperliche Aktivität in dem in den Leitlinien zur Primärprävention empfohlenen Umfang (4-5 Mal pro Woche eine halbe Stunde von mittlerer Intensität) senkt das Sterbe-Risiko um 20-30 %, eine an der mediterranen Kost orientierte Ernährung senkt dieselbe um 15-40 % (Iestra et al. *Circulation* 2005;112:924-34). Dies sind Effekte, die den medikamentösen Effekten mindestens ebenbürtig sind, wenn auch etwas aufwändiger zu erreichen.

Zusammenfassung

Ab einem 10-Jahres-Risiko von 20 % für Ereignisse oder 5 % für kar-

diovaskulären Tod ist eine medikamentöse Prophylaxe indiziert und mit einer NNT unter 200 in der Regel auch kosteneffektiv. Die Tageskosten für ein Medikament sagen nur bedingt etwas über die Kosteneffektivität aus der Sicht der Krankenkassen oder der Gesellschaft aus. Unterschiedliche Score-Systeme sagen unterschiedliche Endpunkte voraus. Im Europäischen Score-System, das sich auf kardiovaskulären Tod bezieht, werden stärker hypertonieabhängige Risiken berücksichtigt, im PROCAM-Score gehen die cholesterinabhängigen Risiken wie Herzinfarkt stärker mit ein. Lebensstilfaktoren, die im CARRISMA-System berücksichtigt werden, geben zusätzliche prognostische Informationen und können Ansatzpunkt für eine sehr wirksame nicht medikamentöse Primärprävention sein. Der Vergleich unterschiedlicher Score-Systeme kann hilfreich sein, um zu einer differenzierten Einschätzung des Risikos zu kommen.

Von der Jahrestagung des American College of Cardiology,
Atlanta 11.-14. März 2006

KONGRESSBERICHT

In Atlanta hatten sich 28.000 Kongress-Teilnehmer eingefunden. In der Eröffnungsrede der Präsidentin, Pamela Douglas, standen die bildgebenden Verfahren im Mittelpunkt, die sie als die wichtigsten Errungenschaften des letzten Jahrhunderts bezeichnete. Dennoch sei eine Verbesserung der Qualität, Standardisierung, Effektivität, Wirksamkeit und Kosten-Nutzen-Relation in der Praxis dringend erforderlich. Sie schloss ihren Vortrag mit einem Goethe-Wort: „Es ist nicht genug zu wissen, man muss es auch anwenden ... es ist nicht genug zu wollen, man muss auch tun“.

Zukunft der kardiovaskulären Medizin: Genomforschung

Die Direktorin des National Heart, Lung and Blood Institute, Elisabeth G. Nabel hielt die Simon-Dack-Lecture. Ihr Thema war das menschliche Genom-Projekt und genetische Studien, die nach ihrer Ansicht die Zukunft der kardiovaskulären Medizin darstellen. Die Genom-Medizin wird es in Zukunft ermöglichen, das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vorauszusagen, diskrete, subklinische kardiovaskuläre Erkrankungen auch frühzeitig zu entdecken und individualisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln. Das internationale HapMap-Projekt entwickelt eine Haplotyp-Karte des menschlichen Genoms, um all-

gemeine Muster der menschlichen DNA-Sequenzvariationen zu erstellen. Das NHLBI führt eine Vielzahl von genetischen und Genom-Studien durch. Das Framingham-Genetische-Forschungsprojekt untersucht DNA-Ergebnisse von 9.000 Teilnehmern der Framingham-Health-Studie, um eine Datenbasis für Geno- und Phänotypen und neue Haplotypen zu erstellen. Mit Hilfe von genetischen Untersuchungen wird im Rahmen der Women-Health-Initiative das 5-Jahres-Risiko von Frauen für Schlaganfall, Thromboembolien, Brustkrebs und Knochenfrakturen untersucht.

In der Klinik findet die Genom-Medizin bereits Anwendung bei Patienten mit familiärer hypertropher Kardiomyopathie (HCM), der häufigsten vererbten Herzerkrankung und dem häufigsten Grund für den plötzlichen Herztod bei Kindern und Erwachsenen. Genotypisierung sagt Phänotypisierung und Überleben voraus. Die HCM wird durch eine Genmutation in den Sarkomerproteinen verursacht. Ein weiteres Beispiel für die Anwendung der Genom-Medizin in der Klinik bezieht sich auf die Bestimmung der optimalen Dosis eines oralen Antikoagulans (Warfarin), um Thromboembolien zu vermeiden. Jährlich verschreiben die Ärzte in den Vereinigten Staaten 21 Millionen Warfarin-Rezepte. Die individuell erforderliche Dosis wird durch den

Vitamin K-Spiegel des Patienten beeinflusst, die Leberfunktion, koexistierende medizinische Erkrankungen sowie gleichzeitige Medikationen, Zytocrom P 450 2109 Genmutationen und VKORC 1-Haplotypen des Vitamin-K-Epoxydreduktase-Komplexes 1. Bei Zugrundelegung genbasierter klinischer Studien können Modelle entwickelt werden, mit denen die Dosis des Warfarin, die ein Patient benötigt, aufgrund des Patienten-Genotyps und Haplotyps adjustiert werden kann.

Offenes Foramen ovale und Migräne: Die MIST-Studie

Nomen ist nicht Omen, „Mist“ bedeutet im Englischen Nebel, bzw. Migraine Intervention with STAR-Flex Technology (Autor: Dr. Andrew Dowson).

Ziel der Studie war zu untersuchen, ob der Verschluss des offenen Foramen ovale (PFO) zu einer Verminderung der Migräneattacken bei Patienten mit PFO und Migräne führt. Zugrunde lag die Hypothese, dass bei Patienten mit PFO und Migräne der Verschluss des PFO eine Reduktion der Migräneanfälle bewirkt.

Das Studiendesign war randomisiert und plazebokontrolliert. Insgesamt wurden 432 Patienten evaluiert, 147 wurden in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Follow-up betrug 6 Monate, das mittlere Patientenalter lag bei 44 Jahren (18 bis 60 Jahre), der Frauenanteil betrug 84 %. Einschlusskriterium war

- während eines Jahres dokumentierte medizinische Anamnese von Migräne mit Aura,
- Migräne mit Aura wenigstens 5mal pro Monat,
- Kopfschmerzfrequenz von wenigstens 7 Tagen pro Monat,
- kein therapeutisches Ansprechen auf zwei Klassen prophylaktischer Medikamente.

Ausschlusskriterien waren übermäßiger Gebrauch der Migränemedikation, vorheriger Schlaganfall/TIA sowie kardiale Kontraindikationen. Primäre Endpunkte waren die Abwesenheit von Migräne während des 3-monatigen Follow-up nach Absetzen von Clopidogrel.

Wenn im transösophagealen Echokardiogramm bestätigt wurde, dass das PFO für einen Schirmchenverschluss geeignet war, wurden die Patienten randomisiert in eine PFO-Verschlussgruppe mit dem STAR-Flex Septal Repair Implant oder eine Sham-Prozedur in der Kontrollgruppe (die Patienten erhielten einen Schnitt in der Leiste). Die Patienten hatten im Gegensatz zu den Ärzten keine Kenntnis davon, in welche Gruppe sie randomisiert worden waren. Das STARFlex-Septal Repair Implant wurde als nicht-chirurgisches Verschlussystem des PFO mittels eines Katheters appliziert. Die Patienten wurden für sechs Monate nachbeobachtet bezüglich der Häufigkeit und des Schweregrades ihrer Migräne. Innerhalb der ersten drei Mona-

te wurden die Patienten mit Aspirin und Clopidogrel behandelt.

Von 432 Patienten, die in der Studie gescreent wurden, hatten 60,2 % einen Vorhofseptumdefekt (ASD) mit Rechts-Links-Shunt, ein großer ASD lag bei 37,7 % der Patienten vor, ein kleiner Shunt bei 16,7 % und kein Shunt bei 39,8 %. Frühere populationsbasierte Studien hatten gezeigt, dass ein PFO bei 27 % der Allgemeinbevölkerung gefunden werden kann mit 7 % Inzidenz eines großen PFO. Der mittlere Durchmesser des PFO betrug in dieser Studie 9,2 mm. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des primären Endpunktes eines kompletten Verschwindens der Migräne mit 3 Patienten in jeder Gruppe, die diese Kriterien erfüllten. Eine Verminderung der Kopfschmerzen auf weniger als 50 % wurde häufiger in der PFO-Gruppe erreicht (42 % gegenüber 23 %, $p = 0,038$). Die Reduktion der so genannten Kopfschmerzbelastung, definiert als die Häufigkeit mal Dauer der Kopfschmerzen, war größer in der PFO-Verschlussgruppe (von 136,1 zu Beginn auf 86,06 während des Follow up, $p = 0,033$ in der PFO-Gruppe, von 116,8 zu Beginn auf 96,32 während des Follow up, $p = \text{NS}$ in der Kontrollgruppe).

Schlussfolgerung und Kommentar

MIST ist eine randomisierte Studie zum Verschluss des offenen Foramen ovale, verglichen mit einer Sham-Operation bei Patienten mit PFO, die an Migräne leiden. Der primäre Endpunkt war eine selbst berichtete Häufigkeit der Migrä-

neattacken während des 6-Monate-Follow-up. Die Ergebnisse zeigen, dass kein Unterschied in den Behandlungsgruppen bezüglich der Migränehäufigkeit vorlag. Damit können frühere, retrospektive Studien nicht bestätigt werden, die gezeigt hatten, dass der Verschluss des PFO mit einer Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrades der Migräneattacken verbunden sein kann.

Die noch laufende MIST 2-Studie wird ebenfalls die Wirkung des PFO-Verschlusses für die Migräneverbesserung untersuchen, wird aber ein längeres Patienten-Follow-up einschließen mit der Hypothese, dass eventuell ein Teil der günstigen Wirkung erst später nach PFO-Verschluss eintreten könnte.

Ultrafiltration versus i. v. Diuretika bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz: UNLOAD

Frau Dr. M. Costanzo (Edward Hospital Center Naperville, IL) stellte erstmals die Ergebnisse der UNLOAD-Studie vor. Hierbei wurden Patienten, die wegen einer schweren, akuten, dekompensierten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Die eine Gruppe wurde mittels i. v. Diuretika therapiert, die andere erhielt eine Ultrafiltration mit dem kommerziell vorhandenen Ultrafiltrationssystem Aquadex FLEXTFLOW, CHF Lösungen, Brooklyn Park, MN.

Ziel der Studie war, das 90-Tage-Risiko einer Re-Hospitalisierung nach Ultrafiltration im Vergleich zur Standardtherapie zu untersuchen.

Die Studie zeigt, dass die Ultrafiltration schneller und zu mehr Flüssigkeitsentfernung führte und im Vergleich zur Standardtherapie zu einer geringeren 90-Tage-Re-Hospitalisierungsrate. Allerdings gaben die Patienten keine stärkere Verbesserung der Dyspnoe an als unter der Diuretikatherapie.

Kommentar

Diese Studie hat sehr viel Aufsehen erregt, da sie die Herzinsuffizienztherapie natürlich weiter verteuern wird. Dieses System kostet in den USA 19.000 Dollar, der ersetzbare Filter, der bei jeder Behandlungssession benutzt wird, kostet ungefähr 900 Dollar. Die Untersucher waren überzeugt von dem länger anhaltenden Benefit dieser Therapie im Vergleich zur Standard i.v. Therapie, und argumentierten, daß eventuell durch eine verminderte Re-Hospitalisierungsrate und eine verkürzte Dauer der Hospitalaufnahme die Kosten insgesamt für die Gesellschaft vermindert werden könnten.

Der Mechanismus der UNLOAD-Therapie, insbesondere was die geringere Re-Hospitalisierung angeht, ist noch unklar. Unter der Untrafiltration war auch die Rate der Kreatininanstiege und der Hypokaliämie seltener. Es wird postuliert, dass die Ultrafiltration eine Niereninsuffizienz verhindern kann. Die größere Volumenentlastung könnte eventuell zu den günstigeren Ergebnissen geführt haben. Die geringere Re-Hospitalisierungsrate nach Ultrafiltration trat jedoch erst nach einem Monat ein. Mit der Ultrafiltration kann es auch zu einer größeren Salzentfernung kommen. Ein großes Problem bei

längerer oder häufigerer Anwendung ist der eingeschränkte venöse Zugang, insbesondere wenn die Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine Dialyse erfordern.

Insgesamt ist diese Studie für uns gegenwärtig nur für solche Patienten von Interesse, die primär auf eine intensive intravenöse Perfusortherapie mit Diuretika nicht ansprechen.

Perkutane Edge-to-Edge-Mitralklappenrekonstruktion mit Hilfe des Evalve-Mitralklappen-Clips: EVEREST I

Ted Feldman (Chicago) berichtete über initiale Erfahrungen bei Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz im EVEREST I-Trial. Hintergrund: Die so genannte Edge-to-edge-Rekonstruktion ohne Anuloplastie bei Patienten mit funktioneller Mitralregurgitation ist kontrovers diskutiert worden. Die EVEREST-Studie ist eine Phase I-Studie für die Rekonstruktion der Mitralinsuffizienz mit einem perkutanen transseptalen Zugang.

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer symptomatischer Mitralinsuffizienz, bei denen eine potenzielle Indikation zur Operation bestand, oder asymptomatische Patienten mit Mitralinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion von $\geq 55\%$ wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Ejektionsfraktion von $\geq 55\%$, Endokarditis und rheumatischer Herzerkrankung. Der Wirksamkeitsendpunkt war eine Core-Labor-Mitralregurgitation Schweregrad ≤ 2 . In der Phase-I-Studienkohorte befanden sich 6 Patienten mit funk-

tioneller Mitralregurgitation (keine strukturelle Herzklappenerkrankung als Ursache der Mitralregurgitation). Alle 6 Patienten waren im NYHA-Stadium III, 3 hatten eine oder mehrere vorausgehende frühere Sternotomien. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug $52 \pm 10\%$ (40 bis 64 %); der mittlere LVESD betrug 46 ± 6 mm (36 bis 51 mm). Allen Patienten (100 %) wurden Clips implantiert, ein Patient erhielt zwei Clips. Nach 30 Tagen war es nicht zum Auftreten von Major Cardiac Events gekommen. Die NYHA-Klasse war zu diesem Zeitpunkt bei 5 Patienten gebessert und unverändert bei einem Patienten. Der Schweregrad der Mitralregurgitation ist in Tabelle 1 dargestellt. Nach einem Monat zeigten alle Patienten eine Besserung, vier mit 1+, einer mit 2+ und einer mit 3+ Mitralregurgitation. Zwei Patienten hatten ein 12-monatiges Follow-up. Alle hatten eine weniger als 2+ Mitralinsuffizienz.

MR Schweregrad	Pre-Mitral Clip N Patienten	30 Tage später N Patienten
MR = 4+	2	0
MR = 3+	4	1
MR = 2+	0	1
MR = 1+	0	4

Schlussfolgerung

Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass eine perkutane edge-to-edge-Mitralklappenrekonstruktion mit dem Mitralklappen-Clip bei Patienten mit funktioneller Mitralregurgitation erfolgreich durchgeführt werden kann.

Effekt der Angiotensin-Blockade bei Patienten mit organischer Mitralregurgitation

(Effect of angiotensin blockade on the degree of organic mitral regurgitation in randomised clinical trial. Autor: Dr. Maurice Enriquez-Sarano, Mayo-Clinic, Rochester)

Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz hat prognostische Bedeutung. Bisher gibt es keine etablierte medikamentöse Therapie, deren Wirksamkeit nachgewiesen ist, um das Ausmaß und die Konsequenzen einer organischen Mitralregurgitation günstig zu beeinflussen. Deshalb testeten die Untersucher in einer randomisierten Studie den Effekt der Angiotensin-Blockade bei Patienten mit organischer Mitralregurgitation.

Das Ausmaß der Mitralregurgitation wurde mittels Dopplerechokardiographie als Regurgitationsvolumen (RV) mit 3 Methoden bestimmt (quantitative Doppler-, quantitative 2-D- und PISA-Methode), die im Durchschnitt genommen wurden bei 135 Patienten mit organischer MI von wenigstens moderatem Ausmaß ($RV \geq 30$ ml/Schlag). Die Patienten wurden dann randomisiert zu oraler Gabe von Plazebo

(n = 44) oder Ramipril (n = 47) 20 mg täglich oder Candesartan (n = 44) 32 mg täglich und für die Dauer eines Jahres behandelt. Das RV wurde am Ende der Untersuchung gemessen. Das Volumen im linken Vorhof wur-

de ebenfalls zu Beginn und am Ende der Untersuchung bestimmt. In den drei Gruppen waren Alter, Anteil der Frauen, systolischer Blutdruck, die Häufigkeit von Vorhofflimmern, RV und Größe des linken Vorhofs nicht unterschiedlich. Nach einem Jahr war der systolische Blutdruck in der Plazebogruppe signifikant höher (135 ± 14 versus 122 ± 19 und 122 ± 16 mm Hg, $p < 0,001$) als in den beiden Verumgruppen. RV nach einem Jahr unterschied sich zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant (68 ± 24 versus 62 ± 23 und 62 ± 22 ml/Schlag, $p = 0,46$), aber die gepaarte Analyse zeigte eine Progression in der Plazebogruppe ($\pm 5,7 \pm 7,1$ ml, $p < 0,01$) versus eine Regression in der Candesartangruppe ($-3,3 \pm 7,5$ ml,

$p = 0,006$) und unter Ramipril ($-3,5 \pm 9,6$ ml, $p = 0,02$), was signifikant unterschiedlich war ($p < 0,01$). Ähnlich war in der Plazebogruppe das LA-Volumen größer nach einem Jahr (154 ± 62 versus 122 ± 41 und 124 ± 45 ml, $p < 0,006$) und nahm stärker zu ($+ 16,5 \pm 23$ versus -7 ± 17 und -3 ± 10 ml, $p < 0,01$).

Schlussfolgerung

Angiotensin Blockade durch Candesartan oder Ramipril mit maximal tolerierten Dosen bei Patienten mit organischer Mitralinsuffizienz moderaten oder schweren Ausmaßes führt über ein Jahr zur Stabilisierung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz und der Größe des linken Vorhofes und verhindert die Progression, die unter Plazebo beobachtet wurde.

C. Gohlke-Bärwolf

**ARMYDA-3:
Statine reduzieren Vorhofflimmern nach Bypassoperation**

Die lipidunabhängigen Wirkungen der Statine erweitern sich von Jahr zu Jahr. In der ARMYDA-3-Studie (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmias After Cardiac Surgery) wurde in einem prospektiven randomisierten Design untersucht, ob die präoperative Gabe von Atorvastatin 40 mg/Tag über 7 Tage die Häufigkeit von Vorhofflimmern nach einer Bypassoperation verringern kann. Vorhofflimmern ist eine

häufige Komplikation nach Bypassoperation, die bei bis zu 40 % der Patienten vorkommt. Entzündliche Reaktionen nach der Operation spielen dabei möglicherweise eine bedeutende Rolle und es ist bekannt, dass die Statine antientzündlichen Eigenschaften haben.

Die Untersucher randomisierten 200 Patienten, die vor der Bypassoperation keine Statine erhalten hatten zu Atorvastatin 40 mg einmal täglich

Statine schützen Nierenfunktion

Dr. James Shepard berichtete über eine unerwartete, günstige Nebenwirkung der hoch dosierten Atorvastatintherapie aus der TNT-Studie. In diese Studie wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris zu 10 mg gegenüber 80 mg Atorvastatin randomisiert. In der TNT-Studie wurde die Hypothese getestet, ob eine intensive lipidsenkende Therapie mit 80 mg Atorvastatin täglich gegenüber einer 10-mg-Dosis das kardiovaskuläre Risiko für Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung günstig beeinflussen kann. Die Hauptergebnisse der Studie wurden im Jahr 2004 im New England Journal of Medicine publiziert und zeigten mit der intensiveren Behandlung eine relative Reduktion der schwerwiegenden Ereignisse um 22 %. Die Nierenfunktion ist ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und der natürliche Verlauf ist, dass die glomeruläre Filtrationsrate/min etwa 1 ml /Jahr abnimmt.

Aus einer post-hoc Analyse der TNT-Patienten, geht hervor, dass knapp 8.000 der 10.000 Patienten eine Kreatininmessung als Ausgangswert hatten. Nach 5 Jahren hatten 3.977 der

oder Plazebo. Die Patienten wurden vor der Operation für eine Woche mit Plazebo oder Atorvastatin behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war das postoperative Auftreten von Vorhofflimmern, das mindestens 5 Minuten anhielt; ein sekundärer Endpunkt war die 30-Tage-MACE*-Rate und die Korrelation zwischen CRP-Spiegel und dem Auftreten von Vorhofflimmern. Verglichen mit Plazebo hatte die Atorvastatingruppe signifikant weniger Vorhofflimmern und ebenfalls einen um einen halben Tag kürzeren Krankenhausaufenthalt.

Die Todesrate, Myokardinfarktrate und die Ergebnisse der Revaskularisation waren in der Plazebo- und in der Atorvastatingruppe identisch. Es gab einen Schlaganfall in der mit Plazebo behandelten Patientengruppe. Außerdem bestand eine Korrelation zwischen dem CRP-Spiegel und dem Auftreten von Vorhofflimmern. Die Studie ist insgesamt relativ klein, erscheint aber sorgfältig durchgeführt. Weitere Studien sind sicherlich notwendig um diese spezielle und sehr kostengünstige Möglichkeit zu evaluieren, postoperatives Vorhofflimmern zu vermindern (Di Sciascio, Campus Bio-Medico University, Rom).

Tab. 1: ARYMDA-3: Primäre Endpunkte und Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Endpunkt	Atorvastatin 40 mg (n=101)	Plazebo (n=99)	p
Inzidenz des postoperativen Vorhofflimmerns im Krankenhaus (%)	35	57	0,003
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	6,3	6,9	0,001

* MACE = Major adverse cardiac events

Tab. 2: TNT post hoc Analyse: Verbesserung zwischen Ausgangswert und Endwert der berechneten GFR nach Behandlungsgruppe

Endpunkt	10 mg Atorvastatin	80 mg Atorvastatin	p
eGFR (MDRD), % Zunahme	5,6	8,4	< 0,0001

Patienten täglich 10 mg Atorvastatin erhalten und 3.988 hatten täglich 80 mg erhalten. Die LDL-Cholesterinspiegel lagen bei 100 mg/dl in der 10-mg-Dosisgruppe und bei etwa 80 mg/dl in der Gruppe mit 80 mg Atorvastatin. Nach 5 Jahren verbesserten 80 mg Atorvastatin signifikant die glomeruläre Filtrationsrate über den Ausgangswert hinaus und deutlich stärker als die 10 mg-Dosis ohne einen Zunahme der Nebenwirkungen. Wenn man davon ausgeht, dass bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die Nierenfunktion im Verlauf der Zeit eher abnimmt, ist diese Entwicklung überraschend günstig. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde nach zwei etablierten Berechnungs-Methoden, u. a. mit der auch bei uns verwendeten Cockcroft-Gault-Formel bestimmt. Über den Studienverlauf von 5 Jahren verbesserte sich mit der 80 mg-Dosis gegenüber der 10 mg-Dosis die glomeruläre Filtrationsrate um etwa 3,5 ml/min.

Dieser Unterschied war hoch signifikant, entsprechend einer 5,6 %-

igen bzw. 8,4 %-igen Verbesserung der GFR. Signifikant weniger Patienten mit der 80-mg-Dosis erlitten eine chronische Nierenerinsuffizienz, und von denen, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion als Ausgangswert hatten (etwa ein Drittel der Gesamtgruppe) verbesserten sich mehr Patienten zu normalen Werten mit der höheren Dosis als mit der niedrigeren. Der Mechanismus, über den die Besserung der Nierenfunktion abläuft ist unklar, eine weitere Analyse zeigte jedoch, dass die während der Behandlung erreichten LDL-Spiegel mit der Verbesserung der GFR korrelierten. Der Blutdruck unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Möglicherweise ist der Nutzen auf eine verbesserte Endothelfunktion und einen damit verbesserten Nierenblutfluss zurückzuführen. Insgesamt eine erfreuliche und unerwartete Nebenwirkung der Statine auf die Nierenfunktion, die man gerne zur Kenntnis nimmt.

Ob sich diese erfreuliche Nebenwirkung zu einer eigenständigen Hauptwirkung ausbauen lässt, ist derzeit noch unklar.

H. Gohlke

Mess- und Richtwerte in der Echokardiographie

Das Merkblatt zur Echokardiographie enthält im ersten Teil Messdaten zur Größe der Herzhöhlen und Aorta sowie zur linksventrikulären Funktion. Die wichtigsten Messwerte (linker Vorhof und Ventrikel, Aortenwurzel) werden standardisiert im M-Mode („leading edge“) oder in entsprechenden 2 D-Schnitten ermittelt. Die Weite der Aorta wird jenseits der Aortenwurzel, zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Methoden, als Innendurchmesser („inner edge“) angegeben.

Im zweiten Teil sind, im Einklang mit internationalen Guidelines, Richtwerte zur Beurteilung von Vitien und der pulmonalen Hypertonie aufgeführt. Sie enthalten Werte, deren Ermittlung in vorangegangenen Artikeln z. B. zu den Insuffizienzvitien erklärt wurde. Diese ersetzen nicht eine zusammenfassende Würdigung, insbesondere wenn die Einzelparameter widersprüchliche Ergebnisse liefern.

Alle Werte werden eingeteilt in

- normal (0)
- leicht/gering (1)
- mäßig/mittel (2)
- stark/schwer (3)

Es besteht Konsens, dass insbesondere bei der Beurteilung der Größe der Herzhöhlen, der Weite der Aorta und der Schweregrade von Stenosevitien die Größe und Konstitution der untersuchten Patienten berücksichtigt werden sollte. Zum Teil werden deshalb Grenzwerte (0/1) oder, soweit verfügbar, auf die Körperoberfläche bezogene Werte angegeben.

Rechter Vorhof (RA)		
Männer (mm)		Frauen (mm)
≤ 45	-1	≤ 40
46 - 50	0 / -1	41 - 45
51 - 59	0	46 - 54
60 - 64	0 / +1	55 - 59
65 - 69	1	60 - 64
70 - 79	2	65 - 74
≥ 80	3	≥ 75

Linker Vorhof (LA)		
Männer (mm)		Frauen (mm)
≤ 29	-1	≤ 25
30 - 34	0 / -1	26 - 30
35 - 39	0	31 - 35
40 - 42	0 / +1	36 - 38
43 - 49	1	39 - 45
50 - 59	2	46 - 54
≥ 60	3	≥ 55

Rechter Vorhof (RV)		
Männer (mm)		Frauen (mm)
≤ 54	-1	≤ 49
55 - 59	0 / -1	50 - 54
60 - 65	0	55 - 60
66 - 70	0 / +1	61 - 65
71 - 79	1	66 - 74
80 - 89	2	75 - 84
≥ 90	3	≥ 85

Aortenwurzel		
Männer (mm)		Frauen (mm)
≤ 25	-1	≤ 22
26 - 29	0 / -1	23 - 26
30 - 35	0	27 - 32
36 - 39	0 / +1	33 - 36
40 - 43	1	37 - 40
44 - 47	2	41 - 44
≥ 48	3	≥ 45

LV- Funktion nach Ejektionsfraktion (EF)	
Schweregrad	EF (%)
0	≥ 55
1	54 - 40
2	39 - 30
3	< 30

Linker Ventrikel (LV)				
Männer (mm)			Frauen (mm)	
ED	ES		ED	ES
≤ 45	≤ 27	-1	≤ 41	≤ 25
46 - 50	28 - 32	0 / -1	42 - 46	26 - 30
51 - 55	33 - 39	0	47 - 51	31 - 36
56 - 59	40 - 41	0 / +1	52 - 55	37 - 38
60 - 65	42 - 45	1	56 - 61	39 - 42
66 - 75	46 - 50	2	62 - 71	43 - 47
≥ 76	≥ 51	3	≥ 72	≥ 48

Stadien der diastolischen Dysfunktion					
	normal	I	II	III	IV
		Relaxations- störung	Pseudo- normalisierung	Restriktion (reversibel)	Restriktion (irreversibel)
E/A	> 1	< 1	1-2	> 2	2 - 5
DT (ms)	150 - 240	> 240	150 - 240	< 150	< 150
Em (cm/s)	> 10	< 8	< 8	< 8	< 8
E / Em	< 10	< 10	> 10	> 10	> 10

Normwerte Aorta		
	Durchmesser (mm)	Aneurysma (mm)
Klappenring	20 - 26	
Wurzel	26 - 35	> 50
Ascendens	22 - 35	> 50
Bogen	20 - 30	> 40
Descendens thorakal	16 - 26	> 35
Descendens abdominal	13 - 23	> 30

Wanddicken enddiastolisch		
Männer (mm)		Frauen (mm)
≤ 6	-1	≤ 5
7	0 / -1	6
8 - 10	0	7 - 9
11	0 / +1	10
12 - 13	1	11 - 12
14 - 15	2	13 - 14
≥ 16	3	≥ 15

LVED Index (mm/qm)		
Männer (mm)		Frauen (mm)
≤ 31	0	≤ 32
32 - 34	1	33 - 34
35 - 36	2	35 - 37
≥ 37	3	≥ 38

Aortenstenose			
Schweregrad	ΔPm (mmHg)	AoÖF (cm²)	AoÖF (cm²/ m²)
1	< 25	> 1,5	> 1,0
2	25 - 49	1,5 - 1,1	1,0 - 0,6
3	≥ 50	≤ 1,0	< 0,6

ACC 2006

aus der Sicht des Interventionskardiologen

Aus der Sicht des Interventionskardiologen waren die Studienergebnisse von TAXUS V-ISR, ISAR-REACT II und ACUITY von besonderem Interesse. Diese Studien wurden im Rahmen der Sitzung „Late Breaking Trials“ vorgestellt.

2005 (TCT Washington) wurde SISR (Sirolimus for In-Stent Restenosis) publiziert. Diese Studie bestätigte, was wir bereits im Herz-Zentrum Bad Krozingen in TROPICAL (Treatment of Patients With an In-Stent Restenotic Native Coronary Artery Lesion) zeigen konnten: Dass bei der Behandlung der In-Stent-Restenose von Bare-Metal-Stents der Cypher Sirolimus-Stent der intravaskulären Brachytherapie überlegen ist. Der SES (Sirolimus Eluting Stent) reduzierte in SISR signifikant den Endpunkt TVF (Target Vessel Failure) verglichen mit der Brachytherapie bei niedrigerer binärer Restenose und signifikant größerer MLD (Minimal Lumen Diameter) nach 9 Monaten.

Die von G. Stone vorgestellte TAXUS V-ISR-Studie (Paclitaxel-Eluting-Stent vs. Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis Within Bare Metal Stents) randomisierte 396 Patienten aus 37 Krankenhäusern der USA mit In-Stent-Restenose zur Behandlung mit einem Taxus-Paclitaxel Stent (195 Patienten) oder vaskulärer Brachytherapie (201 Patienten, mit β -Strahler behandelt) (Tab. 1).

Nach 9 Monaten reduzierte der Taxus-Stent den primären Endpunkt (ischämisch bedingte TVR) signifikant im Vergleich mit der Brachytherapiegruppe (10,5 vs. 17,5 %, $p = 0,04$). Ebenfalls signifikant niedriger war die MACE-Rate (11,5 % vs. 20,1 %, $p = 0,02$). Dieser Unterschied entstand allein durch die Reduktion der Anzahl von TVR. Dagegen war kein Unterschied in Bezug auf Tod oder Myokardinfarkt zu erkennen (Tab. 2).

Nach 9 Monaten betrug der MLD in der Brachytherapiegruppe 1,5

Aorteninsuffizienz			
	leicht	mittel	schwer
Vena contracta (cm)	< 0,3	0,3 - 0,6	> 0,6
Weite AoR-Jet/LVOT (%)	< 25	25 - 64	≥ 65
Fläche AoR-Jet/LVOT (%)	< 5	5 - 59	≥ 60
Pressure half-time (ms)	> 500	500 - 200	< 200
Regurgitationsvolumen (ml)	< 30	30 - 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion (%)	< 30	30 - 49	≥ 50

Mitralstenose		
Schweregrad	MÖF (cm ²)	Δ Pm (mm Hg)
1	> 1,5	< 5
2	1,0 - 1,5	5 - 15
3	< 1,0	> 15

Mitralinsuffizienz			
	leicht	mittel	schwer
Vena contracta (cm)	< 0,3	0,3 - 0,6	≥ 0,7
ERO (cm ²)	< 0,2	0,2 - 0,39	≥ 0,4
Regurgitationsvolumen (ml)	< 30	30 - 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion (%)	< 30	30 - 49	≥ 50

Pulmonale Hypertonie (PHT)			
Schweregrad	PAPs (mm Hg)	PAPd (mm Hg)	PAPm (mm Hg)
0	< 30	< 13	< 22
1	30 (35) - 40	13 - 17	22 - 30
2	41 - 60	18 - 25	31 - 40
3	> 60	> 25	> 40

Tab. 1: Klinische Befunde nach 9 Monaten in TAXUS-V-ISR

TVR = Target Vessel Revascularisation = Revaskularisation des Zielgefäßes

TLR = Target Lesion Revascularisation = Revaskularisation der Zielstenose

End point	Brachytherapie (%)	TAXUS (%)	Rel. Risiko (95% CI)	p
Ischämische TVR	17.5	10.5	0.60 (0.36-1.00)	0.046
Ischämische TLR	13.9	6.3	0.45 (0.24-0.86)	0.01
Nicht ischämische TVR	6.7	1.6	0.23 (0.07-0.81)	0.01
Nicht ischämische TLR	6.7	1.6	0.23 (0.07-0.81)	0.01
Jede TVR	23.7	12.0	0.51 (0.32-0.80)	0.003
Jede TLR	20.1	7.9	0.39 (0.22-0.68)	< 0.001
Trombose im Zielgefäß	2.6	1.6	0.61 (0.15-2.50)	0.72

Tab. 2: Angiographische 9-Monats-Ergebnisse in TAXUS-V-ISR

Endpunkt	Brachytherapie	TAXUS (%)	p
Late loss (mm)	0.22	0.13	0.08
Minimaler Lumendiameter (mm)	1.55	1.99	< 0.001
Binäre Restenose (%)	31.20	14.50	< 0.001

mm gegenüber 1,9 mm in der Paclitaxelgruppe ($p < 0,01$). Auch in Bezug auf die binäre Restenose schnitt die Brachytherapiegruppe signifikant schlechter ab als die Paclitaxelgruppe (31,2 % vs 14,5, $p < 0,001$). Vier Wochen nach Krankenhausentlassung war die Anzahl der Stentthrombosen in jeder Gruppe gleich (jeweils 1 Fall). Nach 6 Monaten waren in der Paclitaxelgruppe 2 und in der Brachytherapiegruppe 3 Stentthrombosen aufgetreten.

Wie bereits der Sirolimusstent konnte auch der (Taxus-)Paclitaxelstent eindrücklich die Überlegenheit der Drug-eluting Stents in der Behandlung der In-Stent-Restenose im Vergleich mit der intravaskulären Brachytherapie zeigen, indem die klinische und angiographische Restenose nach 9 Monaten im Vergleich mit der Brachytherapie halbiert werden konnte.

Damit gibt es wohl keine Indikation mehr für eine Brachytherapie in der Behandlung der In-Stent-Restenose. Offen bleibt die Frage, welcher der beiden Drug-eluting Stents die In-Stent-Restenose wirksamer behandelt.

ISAR-React II (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) wurde von A. Kastrati

aus dem Deutschen Herzzentrum in München vorgetragen. Das Herzzentrum Bad Krozingen war an dieser Studie wesentlich beteiligt. In Isar-React II sollte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Wirksamkeit des GP IIb/IIIa Inhibitors Abciximab (1.012 Patienten) mit Placebo (1.010 Patienten) verglichen werden. Vor Katheterintervention wurden alle Patienten mit 600 mg Clopidogrel vorbehandelt, ansonsten wurde wie üblich mit Heparin und Azetylsalizylsäure basistherapiert. Diese Patienten hatten ein mittleres bis hohes Risikoprofil, wobei entweder ein positives Troponin vorlag (51 %) oder aber eine ST-Senkung vorhanden sein musste. 74 % dieser Patienten wiesen eine Mehrgefäßerkrankung auf, 52 % waren Troponin-positiv und 81 % hatten komplexe Stenosen. Bei 41 % war der Ramus interventricularis anterior das Zielgefäß. Drug-eluting Stents wurden in 40 % eingesetzt. Der kombinierte primäre Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt oder erneuter ischämisch bedingter Zielgefäßrevascularisation (TVR) innerhalb von 30 Tagen lag in der Abciximab-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe (8,9 % vs. 11,9 %, $p = 0,03$), wie auch der kombinierte End-

punkt von Tod oder Myokardinfarkt mit 8,6 % gegenüber 11,9 % signifikant reduziert war. Die überlegene Wirksamkeit von Abciximab war am effektivsten in der Gruppe der Patienten mit positivem Troponin zu beobachten (13,1 % vs 18,3 %, $p = 0,02$), wohingegen die Troponin-negativen Patienten nicht von einer zusätzlichen Abciximabtherapie profitierten (Tab. 3).

Die Anzahl der TIMI-Majorblutungen waren postinterventionell in beiden Gruppen gleich mit 1,4 %. Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich die TIMI-Minorblutungen mit 4,2 versus 3,2 % in der Placebogruppe. In jeder Gruppe trat jeweils eine intrakranielle Blutung auf.

In ISAR-REACT I wurden Patienten mit eher niedrigem Risiko einer elektiven PCI zugeführt, hierbei zeigte die Gabe von Abciximab versus Placebo keine Verminderung des kombinierten Endpunktes innerhalb von 30 Tagen.

In ISAR-REACT II war dagegen eine Mittel- bis Hochrisikogruppe mit akutem Koronarsyndrom behandelt worden, wobei sich der Vorteil der Abciximab-Therapie eindeutig bei den Troponin-positiven Patienten zeigte.

Fazit: Patienten mit akutem Koronarsyndrom und positivem Troponin profitieren von einer begleitenden Therapie mit Abciximab (Bolus und Infusion) im Rahmen einer Katheterintervention. Offen bleibt die Frage, ob andere GP IIb/IIIa-Inhibitoren den gleichen Behandlungsvorteil aufweisen wie Abciximab.

ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial) ist eine Studie, die der Frage nachging, ob der Thrombininhibitor Bivalirudin die Behandlung mit UFH (unfractionated heparin) oder LMWH (low molecular weight heparin) in Verbindung mit GP IIa/IIIb-Inhibitoren ersetzen kann.

ACUITY wurde in 54 Kliniken in 17 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden 13.800 Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren. Die Patienten hatten ein akutes koronares Syndrom und wurden als Mittel- bis Hochrisikogruppe innerhalb von 72 Stunden katheterisiert. Nur bei 56 % der Patienten wurde eine PCI durchgeführt, 11 % wurden bypassoperiert und 32 % medikamentös behandelt. Die Patienten wurden randomisiert in einen von drei Therapiearmen:

- UFH oder Enoxoparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitoren

Tab. 3: Risiko bezüglich des primären Endpunktes in Abhängigkeit vom Troponinspiegel. Zwischen den Gruppen bestanden keine Unterschiede bezüglich Blutungen oder Transfusionsbedarf.

Troponin level	Abciximab	Placebo	Rel. Risiko (95% CI; p-Wert)
> 0.03 µg/L	13.1%	18.3%	0.71 (0.54-0.95; $p=0.02$)
< 0.03 µg/L	4.6%	4.6%	0.99 (0.56-1.76; $p=0.98$)

- Bivalirudin plus GP IIb/IIIa-Inhibitoren

- Bivalirudin allein, GP IIb/IIIa-Inhibitoren nur im Notfall (bailout), wobei in der dritten Gruppe nur 7 % der Patienten GP IIb/IIIa-Inhibitoren erhielten.

Im ersten Therapiearm bekamen jeweils die Hälfte der Patienten UFH oder Enoxaparin.

Clopidogrel wurde empfohlen, aber Dosierung und zeitlicher Verlauf der Therapie wurde den Untersuchern überlassen. Insgesamt erhielten 60 % der Patienten Clopidogrel, 30 % hatten das Medikament bereits bei Ankunft in ihrem Krankenhaus erhalten, 20 % erhielten es vor der Randomisierung, 10 % im Katheterlabor. Der primäre Studienendpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und ungeplanter, ischämiebedingter Revaskularisation und Blutung (major bleeding) nach 30 Tagen. Die Ergebnisse wurden für jeden Bivalirudinarm im Vergleich mit dem Kontrollarm getrennt präsentiert.

In der Gruppe Heparin plus GP IIb/IIIa-Inhibitoren versus Bivalirudin-Monotherapie zeigte sich eine Zunahme von Ereignissen zugunsten von Bivalirudin, was aber überwiegend durch eine höhere Anzahl von Blutungen in der Heparin plus GP IIb/IIIa-Gruppe zurückzuführen war. Bivalirudin war bezüglich des primären Endpunktes nicht schlechter als die Heparin-Gruppe.

In der Gruppe Heparine plus GP IIb/IIIa-Inhibitoren verglichen mit Bivali-

rudin plus GP IIb/IIIa-Inhibitor, war der primäre Endpunkt identisch und der Blutungsvorteil für Bivalirudin war nicht mehr vorhanden.

Es ist also hier zu konstatieren, dass Bivalirudin nicht schlechter abschnitt als die Heparin-Gruppe, aber auch keinen eindeutigen Therapie-vorteil zeigt.

Der Studienleiter G. Stone erklärte demnach quasi Bivalirudin zum Sieger, wobei Bivalirudin nicht schlechter abgeschnitten habe als die Heparine in Verbindung mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren mit zusätzlichem Vorteil von Bivalirudin in Bezug auf das Blutungsrisiko. Hier wurde in der Diskussion die Dosierung von Enoxaparin als zu hoch angesehen, da bereits in OASIS-V eine erhöhte Blutungsrate in dieser empfohlenen Dosierung aufgetreten sei. Andere Diskussionsteilnehmer zeigten sich irritiert über die Zusammensetzung der Kontrollgruppe, in der mehrere Medikamentenkombinationen eingesetzt wurden, u. a. Tirofiban, Eptifibatid und Abciximab.

Kann man nach ACUTY eine Empfehlung für die Bivalirudin-Monotherapie im akuten Koronarsyndrom abgeben? Ich meine, dazu ist es zu früh, hier müssen weitere Studien folgen mit weniger komplexem, eindeutigerem Design. Nach ISAR-REACT-II wird man bei Patienten mit koronarem Syndrom und positivem Troponin die rasche PCI weiterhin mit der Begleitmedikation Heparin und Abciximab empfehlen.

K.-D. Werner

Künstliche Herzklappen und niedermolekulare Heparine

Patienten mit künstlichen Herzklappen werden zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen mit einem Vitamin K-Antagonisten (z. B. Marcumar) behandelt.

Direkt nach Klappenoperation wird mit unfraktioniertem Heparin (UFH) intravenös mit täglicher PTT-Kontrolle begonnen, sobald die chirurgische Situation dies erlaubt. Wir beginnen am 3. Tag postoperativ mit Marcumar, die Heparintherapie wird beendet, wenn der therapeutische INR-Bereich an zwei konsekutiven Tagen erreicht ist.

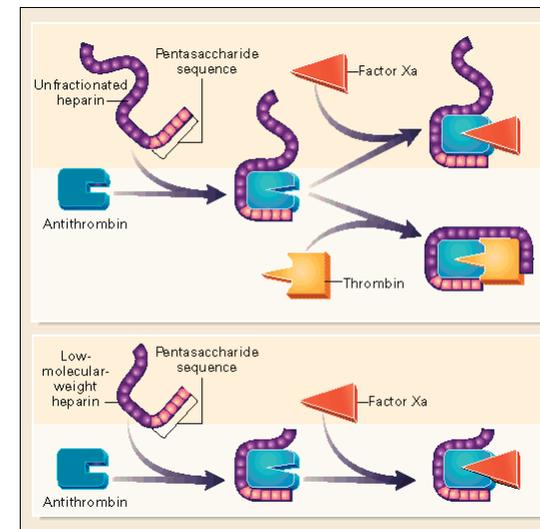
Von besonderem Interesse und im medizinischen Alltag besonders wich-

tig ist aber die Handhabung bei Patienten, die bereits auf Marcumar eingestellt sind, aber wegen ärztlicher oder zahnärztlicher Eingriffe vorübergehend eine niedrigere INR haben sollten, um den Eingriff möglichst gefahrlos durchführen zu können.

Seit langem besteht die Hoffnung, auch Patienten mit künstlicher Herzklappe statt unfraktioniertem Heparin niedermolekulares Heparin (low molecular weight heparin, LMWH) verabreichen zu können. Diese Hoffnung erhielt einen empfindlichen Dämpfer durch mehrere Fälle gravierender, teilweise tödlicher thromboembolischer Komplikationen bei schwangeren Frauen (1).

Diese Patientengruppe stellt aber sicherlich ein erhöhtes Thromboembolierisiko dar, und auch mit Heparin sind schwere Komplikationen bekannt.

Während unfraktioniertes Heparin sowohl Faktor II (Thrombin) als auch Faktor X in vergleichbarer Weise hemmt (Abb. 1), steht bei den niedermolekularen Heparinen die Hemmung von Faktor Xa im Vordergrund, wobei sich das Verhältnis der Anti II : Anti Xa -Wirkung zwischen den verschiedenen Präparaten unterscheidet.



Weitz J; *N Engl J Med* 1997; 337:1567

Abb. 1

Aus diesem Grund ist die Wirkung der LMWH auch nicht mit der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) zu erfassen.

Die verfügbaren LMWH unterscheiden sich hinsichtlich der zugelassenen Indikationen, da sie als Einzelsubstanzen betrachtet werden. Es gibt daher keine generelle Zulassung für die Klasse der LMWH. Die Anwendungsgebiete der LMWH umfassen im einzelnen:

- Prophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Operationen mit niedrigem und mittlerem (Allgemeinchirurgie) oder hohem Risiko (orthopädische Chirurgie).
- Prophylaxe tiefer Venenthrombosen bei nicht-chirurgischen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko, die eine weitgehende Immobilisation zur Folge haben (Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, Infektionen, respiratorische Erkrankungen).
- Behandlung tiefer Beinvenenthrombosen mit oder ohne Lungenembolien.
- Behandlung des akuten Koronarsyndroms und Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes.

Die Vorteile der LMWH gegenüber unfraktioniertem Heparin sind

- günstigeres Profil unerwünschter Wirkungen (weniger Thrombopenien, Osteoporose und Blutungen),
- genauere und schnellere Antikoagulation,
- rasche und unbehinderte Mobilisation (ohne intravenösen Zugang),
- längere Halbwertszeit, höhere Bioverfügbarkeit wegen geringerer un-

spezifischer Bindung der LMWH an Endothel und Plasmaproteine,

- Selbstbehandlung bei motivierten Patienten möglich,
- Laborkontrollen entbehrlich (die Wirkung von LMWH ist nicht PTT-wirksam).

Die Nachteile der LMWH gegenüber unfraktioniertem Heparin sind

- deutlich höherer Preis,
- fehlende Antagonisierbarkeit,
- Dosierung bei Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) und erheblichem Übergewicht (Body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²) unklar.

Eine kürzlich von Meurin und Mitarbeitern in *Circulation*[®] publizierte Studie (2) beschäftigt sich erneut mit diesem brisanten Thema.

Methode

Prospektiv wurden zwischen 2000 und 2005 nach Aufnahme in der Rehabilitationsklinik 250 Patienten durchschnittlich 16 Tage nach Implantation einer Kunstklappenprothese (190 Patienten nach Aortenklappenersatz, 34 nach Mitralklappenersatz) in die Studie eingeschlossen, wenn zu diesem Zeitpunkt eine therapeutische INR (international normalized ratio) noch nicht erreicht war (INR 2,5 - 3,5 bei Mitralklappenersatz, INR 2,0 - 3,0 bei Aortenklappenersatz). Der durchschnittliche INR-Wert zu diesem Zeitpunkt betrug 1,5. Grund für diese verzögerte Einstellung waren z. T. postoperative Komplikationen wie z. B. eine Schrittmacherimplantation,

ein Perikarderguss, gastrointestinale Blutungen o. ä. Voraussetzung war außerdem ein Kreatinin $\leq 1,7$ mg/dl. 60 % der Patienten waren Männer, das durchschnittliche Alter betrug 60 Jahre, die Ejektionsfraktion war mit 55 % annähernd normal. Die Autoren betonen, dass die untersuchten Patienten ein besonders hohes Risiko thromboembolischer Komplikationen hatten: Hierfür spricht, dass in der Vorgeschichte 50 % Vorhofflimmern hatten, 12,4 % einen Schlaganfall und 19 % bereits am Herzen operiert worden waren (Tabelle 1).

Direkt postoperativ hatten alle Patienten unfraktioniertes Heparin entweder intravenös oder subcutan mit dem Ziel der Verlängerung der PTT um das 1,5 - 2,5-fache erhalten. Ein Vitamin K-Antagonist wurde in der 1. postoperativen Woche begonnen. Nach Studieneinschluss erhielten alle Patienten statt Heparin 2 x 100 IU/kg/Tag Enoxaparin. Dies ist sicherlich ein Problem, da keine Gewichtsadaptation vorgenommen wurde. Die Anti Faktor Xa-Aktivität wurde nur bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² gemessen, der therapeutische Bereich hierfür wurde definiert als 0,5 - 1,0 IU/ml. Durchschnittlich erhielten die Patienten 8,3 Tage LMWH bis zum Erreichen der therapeutischen INR.

Der Endpunkt hinsichtlich Effektivität war das Auftreten thromboembolischer Komplikationen innerhalb von 90 Tagen. Der Endpunkt hinsichtlich Sicherheit waren größere Blutungen (Hämoglobin-Abfall ≥ 2 g/dl, Transfusion von ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten, spinale, retroperitoneale, perikardiale oder tödliche Blutungen).

Ergebnisse

Ein Patient hatte eine transitorisch-ischämische Attacke 30 Tage nach Beendigung der Therapie mit Enoxaparin bei einer INR von 2,6. Langzeit-EKG, Computertomographie des Gehirns und transösophageales Echokardiogramm waren unauffällig, aber dopplersonographisch wurde eine 70%ige kontralaterale Karotisstenose gesehen, die als Ursache des Geschehens angesehen wurde.

Es traten zwei größere Blutungen auf: Eine Tamponade, die chirurgisch revidiert werden musste und

Tab. 1: Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen

Alter > 70 Jahre	51	(20,4%)
Hypertonie	100	(40%)
Ejektionsfraktion < 45%	29	(11,6%)
Schlaganfall in der Anamnese	31	(12,4%)
Vorhofflimmern	125	(50%)
Linker Vorhof ≥ 45 mm)	133	(53,2%)
Reoperation	47	(19%)
Diabetes	32	(13%)
Mitralklappenersatz	34	(13,6%)
Doppelklappenersatz	26	(10,4%)

ein transfusionspflichtiges Hämatom in der abdominellen Muskulatur.

Diskussion

Die Datenlage zum Thema ist nicht befriedigend:

In einer direkt postoperativen Situation wurden bisher nur zwei retrospektive, nicht-randomisierte Studien mit insgesamt 131 Patienten publiziert. In der größeren von beiden (Montalescot et al. (3)) erhielten 102 postoperative Patienten Enoxaparin. Diese Gruppe wurde verglichen mit 106 Patienten, die Heparin subcutan erhielten. Bei einem follow-up von nur 14 Tagen erlitt ein Patient in der Heparin-Gruppe zwei transitorisch-ischämische Attacken, jeweils zwei Patienten erlitten eine größere Blutung. Bemerkenswert ist allerdings, dass am zweiten Tag der Heparin-Therapie nur 9 % eine therapeutische PTT hatten. In Anbetracht der geringen Fallzahl, der geringen Ereignisrate sowie der fehlenden Randomisierung wird diese Untersuchung von den Autoren selber als Pilotstudie bezeichnet.

Die größte Untersuchung zum „bridging“, also zur Gabe von LMWH nach bereits etablierter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten, wenn diese wegen (zahn)ärztlicher Eingriffe unterbrochen werden muss, stammt von Kovacs et al. (4). Dabei wurden 112 Patienten mit künstlicher Herzklappe prospektiv untersucht, allerdings ohne Vergleichsgruppe. Warfarin (das Marcumar-Pendant in den USA) wurde 5 Tage präoperativ

abgesetzt. 3 Tage präoperativ und mindestens 4 Tage postoperativ wurde Dalteparin s. c. gegeben, bis die INR über 1,9 war. Warfarin wurde am Abend des Operationstages wieder begonnen, das follow-up betrug 90 Tage. 8 Patienten (7,1%) erlitten perioperativ eine größere Blutung, 5 (4,5 %) ein thromboembolisches Ereignis. Die Aussage dieser Untersuchung ist begrenzt, da es keine Vergleichsgruppe mit Heparin gab.

Die hier vorgestellte Untersuchung ist die größte ihrer Art zum Thema. Die Patienten repräsentierten eine Hochrisikogruppe für thromboembolische Ereignisse, dennoch erlitt nur 1 Patient eine thromboembolische Komplikation. Somit erscheinen LMWH effektiv und sicher. Dennoch ist auch hier das Fehlen einer Vergleichsgruppe, die Heparin erhielt, das größte Manko. Somit gibt es bis heute keine einzige randomisierte Studie, die diese wichtige Fragestellung untersucht hat.

Demzufolge äußert sich die US-amerikanische Zulassungsbehörde für Medikamente (FDA) äußerst zurückhaltend: „Die Gabe von LMWH zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit künstlicher Herzklappe ist nicht ausreichend untersucht. Unzureichende Daten, die Grunderkrankung und die Möglichkeit inadäquater Antikoagulation komplizieren die Bewertung.“

Ähnlich die Stellungnahme der American Heart Association in den offiziellen Richtlinien zum Management von Patienten mit Klappener-

krankungen (5): „LMWH sind attraktiv, weil die Handhabung außerhalb des Krankenhauses leichter ist. Es gibt aber keine Daten bei Patienten mit künstlicher Herzklappe, deshalb können LMWH in dieser Situation derzeit nicht empfohlen werden.“

Zusammenfassung

- Die vorgestellte Studie zeigt ein geringes Risiko thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit künstlicher Herzklappe, die postoperativ niedermolekulares Heparin erhalten. Es gab aber keine Vergleichsgruppe mit unfraktioniertem Heparin.
- Es gibt überhaupt keine gesicherten Daten zum Einsatz dieser Medikamentengruppe bei dieser Indikation und somit auch keine offizielle Zulassung.
- Muss eine Marcumartherapie unterbrochen werden, sollte diese Un-

terbrechung möglichst kurz sein. In dieser Zeit sollte nach Unterschreiten und bis zum Erreichen der therapeutischen INR idealerweise Heparin i.v. nach PTT gegeben werden. Nur in besonderen Ausnahmefällen und nach intensiver Aufklärung des Patienten können (im Sinne eines „off-label-use“) LMWH gegeben werden.

W. Zeh

Literatur

- (1) *Clin Consensus Rep.* 2002; 1-18
- (2) Meurin P et al.: *Circulation.* 2006; 113: 564-569
- (3) Montalescot et al.: *Circulation* 2000; 101:1083-1086
- (4) Kovacs et al.: *Circulation* 2004; 110: 1658-1663
- (5) Carabello et al.: *JACC* 1998; 32: 1486-1588
- (6) Weitz JI 1997; *N Engl J Med* 337:1567.

Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT)?

Ein 56-jähriger Patient berichtete über seit 8 Jahren bestehendes rezidivierendes Herzklopfen, zum Teil verbunden mit Schwindel sowie einer Leistungsminderung. 1995 hatte er eine Myokarditis durchgemacht. Extern war aufgrund des Ruhe-EKG die Verdachtsdiagnose „rezidivierende Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT)“ gestellt worden. Medikamentöse Therapieversuche über die Jahre, u. a. mit Metoprolol, Verapamil, Flecainid und Amiodaron, waren ohne bleibenden Einfluss auf die den Patienten sehr belastende Symptomatik geblieben.

Bei der stationären Aufnahme Anfang 2006 im Herz-Zentrum war die körperliche Untersuchung bis auf einen BMI von 35 unauffällig. Im Ruhe-EKG zeigten sich gehäuft monomorphe, ventrikuläre Extrasystolen (z. T. als Bigeminus) mit inferiorer Achse und Linksschenkelblock (Abb. 1). Im Langzeit-EKG fanden sich neben der Extrasystolie nichtanhaltende Tachykardien mit vergleichbarer Morphologie. Echokardiographisch konnte bis auf eine

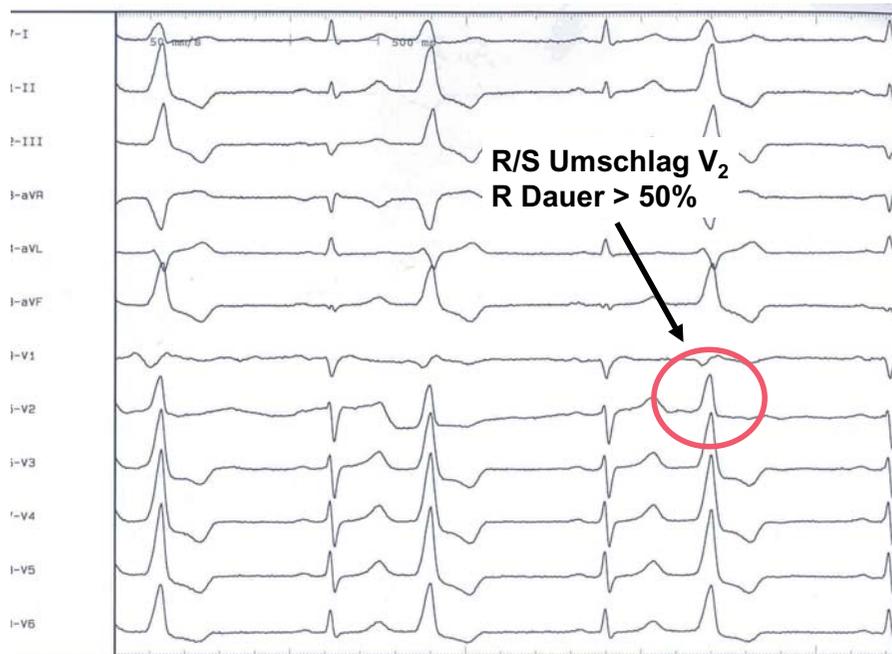


Abb. 1: Ruhe-EKG mit ventrikulären Extrasystolen (Bigeminus), inferiorer Achse und Linksschenkelblock, R/S-Umschlag in V2, R-Dauer > 50 % des QRS-Komplexes.

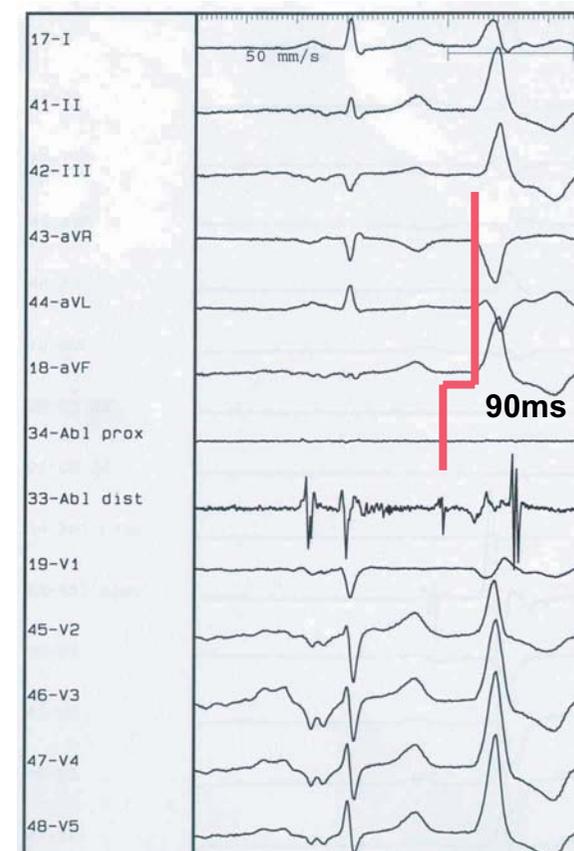


Abb. 2: Endokardiales Aktivierungs-Map in der linken Aortenklappentasche mit frühester intravasaler Erregung von 90 ms vor dem QRS-Komplex.

wegen der Extrasystolie leicht eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF 47 %) ein Normalbefund erhoben werden, insbesondere waren die Rechtsherzabschnitte unauffällig. Bei näherer Betrachtung des Ruhe-EKG fielen ein R/S Umschlag in Ableitung V2 sowie eine R-Dauer von > 50 % des QRS-Komplexes ebenfalls in Ableitung V2 auf (Abb. 1). Diese EKG-Kriterien ließen Zweifel am Ursprung der Tachykardie im RVOT aufkommen und machten eine Lokalisation im arteriellen System wahrscheinlich.

Dieser Verdacht konnte in der elektrophysiologischen Untersuchung bestätigt werden. Sowohl das endokardiale Aktivierungs-Map (Abb. 2) als auch das Pace-Map zeigten einen in der linken Aortenklappentasche lokalisierten Ursprungsort der Tachykardie. Um den linken Hauptstamm auf keinen Fall zu gefährden wurde dieser mit einem diagnostischen Katheter kanüliert (Abb. 3). Der Ort, an dem letztendlich die Ablationstherapie mit Hochfrequenzstrom erfolgte lag ca. 10 mm vom linken Hauptstamm entfernt.

Der Patient war nach der Behandlung kardialerseits beschwerdefrei, im Langzeit-EKG konnte in 24 Stunden nur eine einzige Extrasystole nachgewiesen werden. Auch die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Pumpfunktion hatte sich nach Intervention normalisiert.

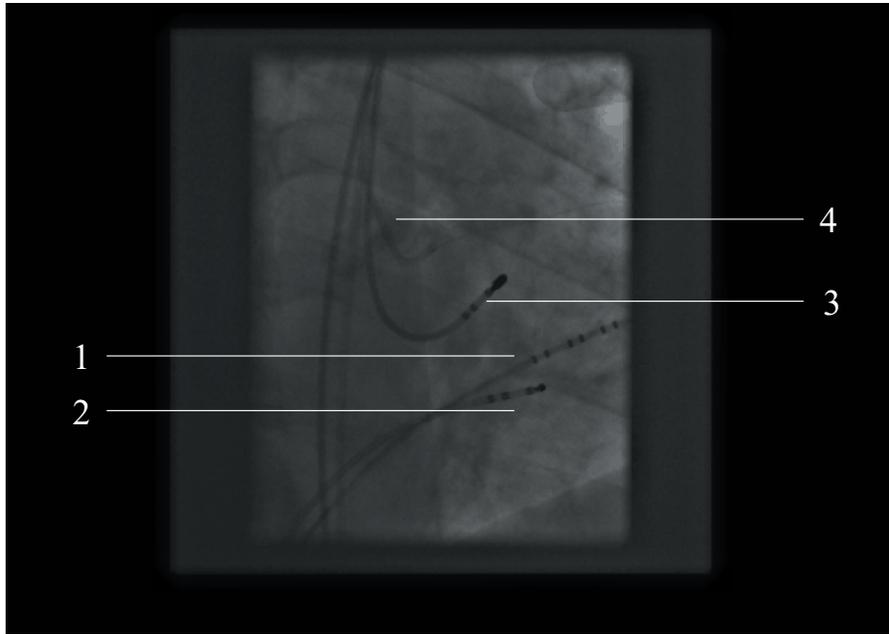


Abb. 3: Elektrophysiologische Untersuchung (30° RAO): 2 venöse Katheter im Sinus coronarius (1) und im Bereich des HIS-Bündels (2). Auf der arteriellen Seite der Ablationskatheter in der linken Aortenklappentasche (3) und zur Markierung des linken Hauptstammes ein diagnostischer Katheter (4) mit Koronardraht im Ramus interventricularis anterior.

Zusammenfassend zeigt dieser Fall: Ventrikuläre Tachykardien mit einem „RVOT-Muster“ können ihren Ursprung im Bereich der linken Aortenklappentasche haben. Subtile Unterschiede der QRS-Morphologie (R/S Umschlag, R-Dauer in V2) lassen eine dahingehende Verdachtsdiagnose zu. Mapping und Ablationsbehandlung dieser Tachykardien sind möglich und sicher, vorausgesetzt der linke Hauptstamm ist durch einen zusätzlichen Katheter gekennzeichnet.

Literatur:

Ouyang F et al (2002) JACC 39:500-8.

Joshi S, Wilber DJ (2005) J Cardiovasc Electrophys 16 Suppl 1:S52-8

J. Minners

Neueinstellungen

Im Februar gab es nur eine Neueinstellung: Ein Assistenzarzt im Bereich Klinische Pharmakologie.

Im März gab es drei Neueinstellungen: Ein Assistenzarzt in der Kardiologie und zwei Zivildienstleistende.

Neuer Internetauftritt für das Herz-Zentrum Bad Krozingen

Seit März ist der neue Internetauftritt unseres Zentrums im Netz freigeschaltet unter der alten Adresse www.herzzentrum.de.

Die Internetgruppe unter Leitung von Herrn CA Dr. Bestehorn, Ende Juli 2005 von der Geschäftsführung berufen, hat sich über sieben Monate sehr intensiv mit den Inhalten und der Darstellung der neuen Homepage befasst. Grundlage waren die von den einzelnen Abteilungen eingebrachten Text- und Bildvorschläge und das vorgegebene Layout einer von der Geschäftsführung beauftragten Firma. Programmiert wurde der Auftritt von unserem Diplominformatiker Andreas Lauk. Der Internetgruppe gehören außerdem Frau Dr. Nitsch aus der Chirurgie, der Pflegedirektor Herr Bechtel, der Leiter der Pharmakologie, Herr Dr. Trenk und der Leiter des Echolabors, Herr Dr. Jander an, für die Koordination ist Frau Hofmann zuständig. Die Gruppe wird sich weiterhin, allerdings in größeren Abständen, treffen und kontinuierlich weiter daran arbeiten, dass unsere Internet-Seiten unser Zentrum jederzeit adäquat abbilden. Unterstützt wird die Gruppe dabei von „Paten“, die für jede einzelne Seite berufen wurden. Sie sollen bei aktuellem Bedarf, mindestens aber vierteljährlich, die Inhalte „ihrer“ Seite überprüfen und können jederzeit Vorschläge zu Inhalt und Gestaltung einbringen.

Selbstverständlich nehmen wir auch gerne Vorschläge und Anregungen von draußen auf. Wir laden Sie daher herzlich ein, unseren Auftritt kritisch zu begutachten!

Die Leser von Herz-Zentrum aktuell werden sich vor allem dafür interessieren, dass alle Hefte ab dem Jahr 2004 unter „Veröffentlichungen und Forschung“ im Ganzen als PDF-Datei abgerufen werden können. Derzeit arbeiten wir daran, auch alle Einzelbeiträge seit 2004 als PDF-Datei einzulesen. Sobald das geschehen ist, können wir dann auch eine Suchfunktion anbieten. Dafür müssen wir allerdings noch um etwas Geduld bitten. Auch die Merkblätter sind weiterhin einzeln als PDF abrufbar.

Dies ist als Zusatzservice für unsere Leser gedacht und soll keinesfalls irgendwann die Zusendung der Hefte ersetzen. Selbstverständlich haben wir aber Verständnis dafür, wenn der eine oder andere angesichts der täglichen Papierflut künftig auf eine Zusendung verzichten und sich mit der Onlineversion begnügen möchte. In diesem Fall wenden Sie sich bitte einfach per E-Mail oder telefonisch an Frau Hofmann (monika.hofmann@herzzentrum.de, Telefon 07633/402-412).

M. Hofmann für die Internetgruppe am Herz-Zentrum