

Bad Krozingen im Januar 2008

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

die günstigen Effekte von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention arteriosklerotischer Erkrankungen sind durch zahlreiche randomisierte Studien gut dokumentiert. Obwohl als Mechanismus für diesen günstigen Effekt schon immer auch antiinflammatorische Effekte diskutiert werden, ließ sich doch der ganz überwiegende Teil der Wirkung alleine durch die Cholesterinsenkung erklären. Als der Cholesterinresorptionshemmer Ezetemib auf den Markt kam, erschien es deshalb plausibel, den Empfehlungen der Industrie zu folgen und zusätzlich zu einem Statin Ezetemib zu verabreichen, wenn die Zielwerte mit mittleren Dosierungen des Statins noch nicht erreicht wurden. Wie Sie dem Beitrag von Herrn Dr. Leggewie und Herrn Dr. Trenk in dieser Ausgabe von Herz-Zentrum Aktuell entnehmen werden, hat die ENHANCE-Studie diesem Konzept einen schweren Rückschlag versetzt. Trotz stärkerer Cholesterinsenkung in der Kombination von Statin mit Ezetemib im Vergleich zu Statin alleine, wurde der Surrogat-Endpunkt nicht günstig beeinflusst. Die Befunde unterstreichen noch einmal sehr deutlich, dass nicht alles, was pathophysiologisch plausibel erscheint, auch tatsächlich wirkt und dass wir als Ärzte gut beraten sind, dem zu folgen, was durch klinische Endpunktstudien gesichert ist. Aufgrund der Ergebnisse von ENHANCE fühlen wir uns am Herz-Zentrum Bad Krozingen in unserem Vorgehen bestätigt, erst die Möglichkeiten der Statinmedikation voll auszuschöpfen, bevor andere Prinzipien der Cholesterinsenkung, wie Verabreichung von Ezetemib, zum Einsatz kommen.

Einen guten Start ins neue Jahr wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Frühbesprechung

4 *Neues zur Aortenstenose*

18 *ENHANCE-Studie*

23 *Aktuelle Zahlen zur
Herztransplantation*

Fortbildung

10 *Diagnostik und Therapie
bei Patienten mit anfallsartigem
Herzrasen*

Neues zur Aortenstenose

Die amerikanischen Gesellschaften (AHA/ACC) und die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) haben neue Leitlinien (1, 2) zur Diagnostik und Therapie der Klappenventilen heraus gegeben. Hierbei wurden auch die Kriterien für eine schwere Aortenstenose modifiziert (Tab. 1). Auffallend ist vor allem, dass die amerikanischen Gesellschaften jetzt bereits bei einem mittleren Druckgradienten von > 40 mmHg von einer schweren Aortenstenose sprechen, während die ESC am etwas konservativeren Kriterium von ≥ 50 mmHg festhält.

Diskrepante Beurteilung des Schweregrades

Die konservative oder chirurgische Behandlung der Patienten mit Aortenstenose richtet sich hauptsächlich nach der Symptomatik. Es handelt sich aber bei den Patienten mit Aortenstenose häufiger um ältere Menschen mit Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Adipositas oder chronische Lungenerkrankungen. Das Leitsymptom Dyspnoe ist deshalb häufig nicht zu-

verlässig auf die Aortenstenose zu beziehen, so dass der Bestimmung des Schweregrades der Stenose sowohl in der Einordnung der Symptome als auch in der Therapieentscheidung eine Schlüsselstellung zukommt.

Bei normaler Pumpfunktion sollten die beiden Kriterien Aortenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient zu einer gleichen Einschätzung des Schweregrades führen. Im klinischen Alltag finden sich jedoch häufig Patienten, die bei der echokardiographischen Beurteilung eine Aortenöffnungsfläche $< 1,0$ cm² aufweisen, während der mittlere Druckgradient noch deutlich unter 40 mmHg (AHA/ACC-Kriterium) und erst recht unter 50 mmHg (ESC-Kriterium) liegt.

In einer eigenen Untersuchung (3) haben wir die Beziehung zwischen mittlerem Druckgradient und Aortenöffnungsfläche bei Patienten mit normaler Pumpfunktion in der Echokardiographie untersucht. Die Studiengruppen bestand aus knapp 3500 Echokardiographien der letzten 10 Jahren mit einer Aortenöffnungsflä-

Tab. 1: Grenzwerte für eine schwere Aortenstenose anhand von Aortenöffnungsfläche (AVA), mittlerem Druckgradienten (dP_{mean}) und maximaler Geschwindigkeit (V_{max}) gemäß der amerikanischen Gesellschaften (AHA/ACC) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC).

	AHA/ACC	ESC
dP _{mean}	> 40 mmHg	≥ 50 mmHg
AVA	$< 1,0$ cm ² $< 0,6$ cm ² /m ²	$< 1,0$ cm ² $< 0,6$ cm ² /m ²
V _{max}		> 4 m/s

che von ≤ 2 cm² und einem mittleren Druckgradienten ≥ 10 mmHg. Hierbei zeigte sich, dass 30 Prozent all dieser Patienten eine Aortenöffnungsfläche $< 1,0$ cm² bei einem mittleren Druckgradienten ≤ 40 mmHg aufwiesen (Abb. 1). Bezogen auf die Aortenöffnungsfläche handelt es sich somit um eine schwere Aortenstenose, bezogen auf den Druckgradienten um eine mittelschwere. Wie kommt es zu dieser diskrepanten Beurteilung des Schweregrades?

Bedeutung des Schlagvolumens

In einer kürzlich erschienen Studie (4) wurden ebenfalls Patienten mit einer Aortenstenose und normaler Pumpfunktion (Ejektionsfraktion ≥ 50 Prozent) retrospektiv untersucht. Diese 512 Patienten hatten alle eine Öffnungsfläche von kleiner als 0,6 cm² pro m² Körperoberfläche, was dem Kriterium einer Öffnungsfläche von 1,0 cm² nahe kommt. Die Patienten

wurden nach echokardiographischen Kriterien in Patienten mit normalem Schlagvolumen (Schlagvolumenindex > 35 ml) und eine Gruppe mit erniedrigtem Schlagvolumen (Schlagvolumenindex ≤ 35 ml) unterteilt. Ein normales Schlagvolumen hatten 65% der Studiengruppe, ein erniedrigtes 35%. Die Gruppen waren in vielen Eingangskriterien unterschiedlich (Tab. 1). Im Follow-up war das Überleben in der Gruppe mit dem erniedrigten Schlagvolumen deutlich geringer gegenüber der Gruppe mit normalem Schlagvolumen (nach einem Jahr 87 versus 94%, 2 Jahre 79 versus 90%, 3 Jahre 76 versus 86%). In beiden Gruppen überlebten die Operierten länger als die medikamentös/konservativ behandelten Patienten. Diese Studie hat sicher viele Limitationen (retrospektive Studie, kleine Fallzahlen im Follow-up, ungleich verteilte Gruppen, keine verfügbare Information über die Ent-

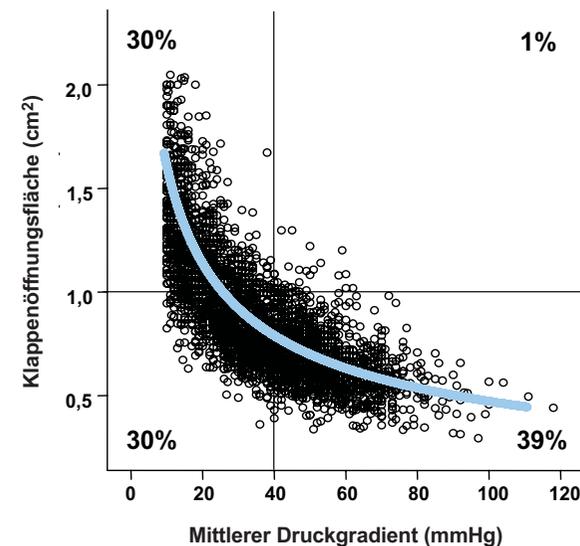


Abb 1: Streudiagramm von knapp 3500 Patienten mit einer Aortenöffnungsfläche $\leq 2,0$ cm² und einem mittleren Druckgradienten ≥ 10 mmHg in Bezug auf die Grenzwerte für eine schwere Aortenstenose (AHA/ACC-Kriterien). 30% aller Patienten zeigen eine diskrepante Beurteilung des Schweregrades mit einer Öffnungsfläche $< 1,0$ cm² und einem mittleren Druckgradienten < 40 mmHg (Quadrant links unten). Modifiziert nach (1).

Tab. 2: Unterschiedliche Charakteristika von Patienten mit einer Aortenöffnungsfläche $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei normalem Schlagvolumen (links) und reduziertem Schlagvolumen (rechts). SVI: Schlagvolumenindex, LVEDD: enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels. Nach (2).

	SVI $> 35 \text{ ml}$ "normal flow"	SVI $< 35 \text{ ml}$ "low flow"
Alter (Jahre)	69	73
Weiblich (%)	39	51
LVEDD (mm)	48	45
Ejektionsfraction (%)	68	62
dP _{mean} (mmHg)	40	32
Systemischer Widerstand (mmHg x min/l)	1508	1966

scheidung für oder gegen die Operation). Sie zeigt aber, dass bei einem erheblichen Anteil von Patienten mit „normaler“ Pumpfunktion bereits ein erniedrigtes Schlagvolumen vorliegt, was zu einem niedrigeren Druckgradienten führt, als es von der Öffnungsfläche her erwartet werden würde. Die unterschiedliche Beurteilung des Schweregrads anhand von Aortenöffnungsfläche und mittlerem Druckgradienten könnte deshalb auf ein erniedrigtes Schlagvolumen bei schon hochgradig eingeschränkter Öffnungsfläche zurückzuführen sein. Diese Patienten wären also bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und müssten daher eher einem operativen Verfahren zugeführt werden. Gegenüber dieser Schlussfolgerung ergeben sich aber einige gewichtige Einwände.

Diskrepante Beurteilung des Schweregrades bei normalem Schlagvolumen

In einem Übersichtsartikel zur Aortenstenose untersuchte Carabello (5) den theoretischen Zusammenhang

zwischen Aortenöffnungsfläche und mittlerem Druckgradienten bei normalem Herzminutenvolumen bei invasiver Bestimmung (anhand der Gorlin-Formel). Bei Annahme eines Herzminutenvolumens von 6 Litern bzw. Schlagvolumen von 75 ml ergab sich die in Abbildung 2 dargestellte Beziehung. Auch hier zeigt sich, dass bei einer Öffnungsfläche $< 1 \text{ cm}^2$ ein Druckgradient von $< 40 \text{ mmHg}$ auftreten kann. Dies bestätigt sich auch in einer Untergruppe unserer Patienten, die nicht nur echokardiographisch, sondern auch invasiv untersucht wurden (bisher unveröffentlichte Daten). Eine unterschiedliche Beurteilung des Schweregrads anhand von Aortenöffnungsfläche und mittlerem Druckgradienten ist also auch bei Patienten mit normalem Schlagvolumen zu beobachten. Ursache hierfür ist unseres Erachtens eine gewisse Diskrepanz in den Grenzwerten, die in den Leitlinien festgelegt wurden. Unsere Befunde weisen darauf hin, dass einem Druckgradienten von 40 mmHg zumindest bei echokardiographischen Messungen

eher eine Aortenöffnungsfläche von $0,8 \text{ cm}^2$ entspricht (3).

Messtechnische Probleme

Die echokardiographischen Bestimmung von Schlagvolumen und Aortenöffnungsfläche benötigt zur exakten Berechnung den Durchfluss durch den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). Hierbei wird die Geschwindigkeit im LVOT mit Doppler gemessen und mit der Fläche des LVOT multipliziert. Die Fläche wird aus dem gemessenen Diameter berechnet. Hierbei geht der Diameter im Quadrat in die Berechnung ein. Wird dieser Diameter falsch klein gemessen, ergibt sich ein bedeutsamer Fehler in der Berechnung: Es resultiert sowohl ein zu kleines Schlagvolumen und als auch eine zu kleine Aortenöffnungsfläche. Dies ist zum Beispiel auch dann möglich, wenn der LVOT eine mehr ovale als die angenommene kreisrunde Form annimmt. Ein zu klein bestimmter LVOT-Diameter

kann also zu der fälschlichen Diagnose einer „schweren Aortenstenose mit erniedrigtem Schlagvolumen“ führen.

Anatomische und effektive Aortenöffnungsfläche

Auch bei exakter Bestimmung des linksventrikulären Ausflusstraktes ist die echokardiographisch gemessene Aortenöffnungsfläche oft kleiner als die im Katheter bestimmte (4). Der wichtigste Grund hierfür ist, dass im Doppler die effektive Öffnungsfläche (Kontinuitätsgleichung) bestimmt wird, während im Katheter durch Korrekturfaktoren versucht wird, die anatomische Öffnungsfläche abzuleiten (Gorlin-Formel). Die effektive Öffnungsfläche ist kleiner als die anatomische, da auch nach Durchtritt durch die schmalste anatomische Öffnung der Jet für eine kurze Strecke weiter konvergiert, bevor die Turbulenz auftritt. Dieser Unterschied in der Bestimmung der Aor-

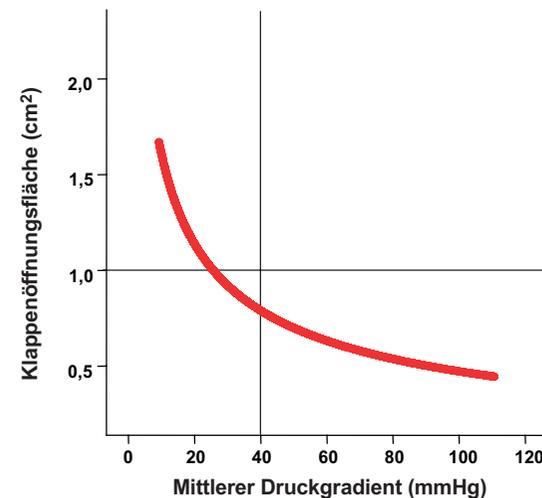


Abb. 2: Anhand der Gorlin-Formel berechnete Beziehung zwischen Aortenöffnungsfläche und mittlerem Druckgradienten bei Annahme eines normalen Schlagvolumens (Herzminutenvolumens 6 l, Herzfrequenz 80/min, Ejektionszeit 0,33 s) in Bezug auf die Grenzwerte für eine schwere Aortenstenose (AHH/ACC-Kriterien). Diskrepante Beurteilung des Schweregrades mit einer Öffnungsfläche $< 1,0 \text{ cm}^2$ und einem mittleren Druckgradienten $< 40 \text{ mmHg}$ im Quadrant links unten. Modifiziert nach (3), (1).

tenöffnungsfläche führt bei gleichem Druckgradienten echokardiographisch zu einer kleineren Öffnungsfläche als im Katheter. Deswegen ist eine Diskrepanz in der Beurteilung des Schweregrades aufgrund von Öffnungsfläche und Druckgradienten in der Echokardiographie häufiger als im Katheter bestimmt (6).

Zusammenfassung

- Eine ganze Reihe von Patienten zeigt bei der echokardiographischen Untersuchung – trotz „normaler“ Pumpfunktion – eine Öffnungsfläche, die bereits einer schweren Stenose entspricht, aber einen Druckgradienten, der eine nicht hochgradige Stenose anzeigt.

- Dieses Phänomen wird auch bei der Katheteruntersuchung beobachtet, aufgrund unterschiedlicher Messmethoden tritt dieses Phänomen aber häufiger bei echokardiographisch als bei invasiv untersuchten Patienten auf.

- Ein Teil dieser Patienten mit „normaler“ Pumpfunktion zeigt bereits ein erniedrigtes Schlagvolumen, was einen niedrigeren Gradienten als von der Aortenöffnungsfläche erwartet zur Folge hat. Diese Patienten sind eindeutig der Gruppe mit schwerer Aortenstenose zuzuordnen.

- Es gibt aber viele Patienten, die ein normales Schlagvolumen haben und ebenfalls eine Diskrepanz in der Schweregradbeurteilung aufgrund von Öffnungsfläche und Druckgradient aufweisen. Dies beruht auf einer gewissen Diskrepanz in den Grenzwerten der Leitlinien. Unsere Befunde weisen darauf hin, dass einem

Druckgradienten von 40 mmHg zumindest bei echokardiographischen Messungen eher eine Aortenöffnungsfläche von 0,8 cm² entspricht.

- Die Bestimmung von Öffnungsfläche und Schlagvolumen in der Echokardiographie ist störanfällig, da kleine Fehler in der Berechnung des Diameters des linksventrikulären Ausflustraktes bedeutsame Fehler in der Kalkulation von Schlagvolumen und Öffnungsfläche bewirken. Mit entsprechender Vorsicht sind diese Parameter zu beurteilen.

Es zeigt sich somit, dass die Gruppe der Patienten mit diskrepanten Befunden bezüglich Aortenöffnungsfläche und mittlerem Druckgradienten nicht homogen ist. Es müssen deswegen bei diesen Patienten alle Anstrengungen unternommen werden, sie dem richtigen Schweregrad zuzuordnen.

Differenzierung von Patienten mit diskrepanter Beurteilung des Schweregrades

Zunächst sollte bei diesen Patienten die echokardiographischen Messdaten besonders sorgfältig erhoben werden, um Messfehler insbesondere des LVOT-Diameters möglichst auszuschließen. Hierzu gehört z. B. die Darstellung des LVOT im parasternalen Längsachsenschnitt im Zoom-Modus. Auch die Morphologie der Aortenklappe sollte in Längs- und Querschnitt im Hinblick auf die erhobenen Messwerte eingehend studiert werden. Bei einem Teil der Patienten sind aber weitere Untersuchungen unerlässlich. Die **transoesophageale Untersuchung** kann nicht nur

Morphologie und Verkalkungsgrad der Aortenklappe genau darstellen, sondern sie ermöglicht auch die exakte Bestimmung der anatomischen Öffnungsfläche durch Planimetrie. Zusätzlich kann in der transoesophagealen Untersuchung der linksventrikuläre Ausflustrakt in sehr guter Bildqualität dargestellt werden und der Diameter exakter gemessen werden. Der Messwert kann dann zur Berechnung der Öffnungsfläche (Kontinuitätsgleichung) zusammen mit den transthorakalen Dopplerwerten eingesetzt werden. Auch ein **Belastungstest**, bei dem vor allem auf den Blutdruckanstieg unter Belastung geachtet wird, kann helfen diese Patienten zu differenzieren. Patienten mit schwerer Aortenstenose zeigen unter Belastung keinen adäquaten Blutdruckanstieg mehr. Durch den **Rechts-Links-Katheter**

werden Aortenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient auf völlig andere Weise bestimmt, insbesondere Herzminuten- und Schlagvolumen werden LVOT-unabhängig gemessen. In unklaren Fällen kann diese Untersuchung deshalb auch heute noch indiziert sein.

N. Jander
J. Minners

Literatur

- (1) Bonow et al. *JACC* 2006; 48: e1-148
- (2) Vahanian et al. *Eur H J* 2007; 28: 230-268
- (3) Minners et al. *Eur H J* 2008; *Advance Access published December 22, 2007*
- (4) Hachicha et al. *Circulation* 2007; 115: 2856-2864
- (5) Carabello *N Engl J Med* 2002; 346: 677-682
- (6) Weyman et al. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6: 23-32.

Diagnostik und Therapie bei Patienten mit anfallsartigem Herzrasen

(Zusammenfassung des Vortrags bei der Fortbildung im Kurhaus Bad Krozingen am 1. Dezember 2006)

Anfallsartiges Herzrasen stellt, mit einer Inzidenz von 2,5 pro 1000 Einwohner, einen häufigen Grund für eine Überweisung in kardiologisch orientierte Praxen und Kliniken dar. In vielen Fällen liegt keine strukturelle Herzerkrankung vor. Die Rhythmusstörung kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, wobei die Erstmanifestation zwischen dem 12.- und 30. Lebensjahr liegt.

Symptomatik

Die Symptome dieser Patienten sind breit gefächert. Unerwartet auftretendes Herzrasen ist das körperliche Leitsymptom, welches von den meisten Patienten angegeben wird. Häufig steht jedoch eine vegetative Begleitsymptomatik im Vordergrund und erschwert somit die Diagnosestellung. Die Vielfalt der geschilderten Beschwerden während des Herzrasens wird in der Abbildung 1 (1) - aus einer Arbeit aus dem Herz-Zentrum - verdeutlicht. So wird von thorakaler Enge,

Atemnot, Harndrang, bis hin zu Angst zu ersticken, Angst vor Kontrollverlust, berichtet, was häufig als Hyperventilation oder Panikstörung fehlinterpretiert wird.

In der erwähnten Arbeit wird berichtet über Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen, die in strukturierter Weise zur Vorgeschichte und Anfallssymptomatik befragt wurden. Ziel war es, Patienten mit Herzrasen, bei denen eine mittels Katheterablation behandelbare Herz-

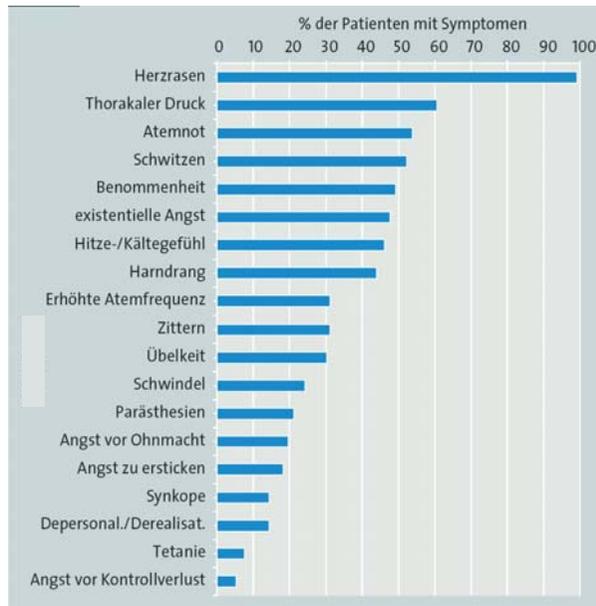


Abb. 1: Akutsymptomatik während eines supraventriculären Tachykardie-Anfalls (aus 1)

rhythmusstörung vorliegt, an Hand des klinischen Beschwerdebildes zu erkennen. Der Stellenwert der Anamnese ist um so bedeutender, da häufig die Dokumentation der Rhythmusstörung durch ein Anfalls-EKG nicht gelingt.

In dem Kollektiv von 163 Patienten, welches an unserer Klinik untersucht wurde, konnten durch gezielte Anamnese diejenigen Patienten, die einer Ablationsbehandlung zugänglich waren, mit einem Vorhersagewert von 92 % identifiziert werden. Wichtigste Anamnesefaktoren waren hierbei

- das plötzliche Ende der Tachykardie, sowie
- der - während der Attacke - als regelmäßig empfundene Herzschlag.

Ruhe-EKG / Anfalls-EKG

Im Anfalls-EKG lassen sich die Tachykardien in solche mit breiten oder schmalen QRS-Komplexen so wie mit rhythmischem oder arrhythmischem Herzschlag unterteilen (Tab. 1 und 2). Bei der überwiegenden Anzahl der Tachykardien finden sich monomorphe Kammerkomplexe. Rhythmusstörungen mit polymorphen Komplexen wie beispielsweise die katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie sind eher selten.

Auch im Ruhe-EKG können Hinweise für die Genese von Rhythmusstörungen zu finden sein. Präexitationen (Delta-Welle) oder Veränderungen wie sie

beim Long-QT- oder Brugada Syndrom (primär elektrische Erkrankung des Herzens) vorkommen können, geben wichtige Hinweise. Eine Epsilon-Welle beispielsweise ist pathognomonisch für die rechtsventrikuläre arrhythmogene Dysplasie.

Mechanismen verschiedener supraventriculärer Tachykardien

Wolff-Parkinson-White Syndrom

Bei der AV-Reentry Tachykardie (AVRT) liegt eine direkte Verbindung aus Arbeitsmyokard zwischen Vorhof und Kammer vor. Diese Muskelbrücken können überall im atrio-

Tab. 1: Tachykardie mit schmalen QRS-Komplex

Regelmäßiger Rhythmus

- orthodrome AV Reentry-Tachykardie
 - AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
 - Vorhofflattern
 - Vorhofftachykardie
- } regelmäßiger Überleitung

Systematische Arrhythmie

- Vorhofflattern
 - Vorhofftachykardie
- } unregelmäßiger Überleitung

Absolute Arrhythmie

- Vorhofflimmern

Tab. 2: Tachykardie mit breitem QRS-Komplex

regelmäßig monomorph

- antidrome AV-Reentry-Tachykardie
- Kammertachykardie Herzerkrankung / Infarkt narbe
- supraventriculäre Tachykardie mit aberranter Leitung

arrhythmisch monomorph

- Vorhofflimmern mit Schenkelblock
- Vorhofflimmern bei offenem WPW-Syndrom

ventrikulärem Ring lokalisiert sein, finden sich jedoch überwiegend linkskardial an der lateralen freien Wand, gefolgt von septal gelegenen Bahnen. Teile der Ventrikelmuskulatur werden durch diese akzessorischen Leitungsbahnen (Kent-Bündel) vorzeitig erregt (Delta-Welle).

Extrasystolen können Reentry-Tachykardien induzieren. Von einer orthodromen AVRT spricht man, wenn die Erregung vom Vorhof auf die Kammer über das reguläre Reizleitungssystem verläuft und von der Kammer schließlich wieder retrograd über die akzessorische Bahn zum Vorhof gelangt (schmale Kammerkomplexe; Tab. 1). Bei umgekehrt verlaufendem Reentry-Mechanismus handelt es sich um eine antidrome AVRT mit breiten Kammerkomplexen (Tab. 2).

Vom verborgenen WPW-Syndrom spricht man, wenn das Kent-Bündel ausschließlich eine retrograde Leitfähigkeit besitzt. Im Oberflächen EKG sind somit keine Delta-Wellen zu erkennen.

20-30 % der Patienten mit symptomatischem WPW-Syndrom neigen zu Vorhofflimmern. Bei Vorhofflimmer besteht die Gefahr der sehr schnellen

Überleitung auf die Kammer, was zu Synkopen und in seltenen Fällen zum plötzlichem Herztod führen kann.

AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Bei etwa 40 % der Patienten die wegen Herzrhythmusstörungen einer elektrophysiologischen Untersuchung unterzogen werden findet sich eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVKRT). Der Nachweis eines dualen atrio-ventrikulären Leitungsmusters mit einer langsam - und einer schnell leitenden Bahn ist der Schlüsselbefund während der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU). Trifft eine Erregung auf den AV-Knoten während die schnell leitende Bahn (fast pathway) noch refraktär ist, wird der Impuls zunächst antegrad über die langsame Leitungsbahn (slow pathway), welche eine kürzere Refraktärzeit aufweist, zur Kammer geleitet. Sobald sich die schnell leitende Bahn erholt hat, kann die Erregung retrograd über den fast pathway Richtung Vorhof zurückgeleitet werden, so dass eine kreisende Erregung angestoßen wird (Abb. 2).

Isthmusgängiges Vorhofflattern

Nach der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie stellt die Ablation von

Tab. 3: Behandlungsdauer, Durchleuchtungszeit und Erfolgsquote bei Ablation von AV-Knoten-Reentry-Tachy., WPW-Syndrom und Isthmus- Vorhofflattern.

	Behandlungsdauer min	Durchleuchtungszeit min	Erfolg %
AV-Knoten-Reentry-Tachykardie	104	14	98
WPW-Syndrom	146	35	95
Vorhofflattern	128	30	95

Rezidivrate im Langzeit-Verlauf 2 - 5 %

isthmusgängigem Vorhofflattern die zweithäufigste elektrophysiologische Untersuchungsindikation dar. Bei isthmusgängigem Vorhofflattern verläuft zu 95 % (counter clockwise) die Erregungsfront vom unteren Vorhofseptum entlang der Scheidewand nach kranial zum Vorhofscheidewand, an der lateralen Wand wieder nach unten und passiert eine anatomische Enge (Isthmus) der zwischen dem Trikuspidalklappenring und der Einmündung der oberen Hohlvene liegt (Abb. 5). In dieser Region kommt es auch zur Leitungsverzögerung (zone of slow conduction), welches maßgeblich für die Entstehung des Reentry-Kreislaufes ist. Dreht sich die Erregung im Uhrzeigersinn spricht man von clockwise Vorhofflattern (ca. 5 %).

Vorhoftachykardie

Wesentlich seltener findet sich eine Vorhoftachykardie als Ursache der Herzrhythmusstörung. Meist handelt es sich hierbei um Mikro-Reentry-Mechanismen aber auch getriggerte Aktivität oder ein pathologisch gesteigerte Automatie kann Ursache sein.

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern wird durch anatomisch nicht definierte Reentry-Mechanismen auf Vorhofebene unterhalten. Lokalisation der Bahn und Zykluslänge wechseln ständig und es kommt zur unregelmäßigen Überleitung auf die Kammer. Im Gegensatz zu den Makro-Reentry-Tachykardien (AV-Knoten- und AV-RT) findet sich beim Vorhofflimmern selten ein

plötzlicher Beginn sowie plötzliches Ende der Tachykardie. Vielmehr kommt es hier zu einem allmählichen Anstieg sowie Abfall der Herzfrequenz. Die Therapieoptionen von Vorhofflimmern bis hin zur Pulmonalvenenisolation sind komplex und ich darf hier auf bereits voran gegangene Artikel verweisen (Herz-Zentrum aktuell 5/07:4).

Diagnostik und Therapie mittels invasiver Elektrophysiologie

Nahezu alle supraventrikulären Tachykardien können heute komplikationsarm kurativ mit Hochfrequenzkatheter-Ablation behandelt werden. So sind die Patientenzahlen

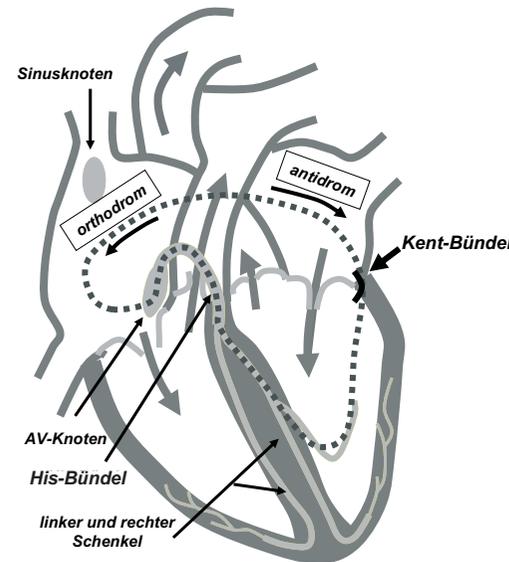


Abb. 2: Orthodrome bzw. antidrome atrioventrikuläre Reentry-Tachykardie mit akzessorischer Leitungsbahn linkskardial, laterale Wand.

am Herz-Zentrum Bad Krozingen, die einer Katheterbehandlung unterzogen wurden, in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen (Abb. 3). Am häufigsten wurde eine AVKRT behandelt, gefolgt von Isthmusablationen bei Vorhofflattern. Deutlich zugenommen haben Zuweisungen von Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern zur Pulmonalvenenisolation (PVI). Die PVI stellt somit mittlerweile die dritthäufigste Ablationsbehandlung in unseren elektrophysiologischen Laboren dar. Die sich ständig verbessernden Ablationsmethoden, aber auch die große Erfahrung mit Ablationsbehandlungen am Herz-Zentrum Bad Krozingen führen zu einer hohen Erfolgs- und niedrigen Komplikationsrate der durchgeführten Untersuchungen (Tab. 3).

Slow pathway Ablation bei AV-Knoten-Reentry Tachykardie

Das Vorhandensein einer dualen Leitungsbahn mit sprunghaftem Übergang der Erregung von der schnell leitenden auf eine langsam leitende Bahn (Jump) bei einer bestimmten vorzeitigen Stimulation ist der entscheidende Befund bei dem elektrophysiologischen Untersuchungsgang. Die Ablation der langsamen Bahn erfolgt im Bereich des Ostiums des Koronarvenensinus (Abb. 4) Die Erfolgsrate beim Ersteingriff ist mit 98 % hoch. Bei den Patienten mit Rezidiv (2 %) kann nach einer Re-Ablation eine nahezu 100 %ige Beschwerdefreiheit erreicht werden. Die gefürchtete Komplikation eines höhergradigen AV-Blocks, liegt bei der heute üblichen Ablation des slow pathway unter 0,4 %.

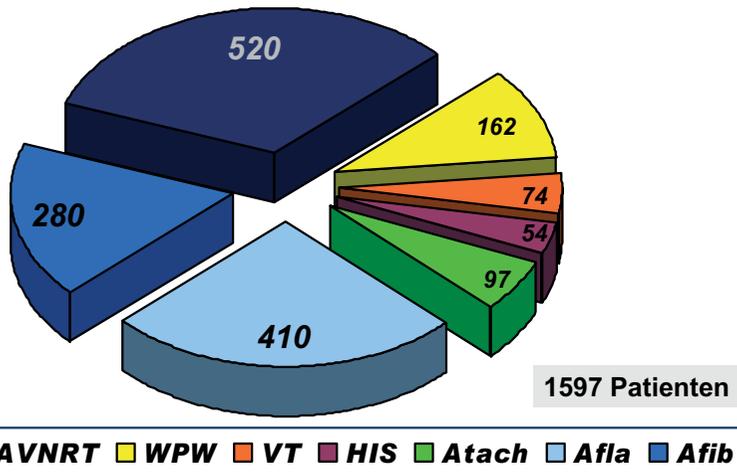


Abb. 3: Katheterablationsbehandlungen im Herz-Zentrum von 4/05 – 10/07: 520-mal AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (520), Isthmus-Vorhofflattern (410) Pulmonalvenenisolation (280), WPW-Syndrom (1962) Focus bei atrialer Tachykardie (97), 74x ventrikuläre Tachykardie (74), His-Bündel-Ablation (54).

Isthmusablation bei Vorhofflattern

Beim isthmusgängigem Vorhofflattern (clockwise/counter clockwise) läuft der Makroreentry Kreislauf auf einer konstanten Bahn. Posterior bilden die Crista terminalis mit den Ausläufern zur Eustachischen Falte und anterior der Trikuspidalklappenannulus, mit einer anatomischen Enge (Isthmus) zur Mündung der

Vena cava inferior, die Begrenzungsstrukturen. Über die Vena cava inferior kommend kann hier mit dem Katheter eine Ablationslinie zwischen der Mündung der Vena cava inferior und dem Trikuspidalklappenring gezogen werden, wodurch das Substrat für den Makro-Reentry-Kreislauf entfällt (Abb. 5).

Das Flutterrezidiv ist mit unter 5 % ebenfalls sehr niedrig, bei einem relativ hohen Prozentsatz kann es jedoch zu Vorhofflimmern im weiteren Verlauf kommen. Schwere Komplikationen, wie beispielsweise ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss, sind eine Rarität.

Ablation der akzessorischen Bahn bei WPW-Syndrom

Die meisten akzessorischen Bahnen verlaufen subendokardial zwischen linkem Vorhof und freier Wand des linken Ventrikels (60 %). Die zweithäufigste Lokalisation ist das Septum (30 %) und selten finden sich die Bahnen zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer.

Ein Teil der Bahnen zieht epikardial gelegen von Vorhof- zur Kammermuskulatur. Über den Koronarsi-

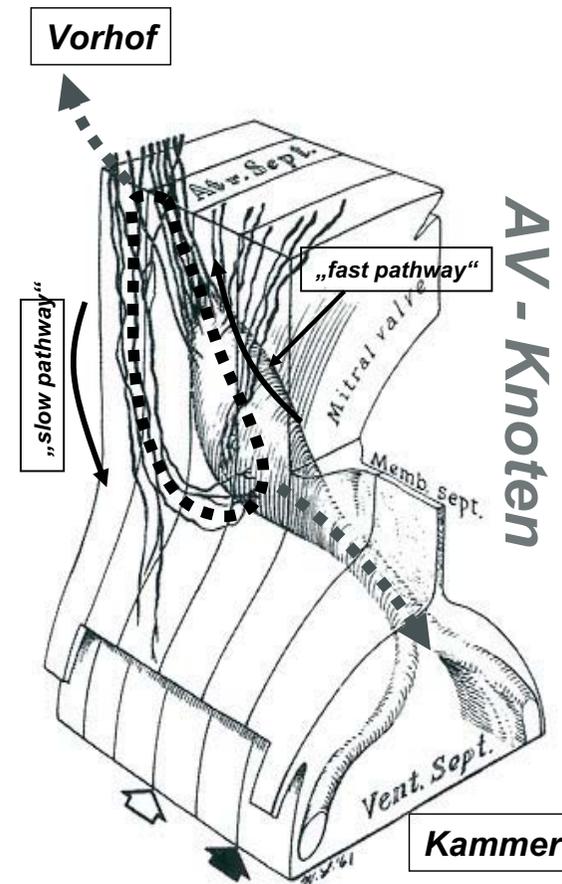


Abb. 4: Anatomische Darstellung des AV-Knotens mit langsam- (slow pathway) und schnell- (fast pathway) leitender Bahn.

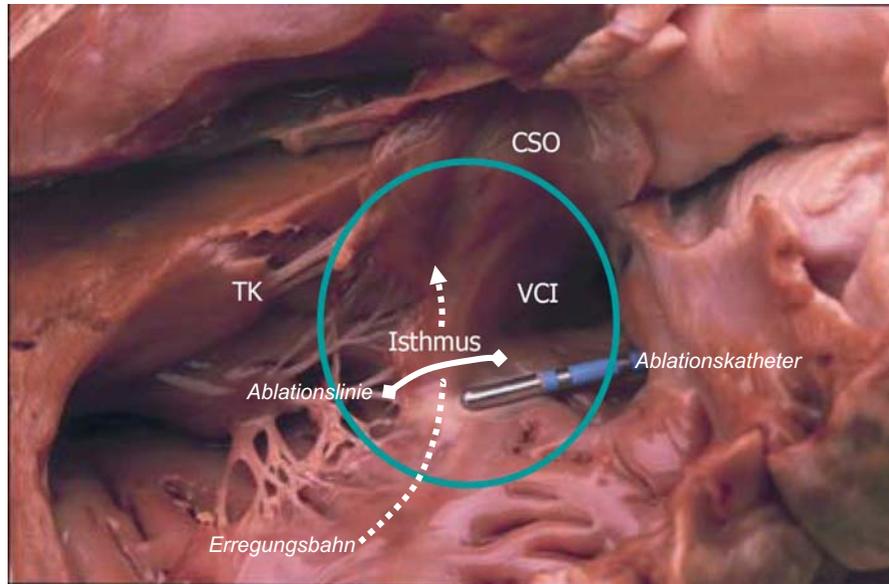


Abb. 5: Anatomisches Präparat eines Herzmuskels mit Eröffnung des linken Vorhofs bzw. linker Kammer mit Blick auf den Isthmus zwischen Trikuspidalklappenannulus und Mündung der Vena cava inferior. Darstellung der Erregungsbahn bei isthmusgängigem Vorhofflattern (...) und der Ablationslinie (—). CSO = Koronarsinus-Ostium, VCI = Vena cava inferior, TK = Trikuspidalklappe

nus, welcher die linke Herzklappenebene umschließt, können die meisten akzessorischen Leitungsbahnen ohne arterielle Punktion erfolgreich ablatiert werden. Die Erfolgsrate mit 95 % ist ähnlich gut wie beim Vorhofflattern. Ein Zweiteingriff bei Auftreten eines Rezidivs ist mit niedrigem Risiko jederzeit möglich. Bei selten parahissär gelegenen akzessorischen Bahnen muss ein AV-Block-Risiko berücksichtigt werden.

Fazit

Supraventrikuläre Tachykardien können heute Dank moderner Ablationstechniken kurativ behandelt werden und stellen bei Patienten mit typischer Anamnese, Präexitation oder

dokumentierter AVKRT bzw. AVRT die Therapie der ersten Wahl dar. Ein medikamentöser Therapieversuch ist bei dieser Patientengruppe nach den heutigen Erkenntnissen nicht mehr sinnvoll.

Isthmusgängiges Vorhofflattern ist häufig assoziiert mit Vorhofflimmern und kann den antiarrhythmischen Therapieansatz bei Vorhofflimmern komplizieren, da es bei Vorhofflattern, gerade unter dem Einfluss von Antiarrhythmika, zur sehr schnellen Überleitung auf die Kammer kommen kann. Auch hier ist die Ablationsbehandlung im Sinne einer Hybrid-Therapie die Option erster Wahl. Seltener findet sich Vorhofflattern als Erstmanifestation einer Rhyth-

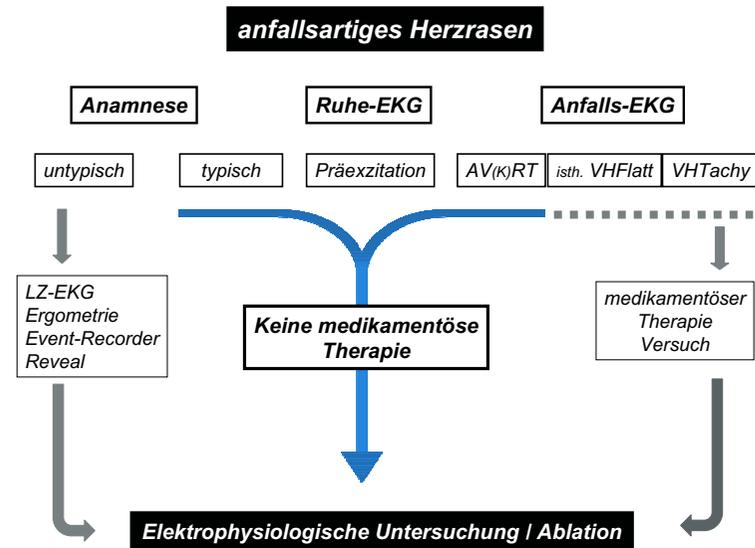


Abb. 6: Behandlungspfad in Abhängigkeit von Anamnese, Ruhe- und Anfalls-EKG bei Patienten mit anfallsartigem Herzrasen (siehe Text).

musstörung bei Herzgesunden. Hier kann zunächst initial eine elektrische Kardioversion durchgeführt werden und die Isthmusablation stellt die Therapie beim Flutterrezidiv dar.

Bei der Vorhoftachykardie, welche intermittierend auftritt mit eher salvenartigen Entladungen, ist ein medikamentöser Therapieversuch berechtigt, insbesondere bei linkskardialen Fokus und bei älteren Patienten. Bei anhaltenden Vorhoftachykardien, speziell bei rechtskardial gelegenen Focus, ist die frühzeitige Katheterablation der medikamentösen Therapie vorzuziehen.

Bei Patienten mit untypischer Anfallsanamnese, unauffälligem Ruhe- und fehlendem Anfalls-EKG, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen um ggf. eine rhythmogene Ur-

sache der Beschwerden dokumentieren zu können. Neben Langzeit-EKG und Ergometrie kann hier auch ein Event- bzw. Reveal Recorder zum Einsatz kommen, mit dem die Möglichkeit besteht über einen Zeitraum von 2-3 Monaten arrhythmogene Ereignisse zu erfassen (Abb. 6).

K. Astheimer

Literatur:

(1) Arentz T, Baumgartner P (2003) Hochfrequenz-Katheterablation supraventrikulärer Tachykardien; Gezielte Anamnese identifiziert geeignete Patienten- auch ohne Anfalls-EKG. *CardioVasc: Interdisziplinäre Fortbildungszeitschrift*: 2003/ Heft 5

Weitere Quellen:

Ferguson JD, DiMarco JP (2003) *Circulation* 107:1096-1099.
Calkins H, Yong P (1999) *Circulation* 99:262-270:

ENHANCE-Studie

Einfluss der Kombination von Ezetimib mit hochdosiertem Simvastatin versus Simvastatin allein auf den arteriosklerotischen Prozess bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Mit großer Spannung wurden die Ergebnisse der im April 2006 abgeschlossenen ENHANCE-Studie mit Ezetimib erwartet. Seit Oktober 2002 ist der Wirkstoff Ezetimib (Ezetrol®) zur Behandlung bestimmter Formen der Hypercholesterinämie bzw. der Sitosterinämie in Deutschland zugelassen. Im Sommer 2004 erfolgte die Zulassung des als Inegy® im Handel befindlichen Kombinationspräparates mit verschiedenen Dosierungsstufen von Simvastatin. Ezetimib wirkt in den Enterozyten des Dünndarms und verhindert durch Blockade eines Transportproteins die Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung und der Gallenflüssigkeit in das Blut. Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist die Kombination von Ezetimib mit einem Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase (Statin) sinnvoll, da die Absenkung des LDL-Cholesterins durch die Statine verstärkt wird. Diese Eigenschaften der Kombination Ezetimib+Statin sind in einer Reihe von Studien gezeigt. Der klinische Nutzen der additiven LDL-Absenkung ist bisher allerdings noch nicht belegt.

Zielsetzung

Ziel der ENHANCE-Studie war der Nachweis, dass sich die Behandlung von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie mit Inegy® 10/80

(Ezetimib 10 mg plus Simvastatin 80 mg) auf die Progression der Arteriosklerose günstiger auswirkt als die Behandlung mit Simvastatin 80 mg allein. Die arteriosklerotischen Veränderungen bei den Studienpatienten sollten anhand der Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis quantitativ erfasst werden. Dieser Parameter wird als sogenannter Biomarker zur Beurteilung der Arteriosklerose betrachtet. Frühere Untersuchungen mit Statinen hatten gezeigt, dass eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Senkung des LDL-Cholesterins und der Entwicklung der Arteriosklerose besteht. Es wurde daher erwartet, dass die verstärkte LDL-Senkung durch Inegy® 10/80 einen günstigeren Effekt auf die IMT zeigt als die Behandlung mit Simvastatin 80 mg allein.

Studiendesign mit Ein- und Ausschlusskriterien

Für die multizentrische Studie wurden insgesamt 725 Teilnehmer rekrutiert. Teilnehmen konnten männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 30 und 75 Jahren mit klinisch oder genetisch nachgewiesener familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie. Nach der mehrwöchigen Wash-Out-Zeit mussten die Teilnehmer LDL-C-Werte von mindestens 210 mg/dL (5,43 mmol/L) aufweisen.

Nach Randomisierung wurden die Patienten doppelblind entweder mit 80 mg Simvastatin oder mit Inegy® 10/80 über 2 Jahre behandelt. Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten mit homozygoter Hypercholesterinämie, chronischer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris oder Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt, Bypassoperation und Angioplastie. Ebenso ausgeschlossen waren Patienten mit größeren Veränderungen an der Carotis (Plaques > 3 mm, Zustand nach Stent oder Endarteriektomie), Nieren- oder Leberinsuffizienz und Komedikation mit anderen LDL-senkenden Medikamenten. Insgesamt gab es 14 Follow-up Termine, in der Regel im Abstand von 3 Monaten.

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der Intima-Media-Dicke in der Arteria carotis (CA-IMT). Die Messstellen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten gehörten u.a. die absolute und relative Häufigkeit einer Arteria-Carotis Plaque-Regression, die Häufigkeit des Auftretens neuer Carotisplaques und verschiedene andere, zum Teil zusammengesetzte Endpunkte. Neben Messungen an der Arteria carotis wurden zusätzlich Messungen an der Arteria femoralis durchgeführt.

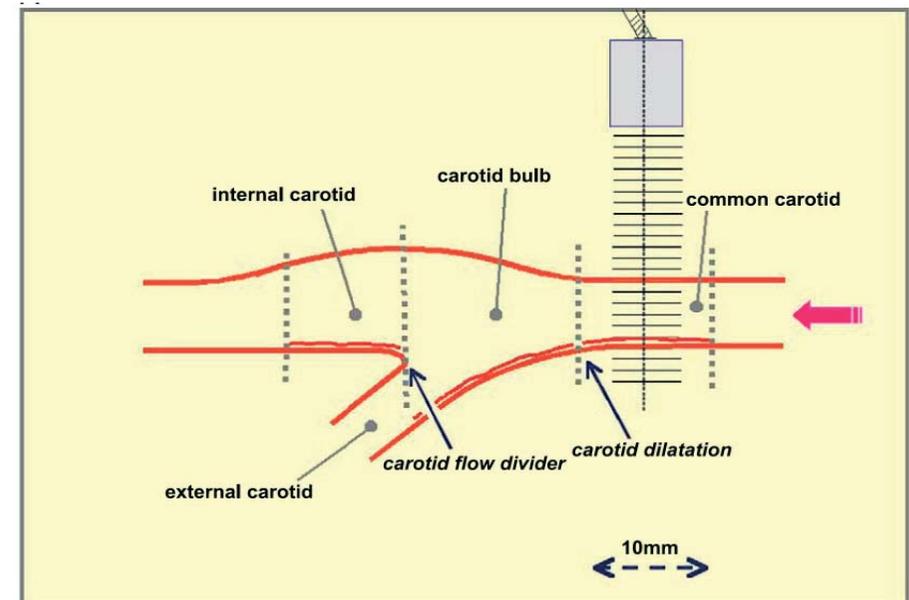


Abb. 1: Ultraschallmessung (Messpunkte) zur Ermittlung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis (CA-IMT)

Methoden

Die Veränderungen (Plaque-Bildung) an Blutgefäßen im Rahmen einer Arteriosklerose können repräsentativ an der Arteria carotis abgeschätzt werden.

Die Intima-Media-Dicke (IMT-CA) wurde über einen Gefäßverlauf von ca. 1 cm an 6 Stellen der Carotis (rechte und linke A. carotis com., Bulbus und A. carotis interna) ausgemessen (Abb. 1). Aus diesen Werten wurde ein Durchschnittswert errechnet.

Die sonografischen Untersuchungen wurden während der ENHANCE-Studie beim Screening (Baseline) und dann nach der Randomisierung regelmäßig nach 6, 12, 18 und 24 Monaten durchgeführt. Baseline- und Abschlussuntersuchung der A. carotis (und A. femoralis) wurden zur

Sicherheit im Abstand von etwa 1 Woche zweifach ausgeführt. Die Untersucher, die die Sonografien ausführten, waren hinsichtlich der Studienmedikation ebenfalls verblindet.

Ergebnisse

Wie erwartet senkt die Kombination von Ezetimib 10 mg + Simvastatin 80 mg die LDL-Cholesterinwerte (-58 %; Ausgangswert 319 mg/dL) signifikant ($p < 0,01$) stärker als die Behandlung mit Simvastatin allein (-41 %; Ausgangswert 318 mg/dL). Die Veränderungen an der CA-IMT waren bei den Behandlungsgruppen allerdings nicht statistisch verschieden ($p = 0,29$). Im Mittel nahm die CA-IMT in der 80 mg Simvastatingruppe um +0,0058 mm zu. In der Behandlungsgruppe mit Ezetimib + Simvastatin wurde nicht wie erwartet, eine

Tab. 1: Unerwünschte Ereignisse in der ENHANCE-Studie, ULN = upper limit normal (Obergrenze Normbereich)

Unerwünschte Ereignisse	Ezetimib plus Simvastatin, n (%)	Simvastatin, n (%)
Anstieg der Serumtransaminasen ($\geq 3 \times$ ULN)	10/356 (2.8)	8/360 (2.2)
Anstieg der Serumkreatinkinase ($\geq 10 \times$ ULN)	4/356 (1.1)	8/360 (2.2)
Anstieg der Serumkreatinkinase ($\geq 10 \times$ ULN) + Muskelsymptomatik	2/356 (0.6)	1/360 (0.3)

Tab. 2: Kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse	Ezetimib plus Simvastatin, n	Simvastatin, n
Tod aus kardiovaskulärer Ursache	2/357	1/363
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	3/357	2/263
Nicht-tödlicher apoplektischer Insult	1/357	1/363
Notwendigkeit einer Revaskularisierung	6/357	5/363

Reduktion der CA-IMT gesehen, sondern mit einer durchschnittlichen CA-IMT-Veränderung von +0,0111 mm im Trend sogar eine stärkere Zunahme als unter dem Statin allein.

Die Verträglichkeit der Studienmedikation hinsichtlich Leber- und Muskelenzym erhöhungen war vergleichbar (Tab. 1).

Kardiovaskuläre Ereignisse traten in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf (Tab. 2), wenngleich die Patientenzahl für eine abschließende Beurteilung nicht ausreicht.

Trotz starker Absenkung des LDL-Cholesterins hatte die Kombinationstherapie von täglich Simvastatin 80 mg plus Ezetimib 10 mg keinen günstigeren Effekt auf die Progression der Arteriosklerose (beurteilt anhand der Zunahme der Intima-Media-Dicke in der Arteria carotis) als die Vergleichstherapie mit 80 mg Simvastatin pro Tag allein.

Diskussion

Diese überraschenden Ergebnisse der ENHANCE-Studie haben in den USA in den Fachkreisen, aber noch viel mehr in den Laienmedien und den TV-Nachrichtensendungen, ein großes Echo hervorgerufen, wozu sicher der „Theaterdonner“ im Vorfeld wesentlich beigetragen hat.

Die Entwicklung im Einzelnen: Trotz eines Jahresumsatzes von weltweit inzwischen ca. 5 Milliarden US-\$ und wöchentlich etwa 1 Million Verschreibungen gibt es bisher keine klinische Outcome-Studie zu Ezetimib (Ezetrol®) oder der Kombination von Ezetimib mit Statinen wie z. B. in der

fixen Kombination von 10 mg Ezetimib mit Simvastatin 10, 20, 40 oder 80 mg (Inegy®) im Handel. Von den Anbietern Merck (in Deutschland: MSD) bzw. Schering-Plough (essex pharma in Deutschland) wurden in den mehr als 5 Jahren seit der Zulassung von Ezetimib vier große klinische Studien initiiert (ENHANCE, SEAS, SHARP, IMPROVE IT).

Als erstes dieser Projekte konnte die ENHANCE-Studie im April 2006 abgeschlossen werden. Der Vorsitzende des Energy and Commerce Committee des US-Repräsentantenhauses hat im Dezember 2007 bei Merck und Schering-Plough angefragt, warum die Ergebnisse auch 18 Monate nach dem Abschluss der Studie noch immer nicht veröffentlicht worden sind, und um Stellungnahme zu Gerüchten gebeten, wonach im Nachhinein der primäre Endpunkt der Studie geändert werden soll. Er drückte ebenfalls seine Verwunderung darüber aus, dass die Studie erst nach Oktober 2007 in der Studienregistratur im Internet (ClinicalTrials.gov) angemeldet wurde, und der dort angegebene primäre Endpunkt different zu dem publizierten Studiendesign sei.

Schering-Plough erklärte die späte Eintragung in ClinicalTrials.gov mit firmeninternen Regelungen für Studien, die vor dem Zeitpunkt der Eröffnung von ClinicalTrials.gov im Jahr 2004 initiiert wurden. Der Hersteller bestätigte, dass im Studienprotokoll die gemittelte Zunahme aus den oben genannten drei Messpunkten in der Carotis als primärer Endpunkt definiert war. Aufgrund von Implausibi-

litäten bei der Auswertung und der zwischenzeitlichen Erkenntnis, dass eine Messung in der Arteria carotis communis wahrscheinlich die beste Sensitivität für Veränderungen der Intima-Media-Dicke aufweist, wurde die Änderung des primären Endpunkts nach Studienabschluss diskutiert, aber letztlich doch unverändert belassen. Die lange Zeitdauer vom Schluss der Studie bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse auf dem ACC 2008-Kongress im April 2008 wurde mit der Bearbeitung der immensen Menge an Bildmaterial begründet.

Die New York Times hat in einem Artikel am 21.12.2007 den öffentlichen Druck auf Merck/Schering-Plough weiter erhöht, indem berichtet wurde, dass von 7 größeren, der FDA berichteten Studien bisher nur 3 kleinere Studien veröffentlicht wurden. Der Artikel gibt auch Spekulationen über gemutmaßte, bisher nicht in vollem Umfang bekannte Leberunverträglichkeiten von Ezetimib Raum.

Merck/Schering-Plough haben dann am 14. Januar 2008 kurzfristig die Ergebnisse der ENHANCE-Studie relativ unüblich in Form einer Pressemitteilung berichtet. Das Ergebnis überrascht insofern, als die erzielte stärkere Absenkung des LDL-Cholesterins unter der Kombination Ezetimib 10 mg + Simvastatin 80 mg (-58 %) im Vergleich zu 80 mg Simvastatin (-41 %; $p < 0,01$) sich in der Veränderung der Intima-Media-Dicke (IMT) nicht niederschlägt. In den USA setzte sofort eine heftige Diskussion zur Bewertung dieses Befundes ein. Als Reaktion wurde der in früheren Studien

als valide gewertete Biomarker „Intima-Media-Dicke“ in Frage gestellt. Die Zweifel an der Methodik sowie der statistischen Power der Studie werden von Steve Nissen (Cleveland Clinic, Ohio) zurückgewiesen, der darauf hinweist, dass von dem Leiter der ENHANCE-Studie bei der gleichen Grunderkrankung in einer früheren Studie eine Korrelation dieses Biomarkers für die Progression der Atherosklerose mit der Absenkung von LDL-Cholesterin gezeigt wurde. Auch die FDA akzeptiert Studien mit Messung der IMT für Indikationserweiterungen.

Sowohl die American Heart Association als auch das American College of Cardiology haben kurzfristig Statements zu der Studie veröffentlicht. Beide Fachgesellschaften betonen, dass eine endgültige Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Ezetimib erst nach Abschluss der drei laufenden großen Outcome-Studien vorgenommen werden kann. Die größte dieser Studien (IMPROVE IT) untersucht bei 12 500 Patienten mit akutem Koronarsyndrom den Einfluss von Ezetimib 10 mg + Simvastatin 40 mg im Vergleich zu Simvastatin 40 mg allein auf die primären Endpunkte kardiovaskulärer Tod sowie nicht-tödliche kardiale oder zerebrovaskuläre Ereignisse. Bis dahin gilt nach ACC/AHA, dass die Kombination von Statinen mit Ezetimib eine sinnvolle Option für Patienten darstellt, bei denen trotz hochdosierter Statintherapie die Zielwerte nicht erreicht werden bzw. die Statine nicht oder nur in niedrigen Dosierungen

vertragen. Da in den publizierten ENHANCE-Daten keine Unterschiede in der Verträglichkeit der Kombination Ezetimib 10 mg + Simvastatin 80 mg im Vergleich zu Simvastatin 80 mg bestehen, empfehlen AHA/ACC den Ezetimib-Patienten, die Therapie nur nach Rücksprache mit ihrem Arzt zu ändern oder abzusetzen. Bei der Konsultation können die Fortsetzung der Behandlung mit Ezetimib oder therapeutische Alternativen besprochen werden.

Die angekündigte Präsentation der Studienergebnisse auf dem ACC-

Kongress Anfang April in Chicago wird mit Spannung erwartet. Bis dahin hoffen wir, dass auch aufgekommene Zweifel an der Leber-Verträglichkeit von Ezetimib unter Langzeitbehandlung ausgeräumt werden. Davon unbenommen müssen sich die beiden Unternehmen die Frage gefallen lassen, warum die IMPROVE IT-Studie erst 2006 (d. h. ca. 4 Jahre nach der Zulassung von Ezetimib) gestartet wurde, weshalb Ergebnisse dieser Studie nicht vor 2011 zu erwarten sind.

S. Leggewie und D. Trenk

Aktuelle Zahlen zur Herztransplantation

24. Jahresbericht der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation 2007

Alljährlich im August wird der Jahresbericht der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) veröffentlicht. In diesem wird kumulativ über alle seit 1982 gemeldeten Herz- und Lungentransplantationen aus über 200 Herzcentren weltweit berichtet (dies sind nicht alle Zentren, die transplantieren, aber die meisten und auf jeden Fall arbeiten all diese nach internationalen Standards).

Im Bericht von 2007 wurde mit Stichtag 30.6.2006 erstmals die Schwelle von 100.000 Transplantationen (Herz und Lunge) überschritten. Er wurde publiziert im Journal of Heart and Lung Transplantation (1). Aus dieser Arbeit sind alle nachfolgenden Abbildungen und Diagramme entnommen.

Inhalt des Berichts sind neben der Gesamtzahl der durchgeführten Transplantationen wesentliche medizinische Charakteristika der Organempfänger und Organspender, die Grunderkrankung der Empfänger, die Überlebenskurven, die Lebensqualität, die Prädiktoren für das postoperative Ergebnis und die Art der Immunsuppression.

Nachfolgend sollen die wichtigsten Daten zum Thema Herztransplantation zusammenfassend dargestellt werden, vor allem soweit sie wichtig sind für die Auswahl, Beratung und Betreuung von Patienten, die potentielle Kandidaten für eine Herztransplantation sind.

Die Zahl der Herztransplantation pro Jahr von 1982 bis 2006

Die stürmische Entwicklung (Abb. 1) und somit die eigentliche Erfolgsstory der Herztransplantation zu Beginn der 80er Jahre wurde ausgelöst durch die Einführung des Cyclosporins, das bis zum heutigen Tage die Basis der Immunsuppression darstellt und

sehr effektiv Abstoßungen verhindert. Der Rückgang seit 1995 ist nicht leicht zu erklären, aber weltweit zu sehen: Trotz zunehmender Zahl von schwer herzinsuffizienten Patienten ist sowohl die Spendebereitschaft in der Bevölkerung als auch die Organisation von Organspende und Herztransplantation limitierend.

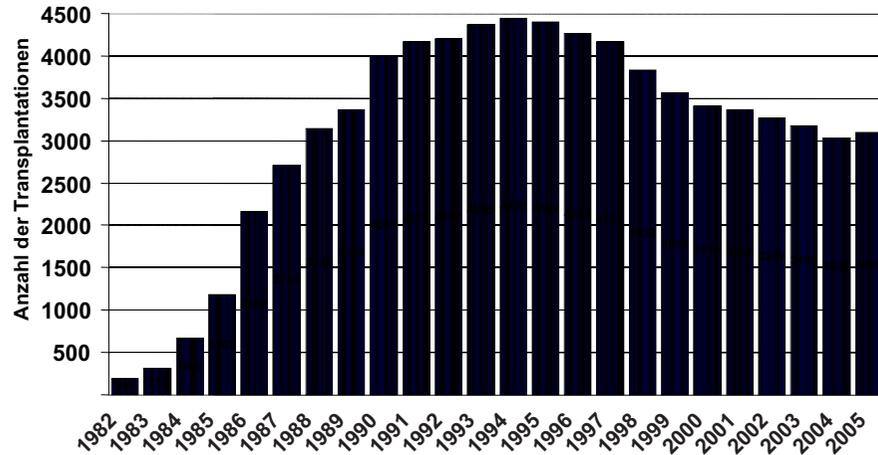


Abb. 1: Anzahl der jährlich gemeldeten Herztransplantationen (1)

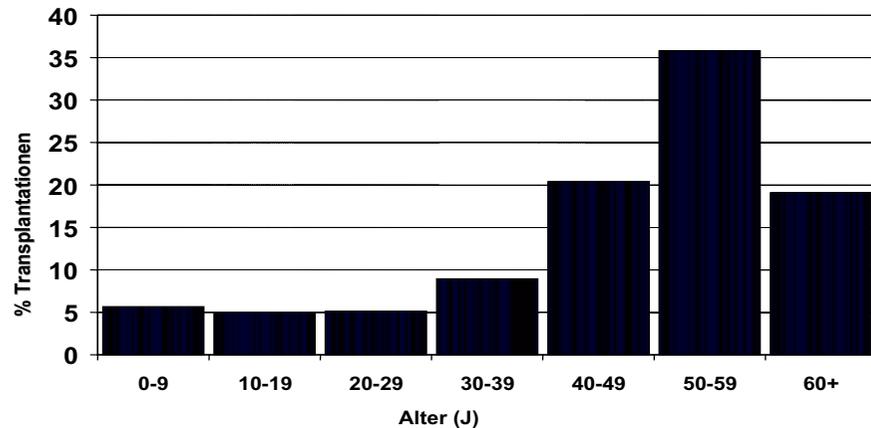


Abb. 2: Altersverteilung der Empfänger transplanteder Herzen (1)

Altersverteilung der Organempfänger

Der Altersdurchschnitt ist über die Jahre angestiegen (Abb. 2), die Zahl der über 60-jährigen ist inzwischen fast so hoch wie die Zahl der 40-49-Jährigen. Eine offizielle Altersgrenze für die Anmeldung gibt es nicht, inoffiziell ist diese bei höchstens 70 Jahren. Der älteste Patient vom Herz-Zentrum war bei der Operation 68 Jahre alt - er feiert dieses Jahr bei bester Gesundheit seinen 77. Geburtstag! Bei einer aktuellen Wartezeit von ca. 3 Jahren und vielen schwerkranken jüngeren Menschen ist es aber sicherlich auch nicht unbegründet, die Altersgrenze bei 65 Jahren anzusetzen. Definitiv ist aber die Altersgrenze von 65 Jahren für eine Meldung auf der Dringlichkeitsliste.

Grunderkrankung

Abbildung 3 zeigt, dass sich über die Jahre wenig geändert hat: Als

Grunderkrankung halten sich die koronare Herzerkrankung (CAD) und die Kardiomyopathien (ganz überwiegend dilatative) die Waage, andere Erkrankungen sind selten.

Überleben

Bei den in Abbildung 4 gezeigten Überlebenskurven handelt es sich um die kumulativen Zahlen seit 1982. Die Ergebnisse wurden aber im Laufe der Jahre immer besser, so dass zu vermuten ist, dass ein Patient, der heute transplantiert wird, wesentlich länger lebt. Dies ist zurückzuführen auf eine bessere Immunsuppression, bessere Diagnostik und Therapie der Abstoßung und möglicher Infektionen.

Einfluss des Lebensalters auf das Ergebnis der Transplantation

Das „beste Alter“ für eine Transplantation ist gemäß Abbildung 5 zwischen 45 und 50 Jahren. Ältere Patienten haben eine schlechtere Pro-

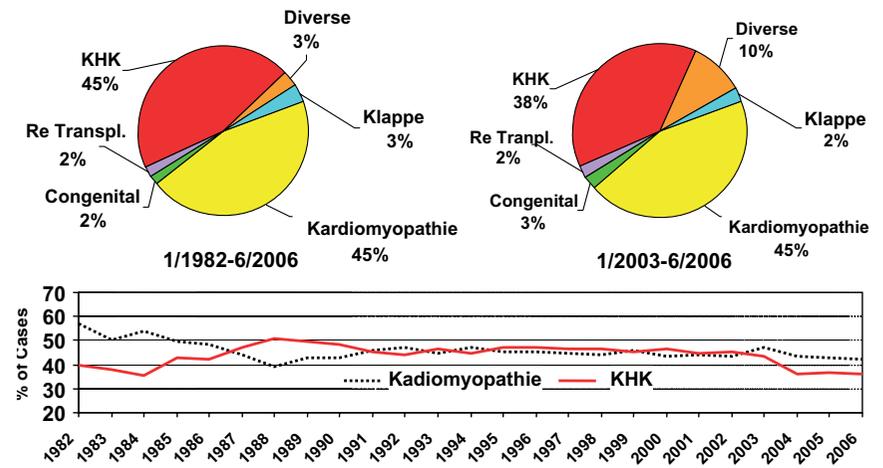


Abb. 3: Grunderkrankungen der transplanteden Erwachsenen (1)

gnose wegen zunehmender Co-Morbiditäten und wegen des Alters per se. Dass auch jüngere ein schlechteres outcome haben, überrascht auf den ersten Blick. Wahrscheinliche

Ursache ist hierfür, dass das Immunsystem aktiver und empfindlicher als bei älteren Personen ist und die Patienten somit mehr und bedeutsamere Abstoßungsreaktionen haben.

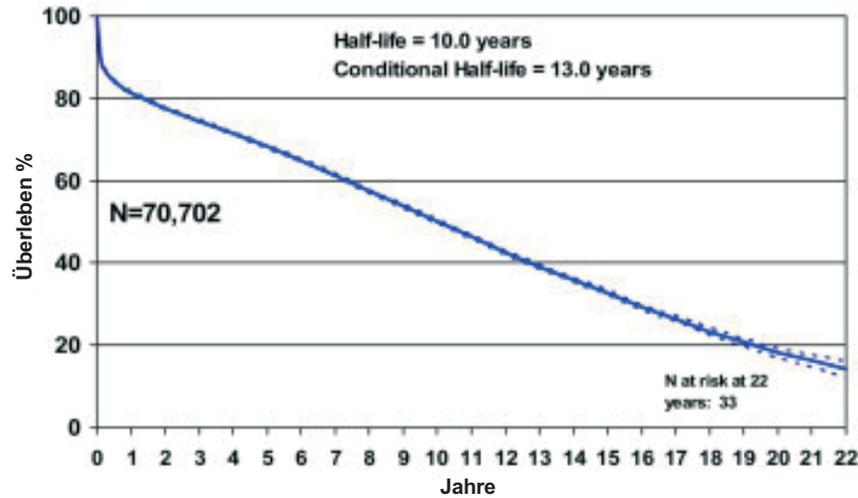


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Herztransplantation (1)

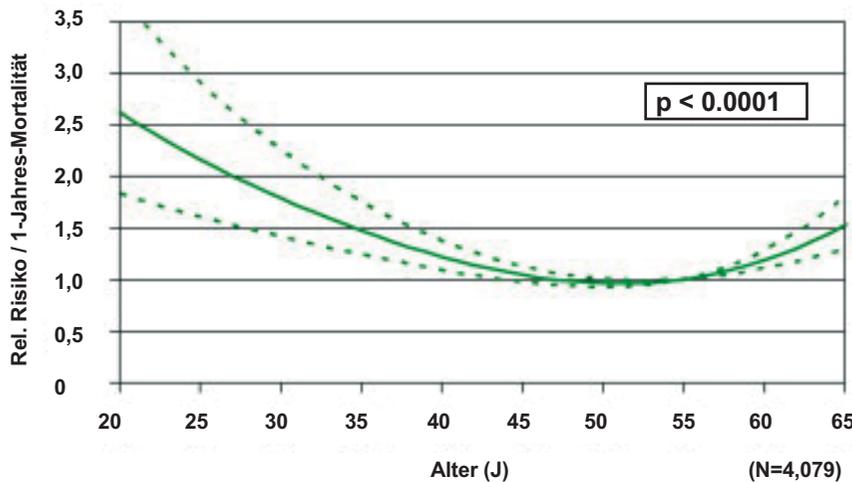


Abb. 5: Relatives Risiko, im Jahr nach der Transplantation zu versterben; 95 %-Konfidenzintervall in Abhängigkeit vom Alter des Empfängers (1)

Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf das Überleben

Abbildung 6 zeigt, dass die Mortalität mit zunehmendem Kreatinin steil ansteigt: Bei einem Kreatinin von 3,0 mg/dl ist das Mortalitätsrisiko bereits verdreifacht gegenüber einer normalen Nierenfunktion - und dies, obwohl die Nierenfunktion per se natürlich nicht lebenslimitierend ist. Wie aus vielen Studien bekannt, ist aber die Nierenfunktion ein sehr sensibler Parameter für die Dauer und Schwere der Herzerkrankung. Somit ist die Nierenfunktion ein sehr einfacher, aber außerordentlich aussagekräftiger und wahrscheinlich der wichtigste einzelne messbare Parameter. Ein pathologisches oder steigendes Kreatinin sollte Veranlassung sein, die In-

dikation für eine Herztransplantation zu prüfen.

Funktioneller Status nach Herztransplantation

Abbildung 7 zeigt eindrücklich die hervorragenden Ergebnisse der Herztransplantation: Über 90 % aller Patienten haben auch noch viele Jahre nach Herztransplantation ein exzellentes Ergebnis, d. h. sie haben kaum Einschränkungen in ihrem Alltag, können Sport machen, ihren Hobbys nachgehen oder natürlich auch wieder arbeiten. Dies ist umso bemerkenswerter, als die meisten jahrelang schwer krank waren, häufig hospitalisiert waren und oft zuletzt wegen zunehmender muskulärer Schwäche kaum noch wenige Schritte gehen konnten.

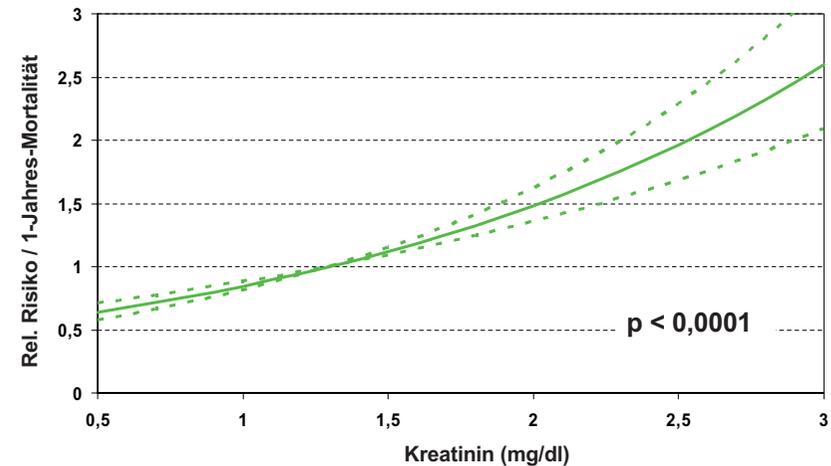


Abb. 6: Relatives Risiko, im Jahr nach der Transplantation zu versterben; 95 %-Konfidenzintervall in Abhängigkeit vom Kreatininspiegel vor der Transplantation (1)

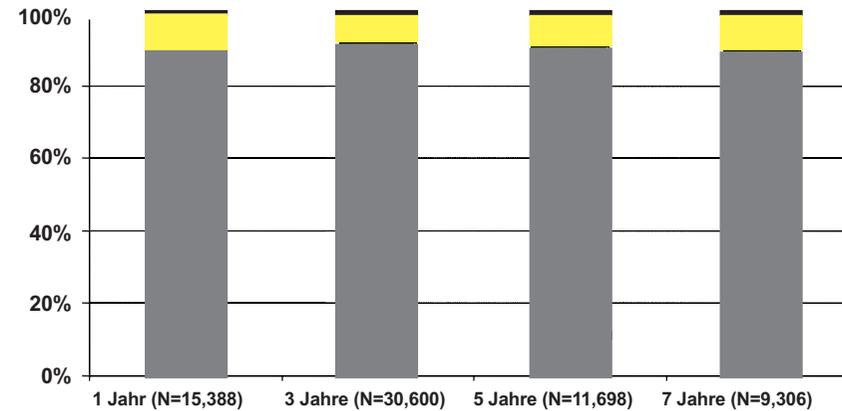


Abb. 7: Funktioneller Status der Transplantierten (grau: keine Einschränkung; hellgrau: etwas Hilfe nötig; schwarz: umfassende Hilfe nötig) (1)

Zusammenfassung

- Die Herztransplantation ist die Goldstandardtherapie für schwer herzinsuffiziente Patienten unter 65 Jahren.
- Bei zunehmender Zahl von potentiellen Kandidaten besteht ein ausgeprägter Mangel an geeigneten Spenderorganen, die Wartezeit ist mit ca. 3 Jahren sehr lang.
- Das Langzeitüberleben hat sich über die Jahre gebessert und liegt aktuell bei ca. 60 % nach 10 Jahren, das funktionelle Ergebnis ist bei den meisten Patienten exzellent.

- Außerordentlich wichtig ist die rechtzeitige Anmeldung zur Herztransplantation: Eine kardiale Dekompensation, Ansteigen von Nieren- oder Leberwerten sowie eine niedrige Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie sind Warnzeichen, die eine exakte Überprüfung veranlassen sollten.

W. Zeh

Literatur:

- (1) *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:769-781