

Bad Krozingen im Dezember 2006

Liebe Kolleginnen und Kollegen,  
meine Damen und Herren,

auch in dieser letzten Ausgabe des Jahres 2006 von Herz-Zentrum aktuell wollen wir die Diskussion um den Stellenwert der antiproliferativ beschichteten Stents wieder aufgreifen. Mit großer Erleichterung wurden die auf Einzelpatientendaten basierenden Analysen aufgenommen, die auf dem Kongress für Transcatheter Therapeutics (TCT) in Washington Ende Oktober dieses Jahres vorgestellt wurden. Die Einzelheiten der neuen Daten können Sie dem Beitrag von Dr. Ferenc entnehmen. Die neuen Analysen zeigen unzweifelhaft, dass es weder für Sirolimus- noch für Paclitaxel-beschichtete Stents einen statistisch fassbaren Sterblichkeitsnachteil im Vergleich zu unbeschichteten Stents gibt. Dies gilt sowohl für die kardiale als auch für die nicht-kardiale Sterblichkeit. Auch in der Inzidenz von Infarkten im 4-Jahresverlauf ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beschichteten und unbeschichteten Stents nachweisen. Der Vorteil der verminderten Notwendigkeit eines Zweiteingriffs bleibt jedoch auch über diesen langen Zeitraum erhalten. Des Weiteren wurden kürzlich Fehler in der Analyse der Stentthromboseraten aufgedeckt. Offensichtlich hat man spät auftretende Infarkte bei antiproliferativ beschichteten - wohl aus einer Erwartungshaltung heraus - als Stentthrombosen gewertet, während sie in der Gruppe mit unbeschichteten Stents als einfacher Infarkt gezählt wurden. Wendet man auf beide Gruppen strikt die gleichen Auswertungskriterien an, so ergibt sich auch hier weder für Sirolimus- noch für Paclitaxel-beschichtete Stents ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Stentthromboserate. Zusammen mit unseren Patienten können wir uns deshalb freuen, dass wir auf die enormen Vorteile, die die antiproliferativ beschichteten Stents in der Nachhaltigkeit der Katheterintervention bieten, nicht verzichten müssen.

Schöne Feiertage und einen guten Start in das Neue Jahr 2007 wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

<b>Fortbildung</b>	<b>4</b>	<i>Primär elektrische Erkrankungen des Herzens aufgrund von Ionenkanalmutationen (Teil 1)</i>
<b>Kongress</b>		<i>Vom TCT 2006</i>
	<b>15</b>	<i>Katheterbehandlung von Herzklappenerkrankungen</i>
	<b>18</b>	<i>Neue Studiendaten zu Taxus- und Cypher-Stents, NORDIC-Bifurkationsstudie, REPAIR-AMI-LATE</i>
<b>Frühbesprechung</b>		<i>Vom AHA 2006</i>
	<b>25</b>	<i>TOSCA-2 und OAT</i>
	<b>28</b>	<i>Bedeutung der bikuspidalen Aortenklappe</i>
	<b>32</b>	<i>Leserbrief zum Thema infektiöse Endokarditis</i>
		<i>Antwort</i>

# Primär elektrische Erkrankungen des Herzens aufgrund von Ionenkanalmutationen (Teil 1)

von K. Astheimer

In Deutschland versterben mehr als 100.000 Menschen am plötzlichen Herztod. Ursache hierfür sind ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern, denen meist strukturelle Erkrankungen des Herzens wie die koronare Herzerkrankung oder die dilatative Kardiomyopathie zu Grunde liegen.

Bei 5-10 % der plötzlichen Herztodesfälle, insbesondere bei jüngeren Patienten unter 40 Jahren, müssen jedoch auch andere Erkrankungen in Erwägung gezogen werden (hypertrophe Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie, Myokarditis oder Koronaranomalien).

Konnten strukturelle Herzerkrankungen ausgeschlossen werden, dann sind die primär elektrischen Erkrankungen des Herzens eine weitere Differenzialdiagnose.

Zu den primär elektrischen Erkrankungen des Herzens zählen:

- ▶ Long QT-Syndrom
- ▶ Short QT-Syndrom
- ▶ Brugada-Syndrom
- ▶ Katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie

Häufig werden diese Erkrankungen nicht frühzeitig erkannt und der plötzliche Herztod ist die Erstmanifestation der Erkrankung.

## ▶ Long QT-Syndrom (LQTS)

Das LQTS ist unter den primär elektrischen Erkrankungen des Herzens die häufigste und soll daher auch als erstes besprochen werden. Vor 25 Jahren gründete Arthur Moss von der Rochester Universität New York ein Patientenregister, welches weltweit einzigartig ist. Hierdurch wurden wichtige Erkenntnisse gewonnen, die dazu beigetragen haben, die Risikoabschätzung und Therapie dieser Patienten weiter zu optimieren.



Abb. 1

Tab. 1: Frequenzkorrigierte QT-Intervalls nach Bazett-Formel

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Alter	normal	borderline	verlängert
1 – 15 Jahre	< 440 ms	440 – 460 ms	> 460 ms
> 15 Jahre männlich	< 430 ms	430 – 450 ms	> 450 ms
> 15 Jahre weiblich	< 450 ms	450 – 470 ms	> 470 ms

## EKG

Untersuchungen an großen Kollektiven in der Normalbevölkerung haben gut die Verteilung der QT-Zeit darstellen können.

Bei Patienten mit LQTS findet sich eine deutliche Verlängerung des frequenzkorrigiertem QT-Intervall im Oberflächen-EKG (Abb. 1). Die frequenzkorrigierte QT-Zeit wird nach der Formel von Bazett berechnet (Tab. 1).

Aufgrund abnormaler Repolarisationsmuster kann die T-Welle un-

terschiedliche Morphologien aufweisen (Abb. 2). In einigen Fällen scheint der EKG-Phänotyp einen Rückschluss auf einen Genotyp zuzulassen. Patienten mit einem LQT1 zeigen häufig eine QT-Verlängerung mit einer breitbasigen und verlängerten T-Welle. Hingegen erscheint die T-Welle beim LQT2 eher kleinamplitudig und zeigt eine zweigipflige, gekerbte Morphologie. Die T-Welle beim LQT3 weist meist eine auffällig verlängerte isoelektrische ST-Strecke auf (1).

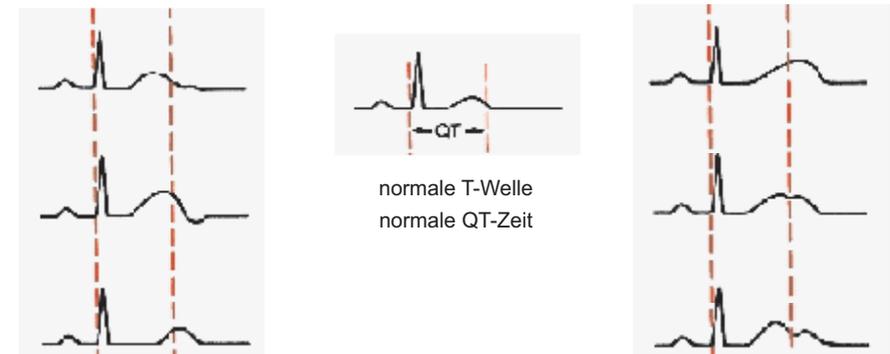


Abb. 2: Unterschiedliche T-Wellen-Morphologie bei Patienten mit LQTS

Tab. 2: Lokalisation der Mutationen

Typ	Gen	Chromosom	Protein
LQT 1	KCNQ1	11	KvLQT1
LQT 2	KCNH2	7	hERG
LQT 3	SCN5A	3	Na-Kanal
LQT 4	ANK2	4	Ankyrin B
LQT 5	KCNE1	21	MinK
LQT 6	KCNE2	21	MiRP1
LQT 7	KCNJ2	17	Ik1

**Ätiologie und Pathogenese**

Historisch unterscheidet man zwei Formen des LQTS. Das *Jervell-Lange-Nielsen Syndrom*, welches erstmals 1957 beschrieben wurde, wird autosomal rezessiv vererbt; bei den betroffenen Patienten findet sich gleichzeitig eine Innenohrschwerhörigkeit. 1963 wurde das gleiche *Syndrom von Romano und Ward* beschrieben (und nach ihnen benannt); bei diesen Patienten liegt bei autosomal dominantem Erbgang jedoch keine Hörstörung vor.

Molekulargenetische Untersuchungen haben heute mehrere Mutationen auf Genen nachweisen können, welche für Ionenkanäle (Ionenkanalerkrankungen) in der Herzmuskelzelle verschlüsseln (Tab. 2). Die Mutationen dieser Gene führen zur Dysfunktion der betroffenen Ionenkanäle. Beim LQTS handelt es sich bei den bisher identifizierten Genotypen um Kaliumionenkanäle mit Ausnahme des LQT3-Syndroms, bei dem der Natriumionenkanal betroffen ist. Die Dysfunktion dieser Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Ionenkanäle führt zur

Veränderung der elektrischen Potenzialverläufe der Herzmuskelzelle. Von den bisher identifizierten Genotypen betreffen 98 % LQT1-3.

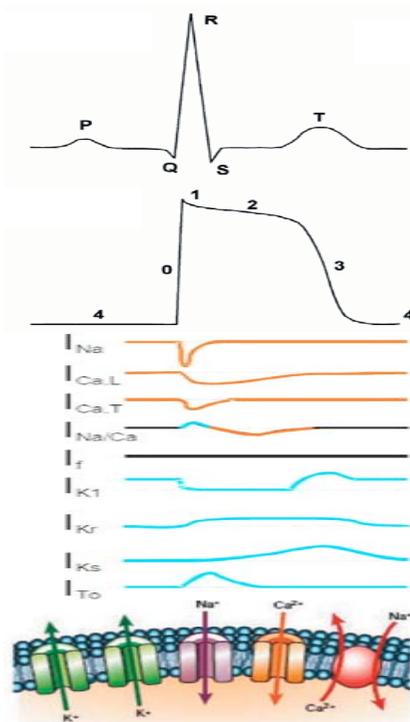


Abb. 3

**Aktionspotenzial**

Das Oberflächen-EKG ist die Registrierung der Summe der elektrischen Aktivitäten aller Herzmuskelfasern. Entlang der einzelnen Muskelzellemembran kommt es bedingt durch ein komplexes und zeitlich genau aufeinander abgestimmtes Wechselspiel verschiedener Ionenkanäle (Abb. 3) zu Potenzialänderungen (Aktionspotenzial).

Beim normalen Aktionspotenzial kommt es während der Depolarisation zum Einstrom positiv geladener Ionen von extra- nach intrazellulär. Hierbei handelt es sich in erster Linie um Natrium- und Kalziumionen. Dem zunächst schnellen und dann abnehmenden Einstrom positiver Ladung während der Depolarisation steht ein Ausstrom positiver Ladung während der Repolarisation vermittelt durch positiv geladene Kaliumionen gegenüber (Abb. 4).

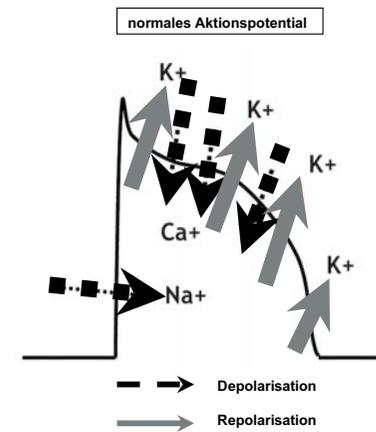


Abb. 4

**LQTS 1 und 2**

Beim LQTS 1 und 2 findet sich eine Dysfunktion von Kaliumkanälen (LQTS1 langsamer Kaliumkanal Is, LQTS2 schneller Kaliumkanal Ir). Die Kaliumkanäle weisen dahingehend eine Störung auf, dass sie entweder nicht oder nur verzögert öffnen.

Dem Einstrom positiver Ionen in die Zelle während der Depolarisation kann somit kein adäquater bzw. nur ein deutlich verzögerter Ausstrom positiver Ionen aus der Zelle folgen. Der verzögerte Ausstrom führt zur Verlängerung der Repolarisationszeit und bewirkt eine Überladung der Zelle mit positiv geladenen Ionen (Abb. 5; [2]).

**LQTS 3**

Molekulargenetische Untersuchungen haben beim LQT3 im Unterschied zu den anderen bisher nachgewiesenen Genotypen einen Defekt eines Na<sup>+</sup>-Ionenkanals aufdecken können.

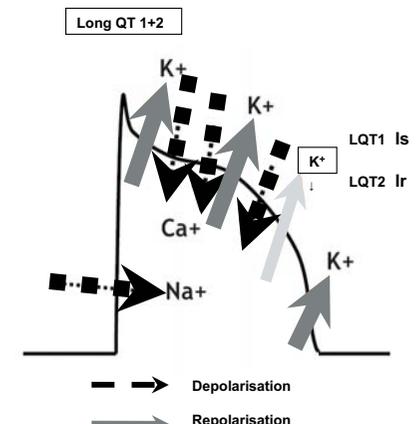


Abb. 5

Der hier betroffene Na<sup>+</sup>-Ionenkanal weist eine deutlich verlängerte Öffnungszeit im Vergleich zu intakten Na<sup>+</sup>-Ionenkanälen auf. Dadurch kommt es während der Depolarisation zu einem überschießenden Einstrom positiv geladener Na<sup>+</sup>-Ionen. Diesem Überschuss positiv geladener Na<sup>+</sup>-Ionen steht, trotz regulär funktionierender Kaliumionenkanäle, kein entsprechender bzw. auch nur ein verzögerter Ausstrom positiv geladener K<sup>+</sup>-Ionen gegenüber und führt somit ebenfalls zur Verlängerung der Repolarisationszeit (Abb. 6).

Unabhängig davon, welcher Kanal eine Dysfunktion zeigt, (ob inadäquater Ausstrom von Kaliumionen oder zu starker Einstrom von Natriumionen), resultiert daraus ein intrazellulärer Ladungsüberschuss durch positiv geladene Ionen. Die Überladung der Zelle mit positiven

Ionen begünstigt die Entstehung von Nachdepolarisationen, diese wiederum können Reentrymechanismen initiieren und somit ventrikuläre Tachykardien triggern (2).

**Klinik**

Das Spektrum mit dem sich der Patient klinisch präsentiert ist groß: Vom asymptomatischen Patienten bis hin zu dem Patienten, der am plötzlichen Herztod verstirbt. Typischerweise manifestieren sich die Symptome bereits im Kindesalter oder in der frühen Adoleszenz. Häufig werden die Patienten durch rezidivierende Schwindelattacken, Synkopen oder Krampfanfälle auffällig. Zum Herz-Kreislauf-Stillstand (plötzlicher Herztod) kann es dann kommen, wenn die charakteristische Torsade-Pointes-Tachykardie in Kammerflimmern degeneriert (Abb. 7).

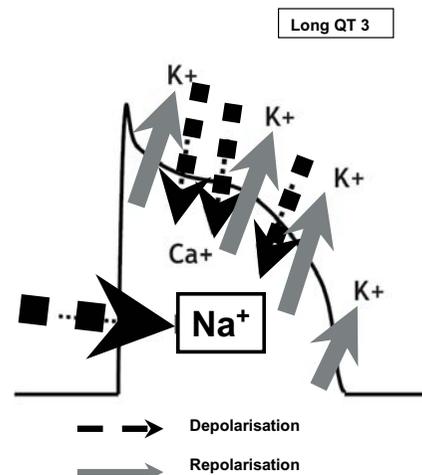


Abb. 6

Tab. 3: Schwartz-Score zur Diagnose des LQTS

EKG	Punkte
QTc 450 / 450-480 / >480ms	1 - 2 - 3
Torsade de pointes	2
T-Wellen Alternans	1
gekerbte T-Welle	1
Ruhefrequenz ↓↓	0,5
<b>Klinik</b>	
Synkope	
Belastung	2
in Ruhe	1
Taubheit <i>Jervell-Lange-Nielsen</i>	0,5
<b>Fam. Anamnese</b>	
bekanntes LQT-Syndrom	1
plötzlicher Herztod	0,5

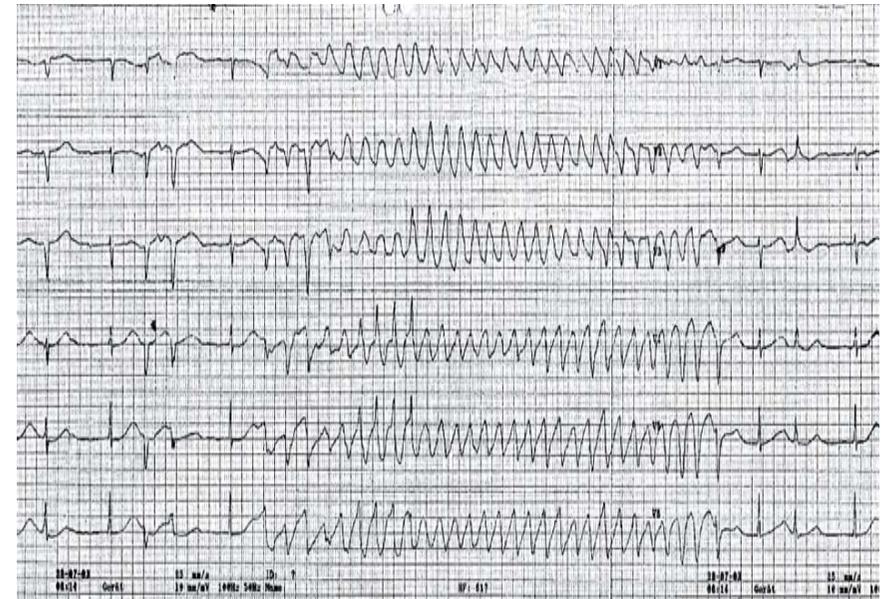


Abb. 7

**Schwartz Score**

Ein Score (Schwartz 1993) bietet eine Hilfestellung zur Diagnosesicherung des LQTS. Er vereint eine Reihe EKG-Kriterien mit klinischen Parametern mittels derer sich ein Punktwert ermitteln lässt. Bei einem Wert von 4 darf die Diagnose LQTS gestellt werden (Tab. 3).

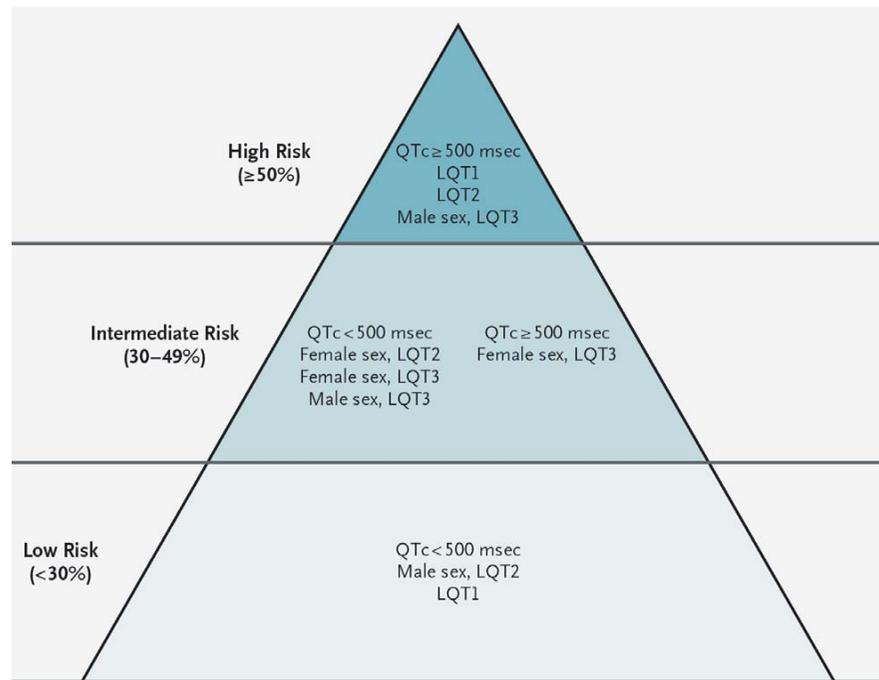
**Risikostratifikation**

Aufgrund der Breite des klinischen Bildes vom asymptomatischen Patienten bis hin zu dem, der am plötzlichen Herztod verstirbt, kommt der Risikostratifikation eine besondere Bedeutung zu. Untersuchungen, unter anderem von Priori et al. (3, 4) haben wichtige Parameter herausarbeiten können, um Patienten mit besonderer Gefährdung für ein schwerwiegendes arhythmogenes Ereignisse rechtzeitig zu erkennen.

Tab. 4: Der gefährdete Patient

QTc	> 500 ms
Symptomatik	<b>Synkope / überlebter Herztod</b>
Familienanamnese	<b>plötzliche Todesfälle</b>
Genotyp	<b>LQT3 &gt; LQT2 &gt; LQT1</b>
Geschlecht	<b>Abhängigkeit QTc / Genotyp</b>

Die wichtigsten Parameter die zur Risikostratifikation bei Patienten mit LQTS herangezogen werden können, sind in Tabelle 4 sowie Abbildung 8 dargestellt.



**Abb. 8:** Risiko arrhythmogener Ereignisse in Abhängigkeit von Geschlecht, QTc-Zeit und Genotyp (Priori et al.; NEJM 2003; 348:1866-74).

### Triggerfaktoren

Die Genotypen LQTS1,2 und 3 unterscheiden sich nicht nur im Risiko für das Auftreten arrhythmogener Ereignisse, sie weisen auch unterschiedliche Triggermechanismen für ventrikuläre Tachyarrhythmien auf. Bei Patienten mit LQTS 1 und 2 treten die Rhythmusstörungen in erster Linie unter einer gesteigerten sympathischen Stimulation auf. Beim LQTS1 ist dies meist durch körperliche Aktivität bedingt. Ein Drittel dieser Patienten erleiden eine Synkope oder den plötzlichen Herztod beim Schwimmen.

Beim LQTS2 führt häufig psychischer Stress zum arrhythmogenen Ereignis und hier wiederum stellt der akustische Reiz einen besonderen Trigger dar.

Ganz anders finden sich die Verhältnisse beim LQTS3 Syndrom. Diese Patienten sind eher in Ruhe oder gar im Schlaf bedroht eine ventrikuläre Tachykardie zu erleiden (5).

### Therapie

Symptomatische, unbehandelte Patienten tragen ein hohes Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Durch den Einsatz von Betablockern, Herzschrittmachern und

Defibrillatoren kann die Sterblichkeit erheblich gesenkt werden.

Basistherapie bei Patienten mit LQTS ist die Einnahme eines Betablockers. Alle Patienten, ob symptomatisch oder asymptomatisch, auch Kinder sollten mit einem Betablocker behandelt werden. In mehreren Studien (6) konnte eine Senkung der Ereignisraten unter Betablocker Therapie nachgewiesen werden. Insbesondere profitieren darunter Patienten mit LQTS 1 und 2. Bei dieser Patientengruppe triggert ein gesteigerter Tonus die Herzrhythmusstörung, welcher durch die Betablockereinnahme gedämpft werden kann.

Aufgrund neuer molekulargenetischer Erkenntnisse kommt bei Patienten mit LQTS3 ein Antiarrhythmikum der Klasse Ib (Mexiletin) zum Einsatz. Da hier eine pathologisch verlängerte Öffnungszeit von Na<sup>+</sup>-Ionenkanälen nachgewiesen werden konnte, stellt die Gabe von Na<sup>+</sup>-Ionenkanalblocker ein vernünftiges aus den pathophysiologischen Erkenntnissen abgeleitetes Therapieregime dar.

Die Schrittmachertherapie ist immer dann indiziert, wenn Patienten unter der Betablocker-Therapie zu bradykard werden oder aber weiterhin symptomatisch bleiben und beispielsweise erneute Synkopen haben. Ziel der Schrittmacherimplantation ist, die Grundfrequenz des Patienten anzuheben (Grundfrequenz 70-80/min) um über die erhöhte Frequenz die Repolarisationszeit zu verkürzen. Hierunter ließ sich eine Reduktion der Ereignisrate nachweisen.

Bei Patienten, die bereits einen plötzlichen Herztod überlebt haben ist die Indikation zur Implantation eines Defibrillators gegeben.

Der Vollständigkeit halber sei noch noch die Sympathektomie erwähnt, welche jedoch nur noch ein selten angewandtes Therapieverfahren darstellt. Unter der Vorstellung der ungleichen sympathischen Innervation des Herzens mit Überwiegen des linksseitigen Sympathikuseinflusses, welches zur Dysbalance und elektrischen Instabilität führt, wird der linke Sympathikus Grenzstrang auf Höhe des Ganglion Stellatum durchtrennt. Nach dieser Maßnahme konnte ebenfalls eine Senkung der arrhythmogenen Ereignisse nachgewiesen werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit LQTS beim Einsatz von Medikamenten geboten, welche potenziell die QTc Zeit verlängern können, da hierdurch arrhythmogene Ereignisse ausgelöst werden können. Listen und Informationen über Medikamente, die eine Gefährdung solcher Patienten darstellen und möglicherweise kontraindiziert sind lassen sich im Internet nachschlagen.

### ► Short QT-Syndrom

Seit 2000 gibt es zunehmend Hinweise, dass ein verkürztes QT-Intervall mit einem erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen assoziiert ist. Gussak und Mitarbeiter beschrieben erstmals drei Patienten aus der gleichen Familie mit charakteristischen EKG-Veränderungen und vermehrtem auftreten

von Vorhofflimmern (7). Es folgten Berichte von Patienten mit ähnlichem EKG und malignen Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Todesfällen. Die definitive Verbindung zwischen dem Short-QT-Syndrom (SQTS) und dem familiär gehäuften Auftreten von plötzlichen Todesfällen wurde von Gaita und Mitarbeiter erstmalig 2003 publiziert (8). Sie berichteten von zwei Familien mit verkürzter QT-Strecke und einer hohen Inzidenz plötzlicher Todesfälle. Bereits ein Jahr später gelang es, die molekulargenetischen Veränderungen nachzuweisen und somit zum weiteren Verständnis beizutragen und Therapieansätze zu finden.

**EKG**

Norm und Grenzwerte für das frequenzkorrigierte QT-Intervall gibt

es nur für das verlängerte, nicht für das verkürzte QT-Intervall. Derzeit wird jedoch eine QT-Zeit  $\leq 330$  ms als pathologisch angesehen.

Bei Patienten mit SQTS findet sich ein konstant verkürztes und starres QT-Intervall mit häufig überhöhter T-Welle (Abb. 9). Die ST-Strecke ist sehr kurz oder fehlt gänzlich. Die Patienten haben eine Prädisposition für Vorhof- und Kammerflimmern und sind somit durch den plötzlichen Herztod bedroht.

**Ätiologie und Pathogenese**

Wie bereits im Kapitel LQTS ausgeführt, kommt es beim normalen Aktionspotenzial während der Depolarisation zum Einstrom positiv geladener Ionen ( $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen) in die Zelle und dem steht während der Repolarisation ein Ausstrom positiv ge-

ladener Ionen ( $\text{K}^+$ -Ionen) gegenüber. Auch beim SQTS konnten mittlerweile mehrere Mutationen auf Genen identifiziert werden, welche für  $\text{K}^+$ -Ionenkanäle verschlüsseln (Tab. 5).

Die Mutation dieser Gene führt zur Dysfunktion der  $\text{K}^+$ -Ionenkanäle. Dies wirkt sich dahingehend aus, dass die betroffenen Ionenkanäle verlängert geöffnet sind. Dem normalen Einstrom positiv geladener Ionen während der Depolarisation steht somit ein überschießender Ausstrom positiv geladener Ionen während der Repolarisation gegenüber. Dadurch wird die Repolarisationszeit verkürzt, welches sich in einer verkürzten ST-Strecke widerspiegelt (Abb. 2). Der Mechanismus der zur ventrikulären Tachyarrhythmie führt, ist am ehesten eine deutliche Zunahme der transmuralen Dispersion der Repolarisationszeit durch eine inhomogene Verkürzung der Refraktärzeit (9).

Tab. 5

Phänotyp	Gen	Protein
SQT1	KCNH2	HERG
SQT2	KCNQ1	KvLQT1
SQT3	KCNJ2	Ik1

**Diagnostik**

Die Manifestation der Erkrankung lässt sich noch nicht genau bestimmen. Möglicherweise sind jedoch alle Altersgruppen vom Neugeborenen bis hin zum älteren Patienten betroffen.

Andere Ursachen, welche zu einer verkürzten QT-Zeit führen (Hyperkalzämie, Hyperkaliämie, Azidose) müssen ausgeschlossen werden. Die Eigen- bzw. Familienanamnese ist auf plötzliche Todesfälle hin zu befragen.

Von einigen Autoren wird eine erhöhte Induzierbarkeit von ventri-

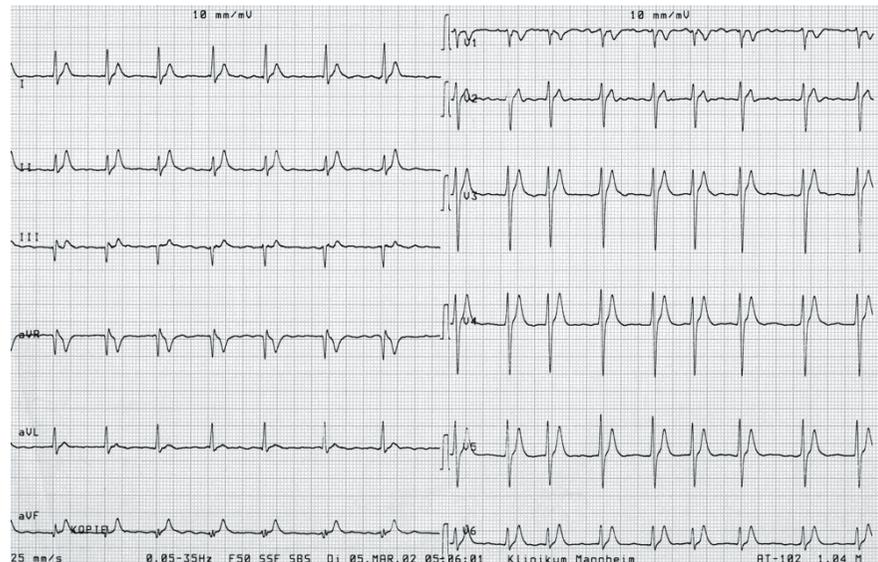


Abb. 9

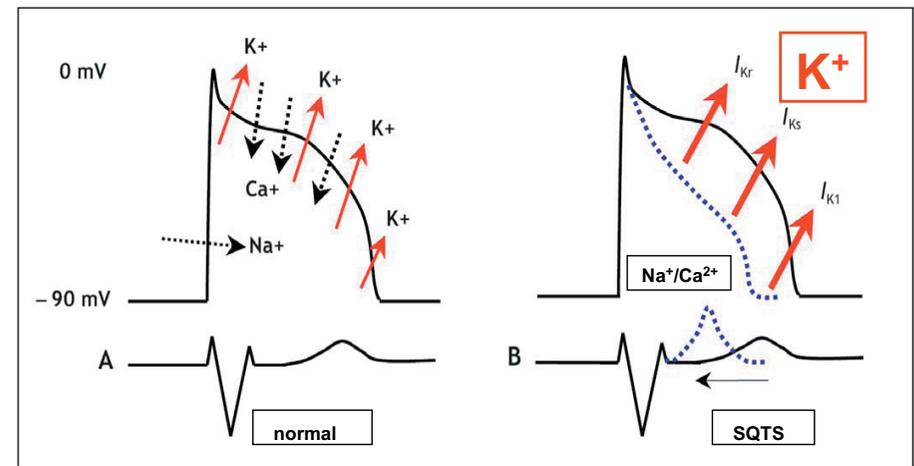


Abb. 10

kulären Tachykardien während der elektrophysiologischen Untersuchung beschrieben.

Um die Diagnostik zu komplementieren ist im Einzelfall die molekulargenetische Untersuchung anzustreben.

### Therapie

Derzeit liegen noch keine ausreichenden Daten vor, die eine verbindliche medikamentöse Therapieempfehlung rechtfertigen. Aus pathophysiologischen Überlegungen wurde die Gabe von K<sup>+</sup>-Ionenkanal-Blocker experimentell angewandt. Unter Chinidin konnte eine Normalisierung der QT-Zeit und der ventrikulären Refraktärzeit beobachtet.

In einer weiteren Gruppe von Patienten mit häufigem Vorhofflimmern war eine suffiziente Rezidivprophylaxe unter Propafenon beschrieben worden.

Letztendlich ist die Implantation eines Defibrillators die Therapie der Wahl zur Prävention eines plötzlichen Herztodes.

### Literatur:

- (1) Zhang L et al (2000) *Circulation* 102:2849-55
- (2) Viskin S (1999) *Lancet* 354:1625-33
- (3) Priori SG et al (2003) *N Engl J Med* 348:1866-74
- (4) Priori SG et al (2004) *J Am Med Ass* 292:1341-4
- (5) Schwartz J et al (2001) *Circulation* 103:89-95
- (6) Moss AJ et al (2005) *Circulation* 111:616-23
- (7) Gussak F et al (2000) *Cardiology* 94:99-102
- (8) Gaita F et al (2003) *Circulation* 108:965-70
- (9) Brugada R et al (2005) *Can Med Ass J* 173:1349-54

---

Primär elektrische Erkrankungen des Herzens Teil 2 in der nächsten Ausgabe von Herz-Zentrum aktuell (Brugada Syndrom, catecholaminerge ventrikuläre Tachykardie).

---

## Vom TCT 2006

- Washington D.C., 22. - 27. November -

# Katheterbehandlung von Herzklappenerkrankungen

Die wachsende Bedeutung der interventionellen Katheterbehandlung von Herzklappenerkrankungen und angeborenen Herzfehlern war beim diesjährigen TCT auch daran erkennbar, dass es nun als eigenständiges Themengebiet angeboten wird. Während bei den Koronarinterventionen technische Aspekte des Eingriffs bzw. das zur Verfügung stehende Material in den letzten Jahren keine entscheidenden Neuerungen erfahren hat, sind bei der katheter-technischen Behandlung der Klappenerkrankungen, hier im Besonderen die Aortenstenose und die Mitralsuffizienz, beeindruckende Fortschritte festzustellen.

2002 führte Cribier erstmals bei einem multimorbiden Patienten mit Aortenstenose eine mittels Katheter durchgeführte Aortenklappenimplantation durch, nachdem bei diesem Patienten das Risiko des chirurgischen Eingriffs als inadäquat zu hoch eingestuft wurde. Der von ihm bevorzugte *transvenöse* Zugang mit Passage des interatrialen Septums und der Mitralklappe sowie antegradere Sondierung der Aortenklappe erwies sich zwar im Hinblick auf die großlumigen und recht steifen Einführungsbestecke als vorteilhaft,

er wird zunehmend zugunsten des *arteriellen* Zugangsweges mit retrograder Sondierung der Aortenklappe verlassen. Flexiblere Katheter haben hier die Steuerbarkeit verbessert. Die nicht unerheblichen Komplikationen des Eingriffs bei den ersten Patienten bestanden neben kardialen Problemen vor allem in zum Teil tödlich verlaufenden vaskulären Komplikationen. Zudem wiesen die ersten, 2002 und 2003 behandelten Patienten, allesamt schwere Begleiterkrankungen (schwere obstruktive Lungenerkrankung mit pulmonaler Hypertonie, Dialysepflicht, Karzinome) mit frühem tödlichen Ausgang auf, die Nachbeobachtungszeit war entsprechend kurz. Somit erlaubte die Gesamtmortalität dieser schwerkranken Patienten keine klaren Rückschlüsse auf das Risiko der Methode. Zwei Klappenprothesen sind momentan im Handel verfügbar: Die wie ein Stent auf einen Ballon montierte **Cribier-Edwards Prothese** (Abb. 1) und die selbst expandierende **Core-Valve Prothese**. Es stehen inzwischen mehrere *Klappengrößen* zur Verfügung, um den anatomischen Gegebenheiten Rechnung tragen zu können (unterdimensionierte Klappen erhöhen das Risiko des paravalvulären



Abb. 1: Cribier-Edwards-Prothese

Lecks). Webb aus Vancouver berichtete von inzwischen 50 Patienten, die im dortigen Institut mit einer Cribier-Edwards Prothese versorgt wurden. Bei 44 von 50 Patienten konnte der Eingriff erfolgreich durchgeführt werden, die Letalität im 30-Tage-Beobachtungszeitraum lag bei 12 %. Die



Abb. 2: Core-Valve-Prothese

(ein Patient).

Grube berichtete von den ersten 25 Patienten, die in Siegburg mit der Core Valve Prothese behandelt wurden (vergleiche auch Circulation 2006; 114:1616-24). Bei der Einführung in das Gefäßsystem findet sich die Prothese in einer Umhüllung, die nach korrekter Position des Katheters im Bereich des Ausflustraktes des linken Ventrikels abgestreift wird, mit entsprechender Expansion des Maschenwerks. Das - verglichen mit der Cribier-Edwards Prothese - völlig unterschiedliches Design erlaubt eine bessere Fixation der Prothese mit geringerem Embolierisiko. Besonders vorteilhaft erwies sich die Adaptation der Prothese an die lokalen Verhältnisse, nur

Letalität im 30-Tages-Beobachtungszeitraum lag bei 12 %. Damit lag sie deutlich unter dem prädiktiven Wert für die operative Behandlung wie er sich aus dem hohem Euroscore  $\geq 9,5$ ) der behandelten Patienten berechnet ( $27 \pm 16$  %). Wenn die Prozeduren scheiterten, dann lag es an der nicht möglichen Klappenpassage (drei Patienten) an der Klappenmalaposition (zwei Patienten) und an den Problemen des vaskulären Zugangs

ein Patient entwickelte eine postinterventionell bedeutende Aortenregurgitation infolge eines paravalvulären Lecks. Dass dabei die Koronarostien zum Teil durch Metallstreben überdeckt werden, hat bisher zu keinen Problemen geführt.

Sowohl Webb als auch Grube berichteten von einer Lernkurve im Umgang mit dem sehr komplexen Material. Dies beeinflusst sowohl die Erfolgsquote der Prozedur als auch die Mortalität der behandelten Patienten im Verlauf.

Mohr aus Leipzig berichtete von 30 Patienten, bei denen die Prothese über den chirurgisch freigelegten Apex des linken Ventrikels eingebracht wurde (Option bei massiver Verkalkung bzw. Kinking der zuführenden Aorta). Die Prothese konnte bei allen Patienten eingebracht werden, die 30-Tage-Mortalität lag bei 16,6 %.

Als **Fazit der kathetertechnischen Behandlung der Aortenstenose** bleibt festzustellen, dass der *chirurgische Klappenersatz* nach wie vor der *Goldstandard* bei symptomatischen Patienten ist. Die alternative kathetertechnische Behandlung spezieller Patientengruppen (> 80 Jahre, ausgeprägte Komorbidität, hohes OP-Risiko) erscheint bei kontinuierlicher Verbesserung des Materials und wachsender Erfahrung der Untersucher zunehmend diskussionswürdig. Der **kathetertechnische Verschluss des Vorhofseptumdefektes** (ASD Typ secundum) und/oder des persistierenden Foramen ovale (PFO) kommt inzwischen häufig zur An-

wendung. Eine interessante Weiterentwicklung stellen **bioabsorbierbare Verschlussysteme** dar. Von einem ersten Pilotprojekt berichtete Mullen aus London, der bei 57 Patienten (54 PFO, 3 ASD) einen bioabsorbierbaren Occluder verwendete (BIOSTAR<sup>®</sup>). In zuvor durchgeführten tierexperimentellen Versuchen kam es zu einer vollständigen Absorption des spezifischen Kollagens über einen etwa zweijährigen Zeitraum. Platzierbarkeit und komplettes Sistieren des Shunts auf Vorhofebene (nach 6 Monaten in 96 %) ist mit gängigen auf dem Markt befindlichen Verschlussystemen vergleichbar. Die Verträglichkeit war gut (bei einem Patienten traten einige Tage nach der Implantation Urtikaria auf, der Zusammenhang mit dem Eingriff ist nicht ganz eindeutig). Im 6 Monate Beobachtungszeitraum hatten vier Patienten Episoden mit Vorhofflimmern, die medikamentös beherrscht werden konnten. (vergleiche auch BioSTAR Evaluation Study (BEST) Circulation 2006; 114; 1962-1967).

Nach Verschluss eines Vorhofseptumdefektes mittels zurzeit verfügbarer Occluder ist ein späterer transseptaler Zugang nicht mehr möglich (z.B. evtl. notwendige Pulmonalvenablation bei Vorhofflimmern). Unter Verwendung absorbierbarer Materialien sollte dies auch postinterventionell möglich sein. Das erste System (s. o.) ist viel versprechend, die Behandlungsergebnisse bei einem größeren Kollektiv und Langzeitverläufe bleiben abzuwarten.

T. Comberg

# Neue Studiendaten zu Taxus- und Cypher-Stents, NORDIC-Bifurkationsstudie, REPAIR-AMI-LATE

Das zentrale Thema während der diesjährigen TCT-Tagung 2006 in Washington DC war die neue Analyse der Daten aus den randomisierten Cypher- und Taxus-Studien. Nach der ESC-Tagung in Barcelona standen die medikamentenbeschichteten Stents (DES) im Vergleich zu den unbeschichteten Stents (BMS) unter dem Verdacht über späte Thrombosen die kardiale Mortalität zu erhöhen (siehe Herz-Zentrum aktuell 07/06). Allerdings wurden die Autoren bereits in Barcelona kritisiert, weil die eingesetzten statistischen Methoden für solche Analysen nicht korrekt waren. Die jetzt korrigierten Analysen wurden in einer speziell dafür organisierten Session vorgestellt. Hierbei standen den Wissenschaftlern der neuen Analyse nun die 4-Jahres-Da-

ten aller einzelnen Studienpatienten zur Verfügung. Für den Vergleich Cypher- (Sirolimus Eluting Stents = SES von Cordis/Johnson&Johnson) versus unbeschichtete Stents (BMS) zeigte sich nun kein signifikanter Unterschied mehr hinsichtlich der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen. Der im gesamten Zeitabschnitt von 4 Jahren beobachtete Unterschied in der Häufigkeit der Stentthrombosen in der SES-Gruppe war statistisch nicht signifikant. Die harten Daten, anhand welcher dies am besten zu demonstrieren ist, liefern die Abbildungen 1 und 2 der neuen Metaanalyse mit der kardialen und nicht kardialen Sterblichkeit. Sowohl die kardiale als auch die nicht kardiale Sterblichkeit zeigt für den erfassten 4 Jahreszeitraum nahezu

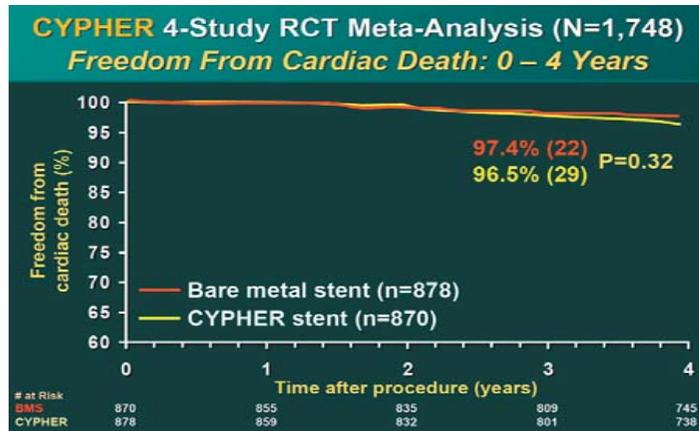


Abb. 1: Kardiale Mortalität nicht signifikant unterschiedlich zwischen Cypher-Stent und BMS.

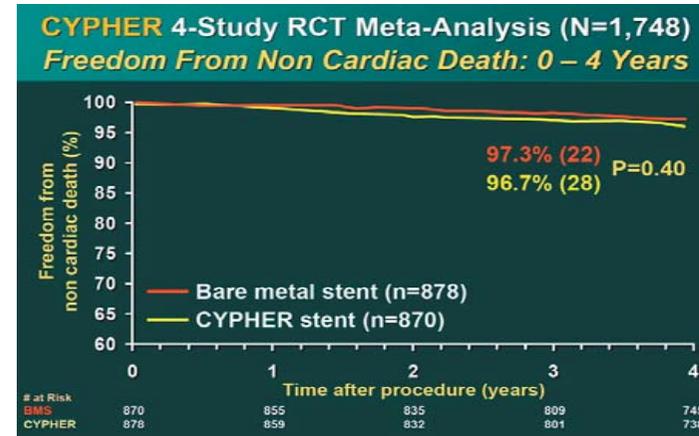


Abb. 2: Nicht-kardiale Mortalität nicht signifikant unterschiedlich zwischen Cypher-Stent und BMS.

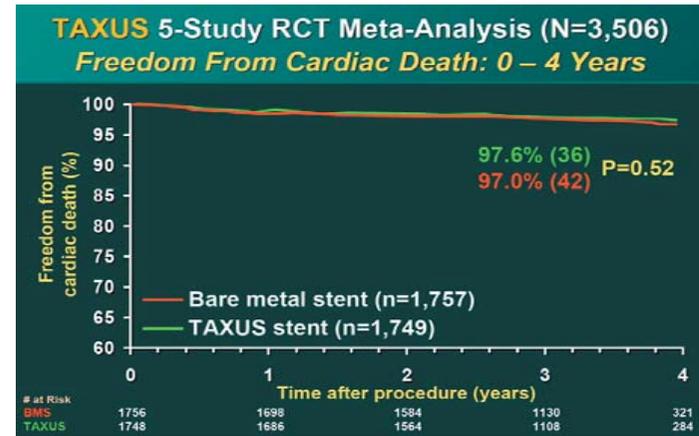


Abb. 3: Kardiale Mortalität nicht signifikant unterschiedlich zwischen Taxus-Stent und BMS.

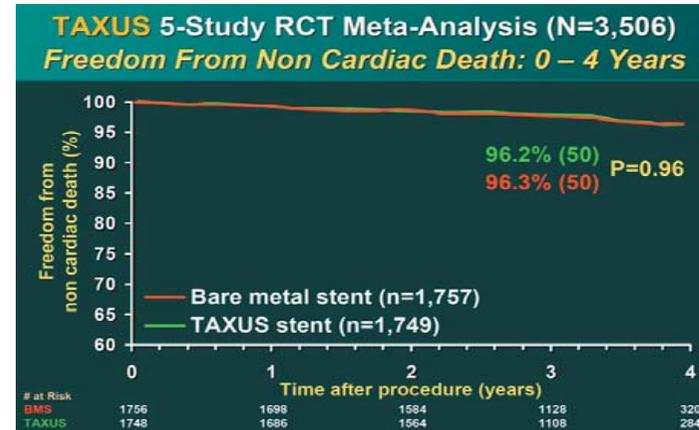


Abb. 4: Nicht-kardiale Mortalität nicht signifikant unterschiedlich zwischen Taxus-Stent und BMS.

deckungsgleiche Kurven ohne jegliche signifikante Unterschiede (kardial: 3,5% versus 2,6%;  $p = 0,32$ , nicht kardial 3,3% versus 2,7%;  $p = 0,40$ ).

Ähnliche Resultate zeigt die Analyse der ebenfalls im Herz-Zentrum eingesetzten Taxol-beschichteten Stents (Abb. 3 + 4). Die kardiale Sterblichkeit lag hier für den Taxus- versus Bare Metal Stent im gleichen 4-Jahreszeitraum bei 2,4 % versus 3,0 % ( $p = 0,52$ ), die nicht kardiale Sterblichkeit bei 3,8 % versus 3,9 % ( $p = 0,96$ ).

Damit ist auch die in Barcelona entfachte Diskussion über eine eventuelle erhöhte nichtkardiale Sterblichkeit mit DES beruhigend und klar beantwortet.

Auch entsprechend den Daten aus einer zweiten Quelle schneiden die Sirolimus beschichteten Stents hinsichtlich der Thromboseproblematik gut ab. Für diese Analyse wurde eine

bisher nicht vorhandene verbindliche Definition der späten Stentthrombose formuliert. Dies war als notwendig erachtet worden, weil vor allem in den großen interventionellen Registern ein Bias zu Ungunsten der DES zu vermuten war. Unklare kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der DES Gruppe eher einer Stentthrombose zugeordnet als in der BMS Gruppe. Auf der Basis der verbindlichen Stentthrombosedefinition zeigten die gepoolten Daten der Ravel-Sirius-, E-Sirius- und C-Sirius-Studie für den mittlerweile überwachten 4 Jahreszeitraum keinesfalls eine erhöhte Stentthrombooserate für den Cypher Stent (Abb. 5).

Auf der anderen Seite zeigten beide Analysen übereinstimmend eine hoch signifikante Reduktion der Reintervention der Zielläsion (TLR) und des Zielgefäßes (TVR) (jeweils  $p < 0,0001$  sowohl für Cypher- als auch

für Taxus-Stent im Vergleich zu den jeweiligen BMS) (Abb. 6).

Trotz der beruhigenden Daten aus Washington wurden zu dieser Fragestellung zwei prospektive Mega-Studien mit ca. 10.000 Patienten in Planung (weltweite Studien) aufgelegt, welche sich speziell mit der Häufigkeit von späten Stentthrombosen (primärer Studienendpunkt) befassen werden. Das Herz-Zentrum Bad Krozingen wird an diesen Studien teilnehmen.

Auch wenn in Washington das Interesses am Thema Stentthrombose sehr groß war, gab es natürlich auch andere wichtige Studienergebnisse. Auf einige möchte ich hier noch eingehen.

Die randomisierte Studie LONG-DES II zum Vergleich der Wirksamkeit von Cypher versus Taxus-Stents in langen Läsionen (Läsionslänge mindestens 25 mm oder länger) lie-

ferte nun eine klare Antwort, mit welchen der Stents bessere Langzeitergebnisse erzielt werden können. Bei 500 Patienten mit langen de novo Läsionen > 25 mm wurden entweder Cypher (Cordis/Johnson&Johnson) oder Taxus-Stents (Boston Scientific Corporation) implantiert. Der primäre Studienendpunkt war: „In-Segment Stenose“ 6 Monate nach der PCI.

Dabei trat eine „In-Segment“-Stenose in der Cypher-Gruppe (SES) in 3,3 %, dagegen in 14,6 % in der Taxus-Gruppe (PES) auf. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Der klinische Verlauf 9 Monate nach PCI zeigte keinen signifikanten Unterschied für Tod und Myokardinfarkt zwischen den beiden Stent-Gruppen. Allerdings musste seltener eine Reintervention in der Zielläsion (TLR) und eine Reintervention im Zielgefäß (TVR) durchgeführt

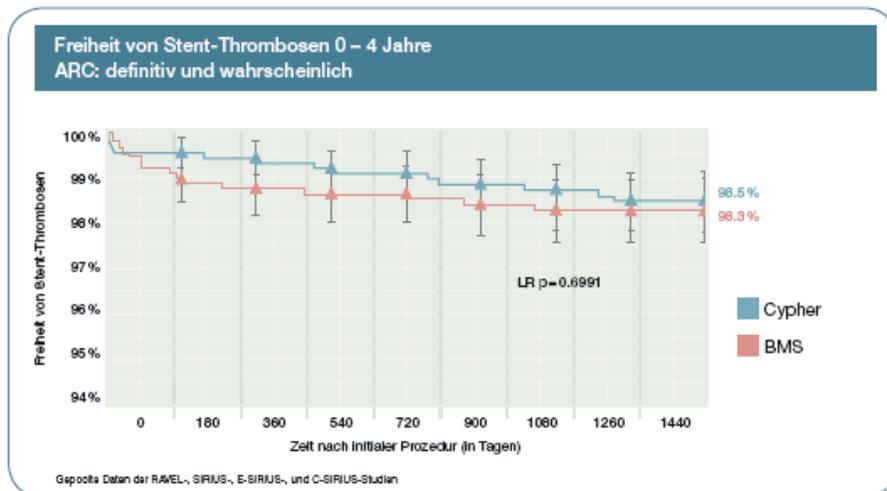


Abb. 5: Keine erhöhte Thrombooserate für den Cypher-Stent

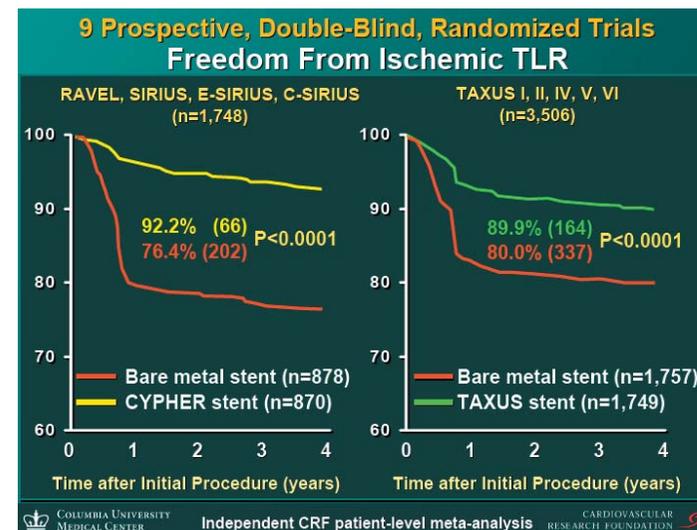


Abb. 6: Hoch signifikante Reduktion von Reinterventionen mit DES

werden, wenn Cypher-Stents primär implantiert wurden (Tab. 1 und 2). Da wir im Herz-Zentrum Bad Krozingen aktuell eine große Bifurkationsstudie durchführen, haben wir mit besonderem Interesse die Ergebnisse der NORDIC-Bifurkationsstudie erwartet: Das ist eine große randomisierte Studie, welche an 28 Zentren in Skandinavien durchgeführt wurde und zwei verschiedene Behandlungsstrategien zu Behandlung von koronaren de novo Bifurkationsstenosen miteinander verglich. Über 400 Patienten wurden entweder zu Stentimplantation sowohl des Hauptastes als auch des Seitenastes („Doppel-Stent“-Gruppe) oder zu Stentimplantation des Hauptastes und Balloondilatation des Seitenastes in „kissing balloon“-Technik („Einfach-Stent“-Gruppe) randomisiert. Nach 8 Monaten er-

folgte eine angiographische Kontrolle. Die Rate von Instent-Stenosen im Hauptast (> 50 %) lag bei 5,3 % in der „Einfach-Stent“-Gruppe und bei 5,1 % in der „Doppel-Stent“-Gruppe (p = n. s.). Insgesamt unabhängig von der Behandlungsstrategie war der prozedurale Erfolg sehr hoch, die unerwünschten Ereignisse (MACE) sehr selten und die Rate an angiographischen Stenosen sehr gering!

Im Gegensatz zu unserer Strategie in der Behandlung von koronaren Bifurkationsstenosen wurde in der NORDIC-Studie der Seitenast in der „Einfach-Stent“-Gruppe nur dann interventionell behandelt, wenn der TIMI-Fluss schlechter als TIMI-Fluss-3 war und eine Stentimplantation des Seitenastes erfolgte in der „Einfach-Stent“-Gruppe nur dann, wenn der Seitenast nach Stentimplantation des Hauptastes (z. B. durch Plaque-

verschiebung) verschlossen war (TIMI-0). Insgesamt musste der Seitenast in der „Einfach-Stent“-Gruppe bei nur 2,7 % der Fälle mit einem Stent behandelt werden, was eher gegen eine hohe Komplexität dieser Bifurkationsstenosen spricht. Des weiteren kamen in der „Doppel-Stent“-Gruppe unterschiedliche Implantationstechniken zur Anwendung (unter anderem Crush-

Tab. 1: LONG-DES II: Angiographische Ergebnisse

Endpunkt	SES (%)	PES (%)	p
Late loss, in-Segment	0,24	0,61	<0,001
Late loss, in-Stent	0,09	0,44	<0,001
Binäre Restenose, in-Segment	3,3	14,6	<0,001
Binäre Restenose, in-Stent	2,9	11,8	0,001

Tab. 2: LONG-DES II: Klinische Ergebnisse

Endpunkt	SES (%)	PES (%)	p
Tod	0,8	0	0,499
Kardialer Tod	0,4	0	1,0
Myokardinfarkt	8,8	10,8	0,452
TLR	2,4	7,2	0,012
TVR	3,2	7,6	0,030
Stentthrombose	0,8	0	0,499
Tod, Infarkt, TLR	11,2	16,8	0,071

TLR = Reintervention Zielläsion, TVR = Reintervention Zielgefäß

Technik; Culotte-Technik, T-Stent-Technik, etc).

Ein großes dänisches Register (SORT OUT II) untersuchte, ob 9 Monate nach PCI die Patienten einen unterschiedlichen Verlauf haben, in Abhängigkeit, ob sie mit einem Cypher-(Cordis/Johnson&Johnson) oder mit Taxis-Stent (Boston Scientific Corporation) behandelt wurden. Es wurden 2100 Patienten in dieses Register eingeschlossen. Die großen unerwünschten Ereignisse (MACE) waren als primärer Endpunkt nicht signifikant unterschiedlich: 9 Monate postinterventionell 7,8 % für Cypher- und 8,6 % für Taxis-Stent. Ebenfalls bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität (1,8 % in beiden Gruppen) und des kardial bedingten Todes (1,2 % für Cypher-Gruppe und 1,1 % für Taxis-Gruppe).

Schließlich sei noch über die positiven Ergebnisse der REPAIR-AMI LATE Studie aus Deutschland berichtet. Im Gegensatz zur bisherigen The-

rapiestrategie, die Progression der Herzinsuffizienz medikamentös zu vermindern, bietet die Stamm- oder Progenitorzelltherapie eine Möglichkeit, Myokardgewebe funktionell zu regenerieren.

Erste klinische Untersuchungen belegten neben Sicherheit und Machbarkeit einer Therapie mit autologen Progenitorzellen eine Besserung der linksventrikulären Funktion und Vaskularisierung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Im Rahmen der REPAIR-AMI LATE Studie (n = 204 Patienten), einer randomisierten multizentrischen Studie konnte ein positiver Effekt von Progenitor-Zellen 1 Jahr nach der primären Behandlung bestätigt werden. Der primäre Endpunkt war definiert als Kombination von Tod, Myokardinfarkt oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz 1 Jahr nach der Behandlung. Insgesamt ein Jahr nach der Behandlung traten 12 unerwünschte Ereignisse in der Placebo-Gruppe und nur 2 in der Verum-Gruppe

Endpunkt*	Plazebo (n = 103)	Infusion (n = 101)	p
Tod	6	2	0,28
Myokardinfarkt	6	0	0,029
Revaskularisation	37	22	0,026
Tod / Infarkt	10	2	0,019
Tod / Infarkt, Klinikeinweisung wg. Herzinsuffizienz	12	2	0,006
Tod / Infarkt, Revaskularisation	42	24	0,009

\* nur jeweils das erste Ereignis pro Patient

nach Zeiher AM, TCT 2006

Tab. 3: Klinisches Ergebnis einer Infusion mit Knochenmarkszellen versus Plazebo

auf ( $p=0,006$ ). Prof. Zeiher (Frankfurt) betonte, dass die intrakoronare Infusion von speziell präparierten Progenitorzellen nicht nur zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion führt, sondern auch in der Lage ist die kardiovaskulären Ereignisse ein Jahr nach der Behandlung zu reduzieren (Tab. 3).

Schon zum früheren Zeitpunkt konnte im Rahmen dieser Studie gezeigt werden, dass die intrakoronare In-

fusion von Progenitorzellen in die Infarktarterien zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion führt. Mit Verum behandelte Patienten wiesen eine um 5,5 % relative Verbesserung der Ejektionsfraktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe (3%) ( $p = 0,014$ ) auf. Nun sind weitere Studien erforderlich, um diese Ergebnisse in einer größeren Patienten Population zu bestätigen.

*M. Ferenc*

## Neues vom Kongress der American Heart Association

### TOSCA-2 und OAT

Es besteht die allgemeine Auffassung, dass auch die späte Öffnung von verschlossenen Infarktarterien nach der Akutphase für die Patienten von Nutzen ist. Diese Fragestellung ist jedoch bislang noch nicht in randomisierten Studien untersucht worden. Diese wichtige Fragestellung wurde der Studie OAT und der Unterstudie TOSCA-2 angegangen.

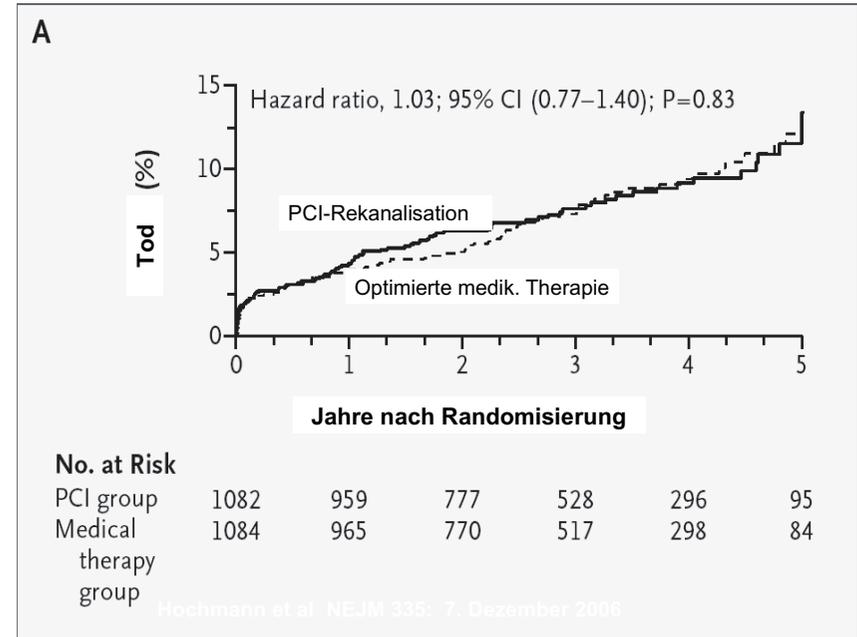
In der TOSCA-2-Studie sollte untersucht werden, ob die späte Wiedereröffnung (3 - 28 Tage nach dem Infarkt ereignis) des Infarktgefäßes durch eine perkutane koronare Intervention langfristig die Durchgängigkeit der Infarktarterie und die linksventrikuläre Funktion verbessert. Dazu wurden 381 Patienten randomisiert, die eine verschlossene Infarktarterie 3-28 Tage nach dem Infarkt hatten: in eine Gruppe, die optimale medikamentöse Therapie erhielt oder in eine zweite Gruppe, in der das Infarktgefäß wieder eröffnet wurde. Das verschlossene Infarktgefäß sollte wenigstens 25 % der linksventrikulären Myokardmasse versorgen oder es sollte eine Ejektionsfraktion von unter 50 % vorliegen, um sicher zu stellen, dass die Infarktarterie von Bedeutung war. Die randomisierten Patienten waren mit 57,5 Jahren im Mittel relativ

jung und unterschieden sich in ihren Ausgangsparametern nicht signifikant. Bei 87 % der Patienten konnte ein Jahr nach der Randomisierung eine erneute Koronarangiographie und Lävokardiographie durchgeführt werden. In der Kontrollgruppe waren zu diesem Zeitpunkt 25 % der Infarktgefäße offen, in der Interventionsgruppe jedoch 83 % ( $p \leq 0,01$ ). In beiden Gruppen hatte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion geringgradig aber hoch signifikant verbessert, ohne dass sich zwischen den beiden Gruppen ein Unterschied fand. Der enddiastolische Volumenindex, d. h. die diastolische Ventrikelgröße, hatte sich in der Gruppe mit medikamentöser Therapie etwas vergrößert, während in der Interventionsgruppe keine Änderung sichtbar war. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Rekanalisation einer verschlossenen Infarktarterie in der subakuten Phase nach dem Infarkt zu einer langfristigen Durchgängigkeit der Arterie führt. Dies Vorgehen hat jedoch keine Auswirkung auf die Ejektionsfraktion. Auf der Grundlage dieser Befunde und der fehlenden Hinweise für einen klinischen Nutzen sahen die Autoren für eine routinemäßige Rekanalisation bei stabilen Patienten mit persistierender Infarktarterie keine

Indikation. Der ausführliche Bericht über diese Studie wurde am 5. Dezember in *Circulation* publiziert (1). Diese TOSCA-Studie war eine kanadische Unterstudie der weltweit durchgeführten OAT-Studie (OAT: Occluded Artery Trial). In der OAT-Studie wurden 2166 stabile Patienten randomisiert, die die oben genannten Vorgaben erfüllten. Von diese Patienten wurden 1082 in die Gruppe für routinemäßige Wiedereröffnung des Gefäßes mit Stent-Implantation randomisiert, während 1084 Patienten in die Gruppe der optimalen medikamentöse Therapie randomisiert wurden. Primärer Endpunkt der Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt von Tod, Reinfarkt oder NYHA-Klasse-IV-Herzinsuffizienzzeichen. Das mittlere Alter dieser Gruppe lag bei 58,6 Jahren und unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Die übrigen Ausgangsparameter wie die betroffenen Gefäßbezirke, Ausgangs-Ejektionsfraktion (im Mittel 47,4 gegenüber 48,0 %) waren nicht unterschiedlich. Die medikamentöse Therapie nach Entlassung aus dem Akutkrankenhaus entsprach in hohem Maße den Vorgaben für eine optimale medikamentöse Therapie: alle Patienten erhielten Aggregationshemmer oder eine Behandlung mit oralen Antikoagulanzen. In der Interventionsgruppe erhielten mehr als 90 % der Patienten eine Kombinationstherapie von ASS, Thienopyridin oder oraler Antikoagulation. Dies war in 35 % der Patienten in der

medikamentösen Therapiegruppe der Fall. Betablocker wurden grenzwertig häufiger in den medikamentösen Therapiegruppe gegeben (89 vs 86 %), ACE-Hemmer in 80 % der Patienten in beiden Gruppen, lipidsenkende Medikamente wurden mit 80-82 % in beiden Gruppen ebenfalls nicht unterschiedlich verordnet. Für den primären Endpunkt nach der Behandlungsabsicht (Tod, Reinfarkt oder NYHA-Klasse-IV-Herzinsuffizienzzeichen) ergab sich kein Unterschied bis zu 5 Jahren zwischen den beiden Gruppen, ebenfalls nicht für die einzelnen Endpunkte Tod, Reinfarkt oder NYHA-Klasse-IV-Herzinsuffizienz, wobei ein leichter Trend zu einer etwas erhöhten Reinfarktrate innerhalb der 4-jährigen Nachbeobachtungszeit gesehen werden konnte. Eine ausführliche Analyse der Untergruppen zeigte, dass keine der Untergruppen aufgeschlüsselt nach Alter, Geschlecht, Gefäßbefall oder Ventrikelfunktion, Diabetes oder nicht Diabetes von der Intervention einen signifikanten Nutzen hatten.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die routinemäßige Wiedereröffnung einer zwischen 3 und 28 Tagen verschlossenen Infarktarterie keinen nachweisbaren Nutzen bringt, so dass anhand dieser Daten die Wiedereröffnung einer verschlossenen Infarktarterie bei einem stabilen Patienten ohne Ischämie nicht indiziert erscheint. Die Publikation dieser Studie ist am 7. Dezember im *New England Journal* erfolgt (2).



**Literatur:**

(1) Dzavik V et al. (2006) *Randomized Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Subacute Infarct-Related Coronary Artery Occlusion to Achieve Long-Term Patency and Improve Ventricular Function: The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA-2 Trial. Circulation 114:2449-57*

(2) Hochman JS et al. (2006) *Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. N Engl J Med 355:2395-407*

H. Gohlke

## Bedeutung der bikuspidalen Aortenklappe

(von der gemeinsamen kardiologisch-kardiochirurgischen Frühbesprechung am 5.12.06)

Die bikuspidale Aortenklappe ist die häufigste angeborene Herzerkrankung und kommt bei 1 - 2 % der Bevölkerung vor, im Vergleich zu 0,8 % für alle anderen Formen der angeborenen Herzerkrankungen zusammen genommen. Es ist vermutet worden, dass schwerwiegende Komplikation bei etwa 33 % der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im Laufe des Lebens auftreten können und dies ist mit einer Morbidität und Mortalität verbunden, die mög-

licherweise die kombinierten Folgen aller anderen angeborenen Herzerkrankungen übertrifft.

Die bikuspidale Aortenklappe ist somit von erheblicher Bedeutung. In der Regel kommt es zu einer Entwicklungsstörung in der Gestalt, dass die rechte und linke aortale Klappentasche in der Kommissur verschmolzen sind, d. h. die normalerweise statt findende Separation dieser Klappentaschen ist gestört. Im weiteren Verlauf, jedoch häufig auch

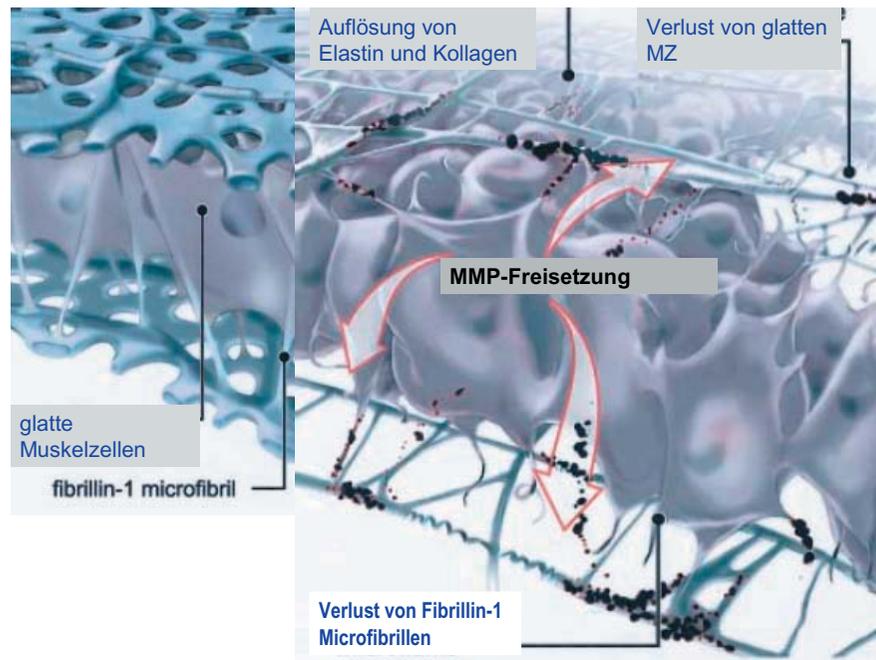


Abb. 1: Veränderungen der Aorten-Media bei bikuspidaler Aortenklappe

erst in der Mitte des Lebens können folgende Komplikationen auftreten:

- Aortenklappenstenose (75 % der Fälle in einem chirurgischen Krankengut)
- Aortenklappeninsuffizienz (15 %)
- Gemischte Vitien (10 %)

Zusätzlich zu diesen klappenassoziierten Komplikationen ist die bikuspidale Aortenklappe ein unabhängiger Risikofaktor für eine progressive Aortendilatation im Bereich der Aorta ascendens, die zu einer Aneurysmabildung führen kann und auch häufiger mit einer Dissektion verbunden ist. Diese Gefäßkomplikationen sind nicht als Folge der bikuspidalen Aortenklappendysfunktion zu sehen, sondern sie treten auch bei jungen Erwachsenen auf, die keine hämodynamisch bedeutsame Aortenstenose oder Aortenklappenregurgitation haben, ebenfalls auch bei Patienten nach Aortenklappenersatz, die wegen einer bedeutsamen Aortenstenose oder Aorteninsuffizienz operiert worden sind.

Fünzig Prozent der jungen Patienten mit normal funktionierender bikuspidaler Aortenklappe haben einen Echonachweis einer Aortendilatation. Diese Aortendilatation kann als Vorläufer von Dissektion oder Ruptur angesehen werden, beides potenziell tödliche Ereignisse.

Die Veränderungen an der Aorta ascendens sind Folge einer angeborenen Bindegewebschwäche, die einer zystischen Medianekrose entspricht.

Im Vergleich zu einer normalen Aorta kommt es in der Aortenwand zum Verlust von glatten Muskelzellen mit der Auflösung von Elastin und Kollagen, einem erheblichen Verlust von Fibrillin-1-Mikrofibrillen und zu einer Freisetzung von Matrix-Metalloproteinasen, die vermutlich ebenfalls zu einer Schwächung der Aortenwand beitragen.

In einer größeren vergleichenden Studie war die Aortenweite bei bikuspidaler Aortenklappe um etwa 2 - 2 ½ mm größer als bei Personen mit einer trikuspidalen Aortenklappe. Da die erweiterte Aorta ascendens bei bikuspidaler Aortenklappe stärker zur Dissektion und Ruptur neigt, ergibt sich die Frage, ab wann das Risiko einer Ruptur für den weiteren Verlauf größer erscheint, als die mit einer Operation verbundenen Risiken. Diese Fragestellung wurde ausführlich in den neuen Guidelines der American Association aufgrund der vorliegenden Literaturdaten abgehandelt. Aufgrund der klinischen Erfahrung und der Ähnlichkeit der zystischen Medianekrose und der bikuspidalen Aortenklappe im Vergleich zum Marfansyndrom wird die Schwelle für eine Indikation zum Aortenersatz bei der bikuspidalen Aortenklappe - ebenfalls wie beim Marfansyndrom - auf 5 cm Durchmesser festgesetzt oder, falls eine Zunahme des Durchmessers um 0,5 cm oder mehr pro Jahr festgestellt wird. Wenn aus anderen Gründen - z. B. wegen Aortenstenose oder -insuffizienz - eine

Herzoperation durchgeführt wird, dann wird bereits ein Durchmesser von 4,5 cm an der Aortenwurzel oder der aufsteigenden Aorta als Grund gesehen, die Aorta ascendens durch einen Graft zu ersetzen.

Bei Patienten mit bekannter bikuspidaler Aortenklappe, bei denen der Durchmesser der Aortenwurzel 4 cm überschreitet, sollten jährliche Untersuchungen durchgeführt werden, um das weitere Fortschreiten einer Aortendilatation rechtzeitig zu erfassen.

Anhand eines Patientenkollektives von über 300 Patienten mit Aortenaneurysma der aufsteigenden oder absteigenden thorakalen Aorta (unabhängig von bikuspidaler Klap-

pe) wurde die jährliche Ereignisrate in Abhängigkeit vom Ausgangsdurchmesser der Aorta analysiert. Die Befunde beziehen sich auf die Durchmesser der thorakalen Aorta ascendens und Aorta descendens bei Patienten ohne Dissektion im Ausgangsbefund (Abb. 2).

In einer neueren Arbeit (Davies et al. 2006) kommen die Autoren aus derselben Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass der pro qm Körperoberfläche normierte Aorten-Index (Aorten-Durchmesser/qm Körperoberfläche) ein besserer Prädiktor für die Aortenruptur ist als der reine Aortendurchmesser. Die Patienten wurden nach dem Aorten-Index in drei Risikogruppen stratifiziert:

- < 2,75 cm/m<sup>2</sup>: Niedriges Ruptur/Dissektions-Risiko (etwa 4 % / Jahr),
- 2,75 bis 4,24 cm/m<sup>2</sup>: Mäßiges Risiko (ungefähr 8 % /Jahr)
- > 4,25 cm/m<sup>2</sup>: Hohes Risiko (etwa 20 % pro Jahr).

Trotz aller Anpassungsarithmetik hatten Frauen auch bei vergleichbarem Aorten-Index ein höheres Risiko. Die Autoren empfehlen eine operative Korrektur, bevor die Aortenweite in die Gruppe des moderaten Risikos mit einem Aorten-Index von > 2,75 cm/m<sup>2</sup> eintritt.

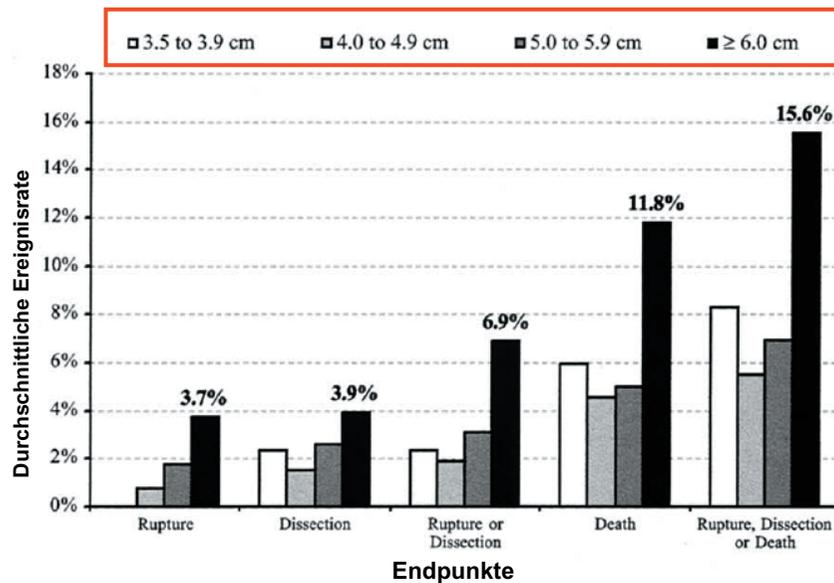
#### Literatur:

ACC/AHA (2006) *Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive Summary. Circulation* 114:450-527

Davies RR et al. (2006) *Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. Ann Thorac Surg* 81:169-77

Elefteriades JA (2002) *Natural history of thoracic aortic aneurysms: Indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. Ann Thorac Surg* 74:1877-80

H. Gohlke



Modifiziert nach Davies et al *Ann Thorac Surg* 2002;73:17-28

**Abb. 2:** Durchschnittliche jährliche Raten von Ruptur, Dissektion und Tod (während der ersten 5 Jahre nach Präsentation)

## Leserbrief zum Thema infektiöse Endokarditis

*Mit großem Interesse habe ich in Herz-Zentrum Aktuell 7/06 den Beitrag von K. Peters über die Endokarditis gelesen.*

*Der dort geschilderte Patient hatte eine Endokarditis, die durch S. bovis hervorgerufen war. Meine Frage ist, ob bei diesem Patienten eine gastrointestinale Abklärung erfolgte, um Darmpolypen, Divertikel oder Tumoren auszuschließen?*

*S. bovis ist für bis zu 27 % der Endokarditiden verantwortlich und häufig mit o. g. Darmpathologie vergesellschaftet (1). Ich selber habe einen Patienten mitbetreut, der sich 3x einem Doppelklappenersatz unterziehen musste, ehe bei ihm Dickdarmpolypen entdeckt und behandelt wurden. Wenn ich damals mehr gewusst hätte, wäre diesem Patienten vielleicht der letzte Doppelklappenersatz erspart geblieben.*

*Gleichzeitig erinnert uns diese Kasuistik daran, dass wir mit der Beachtung der Regeln der Endokarditisprophylaxe nicht alle Endokarditiden verhindern können. Denn wann soll man die Endokarditisprophylaxe durchführen, wenn ein Darmpolyp oder ein Colon-Ca zu einer signifikanten Bakteriämie z.B. mit S. bovis führt? Dieser Keim gilt übrigens als penizillinsensibel.*

Arved Weisswange

*(1) Ballet M et al (1995) Infective endocarditis due to Streptococcus bovis. A report of 53 cases. Eur Heart J 16:1975-80*

## Antwort

*Herzlichen Dank Herr Weisswange für Ihre ergänzende Bemerkung. Es ist richtig, dass Septikämien mit Streptococcus bovis mit einer erhöhten Inzidenz von Colon-Neoplasien einhergehen, wie es in der von Ihnen zitierten Publikation auch dargelegt ist.*

*Deshalb ist in unserem Hause schon seit Jahren beim Auftreten einer Septikämie oder Endokarditis mit Streptococcus bovis eine gastrointestinale Diagnostik obligat.*

*Der Patient in der geschilderten Kasuistik hatte übrigens drei Colon-Polypen, die präoperativ endoskopisch auch abgetragen wurden. Von gastroenterologischer Seite wurde uns allerdings mitgeteilt, dass die drei Polypen im Hinblick auf die Septikämie „unverdächtig“ gewesen seien.*

*Da mein Beitrag mehr auf die Diagnostik und Therapie der Endokarditis fokussiert war, habe ich auf dieses Detail verzichtet.*

*Mit herzlichen Grüßen ins schöne Südfrankreich*

Ihr Klaus Peters