

Bad Krozingen im Mai 2008

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

*eine gute Blutdruckeinstellung ist zentraler Bestandteil der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Diese Erkenntnis ist allgemein akzeptiert, mit Ausnahme vielleicht für die sehr alten Patienten. Hier nahm man es oft mit der Blutdruckeinstellung nicht so genau, es schien vielen sogar günstiger, beim alten Menschen höhere Blutdruckwerte - etwa im Sinne eines milden „Erfordernishochdrucks“- zuzulassen. Mit diesem Vorurteil räumt die kürzlich im New England Journal of Medicine erschienene HYVET-Studie (Hypertension in the Very Elderly Trial) definitiv auf, in dem sie eindeutig zeigt, dass auch bei sehr alten Patienten eine sorgfältige Blutdruckeinstellung das Überleben verbessert und das Schlaganfallrisiko reduziert. Lesen Sie hierzu in dieser Ausgabe das Referat von unseren Mitarbeitern aus der klinischen Pharmakologie Drs. Cap/Trenk über die Ergebnisse der HYVET-Studie (NEJM 358:1887-1898). Daneben finden Sie in diesem Heft auch Berichte über neueste Studien, die auf dem Kongress des American College of Cardiology im März vorgestellt wurden, darunter auch eine Studie mit wesentlicher Beteiligung von Bad Krozingen.*

*Einen schönen Frühsommer wünscht Ihnen*

*Ihr  
Franz-Josef Neumann*

Bitte beachten Sie die diesem Heft beigelegten Programmbeilagen und insbesondere die Pocket-Leitlinien „Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen“

<b>Frühbesprechung</b>	<b>4</b>	<i>Antihypertensive Behandlung bei sehr alten Patienten</i>
	<b>26</b>	<i>Herzschrittmacher: Stimulation an speziell ausgewählten Stimulationsorten</i>
<b>Fortbildung</b>	<b>9</b>	<i>Therapie der Varikosis</i>
	<b>32</b>	<i>Die Rolle der transösophagealen Echokardiographie vor Mitralklap penrekonstruktion</i>
<b>Kongress</b>	<b>16</b>	<b>ACC Chicago 2008</b> Von der Jahrestagung des American College of Cardiology <i>ONTARGET</i> <i>MAIN-COMPARE-Registatur</i> <i>ISAR-React-3-Studie</i> <i>BRAVE-3-Studie</i>

## Antihypertensive Behandlung bei sehr alten Patienten

### Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)

Es ist bekannt, dass die Hypertonie einen der wichtigsten Risikofaktoren für Schlaganfall, ischämische Herzkrankungen, Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. Da Patienten im Alter von über 80 Jahren bei Hypertonie-Studien bisher unterrepräsentiert waren oder von vornherein von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, war bisher nicht bekannt, ob sehr alte Patienten ebenfalls von einer antihypertensiven Therapie profitieren. In der Vergangenheit wurde ein erhöhter Blutdruck beim älteren Patienten - insbesondere ein isoliert erhöhter systolischer Blutdruck - häufig als ein eher physiologischer Anpassungsmechanismus zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Organperfusion bei altersbedingten Sklerosierungen der arteriellen Strombahn aufgefasst, was zum Konzept des sogenannten „Erfordernishochdrucks“ führte.

Eine Meta-Analyse der Subgruppen älterer Patienten in früheren klinischen Studien konnte zeigen, dass eine Blutdrucksenkung bei älteren Patienten zu einer 36 %igen Senkung des Schlaganfallrisikos führt (1). Trotz dieses Vorteils steigt die Gesamtmortalität bei den älteren Patienten allerdings um 14 % ( $p < 0,05$ ). Diese gegenläufigen Ergebnisse wurden in der Pilot-Studie zur HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) -Studie bestätigt, wo für jeden verhinderten

Schlaganfall ein Patient an einer anderen Todesursache verstarb (2). Trotz der unklaren Datenlage wurde im Jahr 2001 die HYVET-Studie begonnen. Die Ergebnisse der Studie wurden jetzt beim Kongress des American College of Cardiology in Chicago vorgestellt, und zeitgleich in der Online-Ausgabe des New England Journal of Medicine publiziert (3).

#### Studiendesign

In die multizentrische Studie wurden insgesamt 3845 männliche und weibliche Patienten im Alter von mindestens 80 (!) Jahren eingeschlossen.

Am Ende der zweimonatigen Run-in-Phase, in der eine bestehende antihypertensive Therapie abgesetzt und nur Placebo verabreicht wurde, musste der systolische Blutdruck bei den Patienten zwischen 160 und 199 mmHg und der diastolische Wert unter 110 mmHg liegen. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit systolischen Blutdruckwerten  $< 140$  mmHg im Stehen, um diese vor orthostatisch bedingtem erhöhtem Sturzrisiko zu bewahren. Der Blutdruck wurde ambulant jeweils mehrfach in der Praxis der teilnehmenden Ärzte gemessen. Patienten mit einem Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, einem Serumkreatinin  $> 1,7$  mg/dl, Demenzerkrankte sowie pflegebedürftige Patienten waren von der Teilnahme ebenfalls ausgeschlossen.

Nach der Eingangsphase wurden die Patienten in den Placebo- oder den Verumarm randomisiert, wobei die Behandlung doppel-blind erfolgte. Die Patienten der Verum-Gruppe wurden zunächst mit 1,5 mg des Diuretikums Indapamid (Retard-Formulierung) behandelt. Wenn der Zielblutdruck von 150/80 mmHg damit nicht erreicht wurde, wurden zunächst 2 mg Perindopril zusätzlich verabreicht, wobei die Dosis des ACE-Hemmers je nach erreichtem Blutdruck auf 4 mg gesteigert werden konnte. Die Dosierung der Placebo-Tabletten wurde zur Aufrechterhaltung der Verblindung entsprechend verändert.

Die Patienten wurden von der doppel-blinden Behandlung ausgeschlossen, wenn zusätzliche Antihypertensiva für mindestens 3 Monate verordnet werden mussten, oder Blutdruckwerte im Sitzen  $> 220$  mmHg systolisch oder  $> 110$  mmHg diastolisch trotz maximaler Therapie mit der Studienmedikation bei zwei Visiten im Abstand von mindestens 2 Wochen gemessen wurden.

#### Studienziele

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfällen. Transiente ischämische Attacken (TIA) wurden nicht als Schlaganfall gewertet. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Gesamtmortalität, Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Tod aus kardialer Ursache und tödlich verlaufender Schlaganfall.

#### Ergebnisse

Die Patienten waren zu Beginn der Studie zwischen 80 und 105 Jah-

re (im Mittel: 83,6 Jahre) alt und der Ausgangsblutdruck lag im Mittel bei 173,0/90,8 mmHg. Hinsichtlich der demographischen und klinischen Parameter waren die Placebo- und die Verum-Gruppe vergleichbar. Mehr als 90 % der Patienten hatten eine bekannte Hypertonie, wobei zwei Drittel der Patienten antihypertensiv behandelt wurden. Die Patienten waren für das hohe Alter relativ gesund, denn nur 11,8 % hatten kardiovaskuläre Vorerkrankungen und nur 6,9 % Diabetes.

Nach der zweiten Interimsanalyse wurde die Studie aufgrund der Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards im Juli 2007 vorzeitig gestoppt, da sich eine Reduktion der Schlaganfallrate und der Mortalität zeigte. Zu diesem Zeitpunkt betrug das Follow-up im Median 1,8 Jahre (Bereich 0 - 6,5 Jahre).

In Abbildung 1 ist zu sehen, dass der Blutdruck im Verlauf sowohl in der Verum-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe abnimmt. Nach zwei Jahren Beobachtungszeit beträgt die Differenz zwischen den Behandlungsarmen 15,0/6,1 mmHg. Zu diesem Zeitpunkt erreichten 19,1 % der Placebo-Gruppe und 48,0 % der Verum-Gruppe den angestrebten Zielblutdruck von 150/80 mmHg. In der Verum-Gruppe wurden zu diesem Zeitpunkt 25,8 % der Patienten mit dem Diuretikum Indapamid alleine, 23,9 % mit 1,5 mg Indapamid und 2 mg Perindopril und 49,5 % mit 1,5 mg Indapamid und 4 mg Perindopril täglich behandelt.

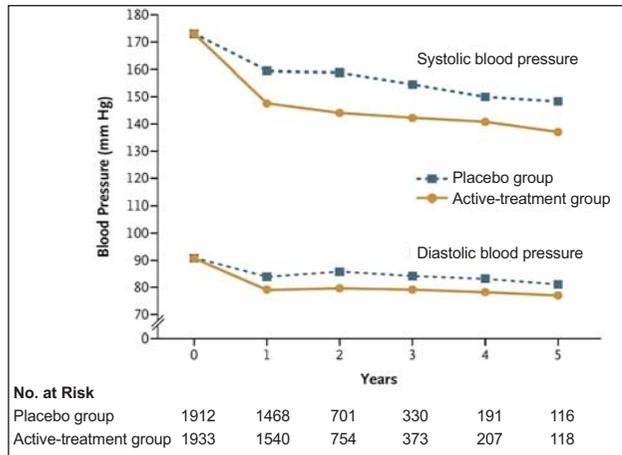


Abb.1: Verlauf der Blutdruckwerte bei Patienten der HYVET-Studie

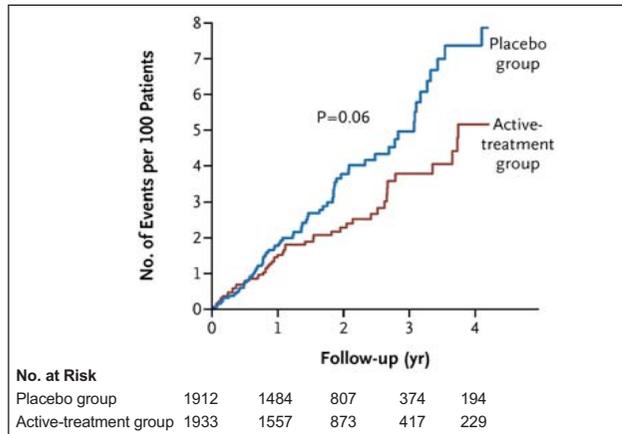


Abb.2: Primärer Endpunkt tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall

Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den primären Endpunkt tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle. In der Verum-Gruppe traten 51 Ereignisse im Vergleich zu 69 Ereignissen in der Placebo-Gruppe auf ( $p = 0,06$  nach Intention-to-Treat [ITT]-Analyse). Das entspricht einer 30 %igen Reduktion der Schlaganfallrate in der Behandlungsgruppe.

schwer zu erkennen, dass die mit Indapamid ± Perindopril behandelten Patienten hinsichtlich aller untersuchten Endpunkte profitieren, wobei sich der Behandlungsvorteil in der ITT-Analyse nicht für alle Parameter statistisch absichern lässt. Das wird bei der Auswertung der Ergebnisse durch die Per-Protokoll-Analyse erreicht (Tab. 1).

In Abbildung 3 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität (Reduktion um 21 %;  $p = 0,02$ ) und in Abbildung 4 für Herzinsuffizienz (Reduktion um 64 %;  $p < 0,001$ ) dargestellt. Für die Diagnose einer Herzinsuffizienz musste eines von 4 Symptomen (paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Ruhedyspnoe, Orthopnoe oder Symptomatik entsprechend NYHA Klasse III) und zusätzlich 2 bzw. 3 von 7 klinischen Befunden vorliegen.

Abbildung 5 zeigt die Hazard ratios und die Konfidenzintervalle für den primären und einige sekundäre Endpunkte entsprechend der Intention-to-Treat-Analyse. Es ist un-

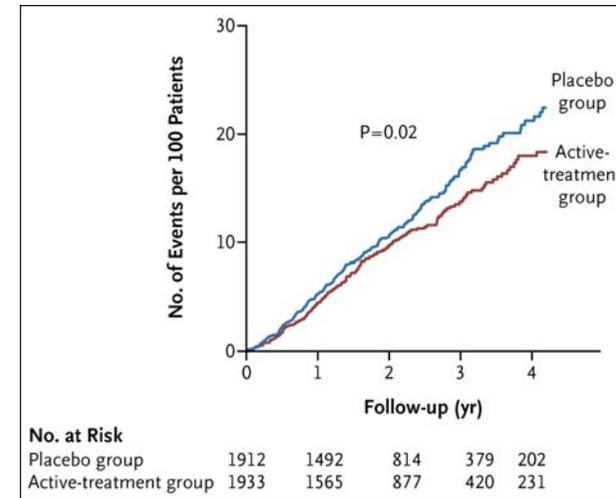


Abb.3: Sekundärer Endpunkt Gesamtmortalität

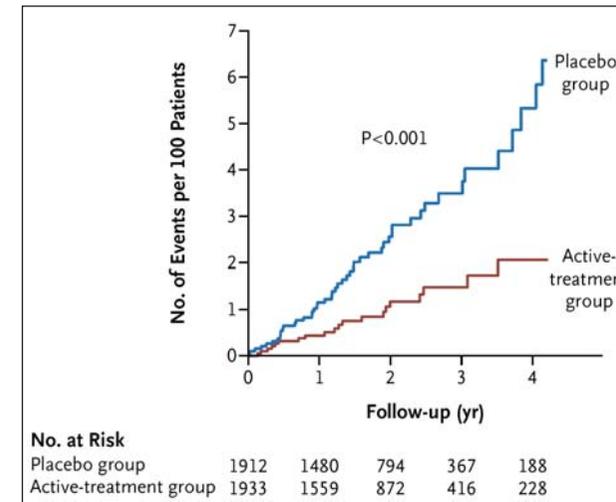


Abb.4: Sekundärer Endpunkt Herzinsuffizienz

In der Verum-Gruppe traten 358 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) auf, und damit weniger Ereignisse (448) als in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Leider finden wir hierzu keine näheren Angaben in der

Studie nicht ganz unerwartet ist, wird erstmals eine bedeutende Senkung der Gesamtmortalität bei sehr alten Patienten nachgewiesen. Bemerkenswert ist ebenso die starke Reduktion des Risikos einer Herzinsuffizienz in

Publikation. Die Autoren geben nur an, dass fünf (2 in der Verum-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe) der ca. 800 SAE von den Prüfarzten auf die Studienmedikation als mögliche Ursache zurückgeführt wurden.

### Diskussion

Die Ergebnisse der HYVET-Studie zeigen deutlich, dass eine antihypertensive Therapie in einem Patientenkollektiv von sehr alten Patienten das Risiko für nicht-tödliche und tödliche Schlaganfälle und die Gesamtmortalität signifikant senken kann. Um einen Schlaganfall zu verhindern, müssen 94 Patienten für 2 Jahre behandelt werden, und die Behandlung von 40 Patienten verhindert einen Todesfall.

Während die Senkung des Risikos für tödlichen Schlaganfall in der HYVET-

Tab.1: Per-Protokoll-Analyse

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	P
Alle Schlaganfälle	0.66	0.46 - 0.95	0.025
Gesamt mortalität	0.72	0.59 - 0.88	0.001
Tödlicher Schlaganfall	0.55	0.33 - 0.93	0.021
Kardiovaskulärer Tod	0.73	0.55 - 0.97	0.029
Herzinsuffizienz	0.28	0.17 - 0.48	<0.001
Kardiovaskuläre Ereignisse	0.63	0.51 - 0.71	<0.001

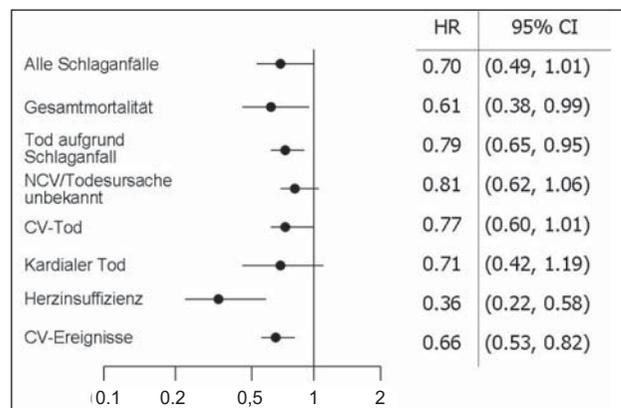


Abb. 5: Tödliche und nicht-tödliche Endpunkte in der Intention-to-Treat Population von HYVET (CV: kardiovaskulär; NCV: nicht kardiovaskulär)

dieser Studie. Vor dem Hintergrund, dass die Hypertonie einen der wichtigsten Risikofaktoren der Herzinsuffizienz darstellt, überrascht dennoch das Ausmaß des Nutzens der antihypertensiven Therapie. Zusätzlich ist der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven interessant: Da sich alle Kurven bereits nach wenigen Monaten Therapie voneinander trennen, ist von einem relativ frühzeitig einsetzenden Nutzen der Behandlung auszugehen. Dieser zeitliche Aspekt ist gerade bei den untersuchten sehr betagten Patienten wichtig.

stärkere Blutdrucksenkung die Prognose der alten Patienten noch weiter verbessern kann.

### Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser randomisierten Studie zeigen, dass auch Patienten im Lebensalter von über 80 Jahren von der Behandlung der Hypertonie profitieren. Die antihypertensive Therapie mit dem Diuretikum Indapamid (Tagesdosis 1,5 mg in einer Retard-Formulierung) gegebenenfalls ergänzt um den ACE-Hemmer Perindopril (2 - 4 mg) bewirkt bei

Von den Autoren selbst wird kritisch angemerkt, dass es sich bei den Studienteilnehmern in Anbetracht des Lebensalters um überwiegend relativ gesunde Patienten handelt. Auch konnten vom „Endpunkt-Komitee“ einzelne tödliche Ereignisse nicht mit Bestimmtheit zugeordnet werden. Es bleibt offen, ob eine noch

Patienten über 80 Jahren neben einer Reduktion von tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfällen auch eine Senkung der Gesamtmortalität. Die klinische Manifestation einer Herzinsuffizienz wird günstig und deutlich beeinflusst. Die Ergebnisse schließen damit eine bestehende Wissenslücke und werden in nationalen und internationalen Richtlinien Berücksichtigung finden. Die für den Juni ange-

kündigte Präsentation der Daten zur Demenzentwicklung wird mit Spannung erwartet.

M. Cap und D. Trenk

### Literatur:

- (1) Gueyffier et al. *INDANA Group. Lancet* 1999; 353:793-796.
- (2) Bulpitt CJ et al. *J Hypertens* 2003; 21:2409-2417.
- (3) Beckett NS et al. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898.

## Therapie der Varikosis

Vortrag gehalten auf der 131. Fortbildungsveranstaltung des Herz-Zentrums „Von der Varikose zur Thrombose“, 23. Februar 2008, Kurhaus Bad Krozingen

von T. Schwarz

### Epidemiologie der venösen Insuffizienz

Zu Beginn des Vortrages wurde darauf hingewiesen, dass Venenerkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen in der deutschen Bevölkerung zählen. Nach der Tübinger Venenstudie liegt bei 15 % der Bevölkerung eine ausgeprägte Varikosis vor, 13 % haben eine fortgeschrittene chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) mit Hautveränderungen. Bei 1 - 2 % der Bevölkerung ist ein florides oder abgeheiltes Ulcus nachzuweisen (1). Die 2003 publizierte Bonner Venen-

studie über 3072 Probanden zeigte bei 23 % eine venentherapeutische Maßnahme in der Vergangenheit. Bei der Beurteilung nach der CEAP-Klassifikation fiel auf, dass 9,6 % der Probanden keinerlei Venenveränderungen aufwiesen, bei 59 % bestanden isoliert Teleangiektasien oder retikuläre Varizen, bei 14,3 % Varizen ohne Hinweise auf eine CVI, bei 13,4 % ein aufgrund von CVI verursachtes prätibiales Ödem. Zeichen der langjährigen CVI wie Hautveränderungen wurde bei 2,9 %, floride oder abgeheilte Ulcera bei 0,7 % festgestellt (2).

## Diagnostik-Varikosis

Für die Anamneseerhebung sind folgende typische Beschwerden zu berücksichtigen: Schweregefühl im Bein, Schwellungsneigung, Pruritus, Wadenkrämpfe, Beinschmerzen. Zu beachten ist die Familiengeschichte, da in den meisten Fällen eine familiäre Belastung vorliegt. Als Risikofaktoren gelten Übergewicht sowie mangelhafte Bewegung des Patienten. In diesem Zusammenhang ist auch die berufliche Anamneseerhebung erforderlich. Neben der klinischen Untersuchung sind apparative Untersuchungen notwendig (quantitative Verfahren, Duplexsonographie, ggfs. Phlebographie). Entscheidend ist dabei, die Patienten im Stehen zu untersuchen, um die venösen Abstromverhältnisse optimal beurteilen zu können. Bei der Duplexsonographie, die bei jedem Patienten vor einer therapeutischen Maßnahme durchgeführt werden sollte, stellt das entscheidende Kriterium für die Varikosis der venöse Reflux dar (retrograder Flow mehr als 0,5 Sekunden) gemessen mit Valsava (proximale Venen Sensitivität 80-90 %) und/oder distaler Kompression mit Händen oder Blutdruckmanschette. Des Weiteren fallen in der Duplexsonographie bei Varikosis Venenerweiterungen auf.

## Therapeutische Möglichkeiten

Es wurde am Anfang des Vortrags darauf hingewiesen, dass die Szene in Bewegung geraten ist. Waren es vor einigen Jahren hauptsächlich konservative Maßnahmen wie Kompressionstherapie und physikalische Maßnahmen bzw. varizenchir-

urgische Eingriffe (Crossektomie, Stripping, Phlebektomie, Perforansligatur), stehen heutzutage auch endovenöse Katheterverfahren wie die endovenöse Lasertherapie oder die Radiofrequenzablation sowie die Sklerotherapie (Flüssigsklerosierung, Schaumsklerosierung) zur Verfügung. Es wurde darauf hingewiesen, dass als Therapieindikation bei Varikosis Zeichen der CVI (alle Stadien) gelten sowie z. B. auch eine abgelauene Varikophlebitis. Mit operativen Verfahren wurden jetzt über 100 Jahre Erfahrungen gesammelt. Dennoch liegen nur wenige prospektive Untersuchungen hinsichtlich Varizenrezidiven nach Varizenoperation vor. Nach einer in Basel durchgeführten Studie ereignen sich 6,5 Jahre nach Stripping-Operation bei 46 % der Patienten Rezidive (3) bzw. in einer weiteren Studie wurden bei 47 % der 377 Patienten (494 Beine) nach 5 Jahren Rezidive festgestellt (4). Fischer untersuchte retrospektiv über 34 Jahre Patienten nach Stripping-Operation und stellte bei 60 % Rezidive fest (5).

## Endovenöse Lasertherapie

Die erste Studie zur endovenösen Lasertherapie (EVLT) wurde 1999 publiziert (6). Zur Zeit sind nahezu 140 Publikationen in der medizinischen Datenbank aufgeführt, darunter 3 randomisierte, prospektive Studien mit Vergleich Operation und Laserbehandlung. Es wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der endovenösen Lasertechnik um einen Diodenlaser (gebündelte infrarote Strahlung) handelt. Das Prinzip ist eine Konversion von Licht in thermi-

sche Energie und dadurch folgend die Denaturierung von Bindegewebe und eine irreversible Endothelschädigung. Nach Pröbstle kommt es dabei zu sogenannten „steam bubbles“, die zu einer Thrombosierung des Blutflusses führen und konsekutiv zu einer zirkulären Gefäßwandschädigung und Schrumpfung des Gefäßes (7). Es stehen Laser mit verschiedener Wellenlänge zur Verfügung. Zielgröße ist bei allen die Energie pro Vene (Joule pro Zentimeter). Während die 810-980 nm Laser eine mehr „hämoglobin-spezifische“ Wellenlänge aufweisen, d. h. die thermische Energie wird hauptsächlich durch Hämoglobin absorbiert, greifen die neu entwickelten Laser mit 1470 Nanometer Wellenlänge vorwiegend aufgrund

ihrer „wasserspezifischen Wellenlänge“ am interstitiellen Wasser der Venenwand an. Dadurch ist eine hohe thermische Energie auf die Gefäßwand und ein im Sinne einer Venenokklusion noch besseres Ergebnis zu erwarten. Es wurde darauf hingewiesen, dass aus diesem Grund im Herz-Zentrum ein derartiger Laser im letzten Jahr angeschafft wurde (s. Abbildung 1). Eine Indikation für eine EVLT stellen Stammvarizen der Vena saphena magna und saphena parva dar, jedoch ist eine Laserbehandlung auch prinzipiell bei Seitenastvarikosis und Perforansvarikosis durchführbar. Vor jeder Behandlung kann die zu applizierende Energie berechnet werden. Die Laserenergie wird durch kontinuierliches Zurück-



Abb. 1: Lasergerät und Material für die EVLT

ziehen der Lasersonde nach Applikation einer Lokalanästhesie abgegeben. In 3 Studien wurde die Laserablation mit der Operation bisher verglichen (8, 9, 10). Es kann zusammengefasst werden, dass die primäre Erfolgsrate gleich ist, die Patientenzufriedenheit bei der Laserablation aber tendenziell besser. Fasst man die Studienlage aus nicht kontrollierten Studien zusammen, kann über 3000 Beine bei einem Follow-up über 1 Jahr berichtet werden. Bei einem mittleren Follow-up von 26 Monaten liegt eine Okklusionsrate von 93,3 % vor. Es muss aber dabei festgestellt werden, dass diese Daten mit dem niedriger frequenten Laser erhoben worden sind. Nach der Literatur stellen häufige Nebenwirkungen Ekchymosen dar sowie ein moderater lokaler Schmerz, der etwa eine Woche lang andauert, verbunden mit einer strangförmig verhärteten Vene. Selten sind Hämatoome, Nervenschädigungen sowie tiefe Venenthrombosen (< 1 %). Vorteile der Lasertherapie stellen die kurze Behandlungs- und Krankheitsdauer dar, die ambulante Therapie, die exakte Positionierung der Laserspitze mittels Duplexsonographie, die Verabreichung einer Lokalanästhesie sowie die Tatsache, dass die Therapie nicht abhängig ist vom Stadium der venösen Erkrankung (Abbildung 2 Duplexkontrolle 1 Woche nach Laser). Es wurde darauf hingewiesen, dass es wichtig ist, gegebenenfalls Seitenäste mittels einer Schaumsklerosierung oder Phlebektomie mit zu entfernen. Die Lasertherapie stellt bisher keine Kassenleistung dar, die Übernahme erfolgt bei privat versicherten Pati-

enten. Bei gesetzlich Versicherten erfolgt eine stationäre Aufnahme bei spezieller Begründung. Ansonsten stellt die Lasertherapie zum jetzigen Zeitpunkt für gesetzlich Versicherte bis auf wenige Ausnahmen eine individuelle Gesundheitsleistung dar (Kosten im Herz-Zentrum 1130,- € inklusive 3 Duplex-Nachkontrollen).

### Radiofrequenzobliteration

Beim weiteren endovenösen Verfahren - der Radiofrequenzobliteration (RFO) - wird Hitzeenergie in der Vene durch Hochfrequenzstrom freigesetzt. Es erfolgt ein Verschluss der Vene durch Erhitzung mit daraus folgender Endothelzerstörung mit dem Ziel eines fibrotischen Venenstrangs wie bei der Lasertherapie. Mit dieser Methode ist durch die Zulassung der „Closure Fast - Technik“ ebenfalls eine Verbesserung der Technik eingetreten. In einer kürzlich publizierten Studie konnte bei 252 Ablationen der Vena saphena magna bei 194 Patienten beim 6-Monats-Follow-up ein 99,6 %-iger Verschluss des Gefäßes ermittelt werden (11). Hinsichtlich der RFO kann festgestellt werden, dass perioperative Komplikationen niedrig sind, die Ausschaltung der Refluxstrecke ebenfalls sicher ist, die Lebensqualität hoch sowie auch eine umgehende Wiederaufnahme der Arbeit möglich ist.

### Kontraindikation und mögliche Erfolgsparameter endovenöser Therapieverfahren

Als absolute Kontraindikation wird eine akute Phlebitis im Bereich einer varikös erweiterten Vene angesehen

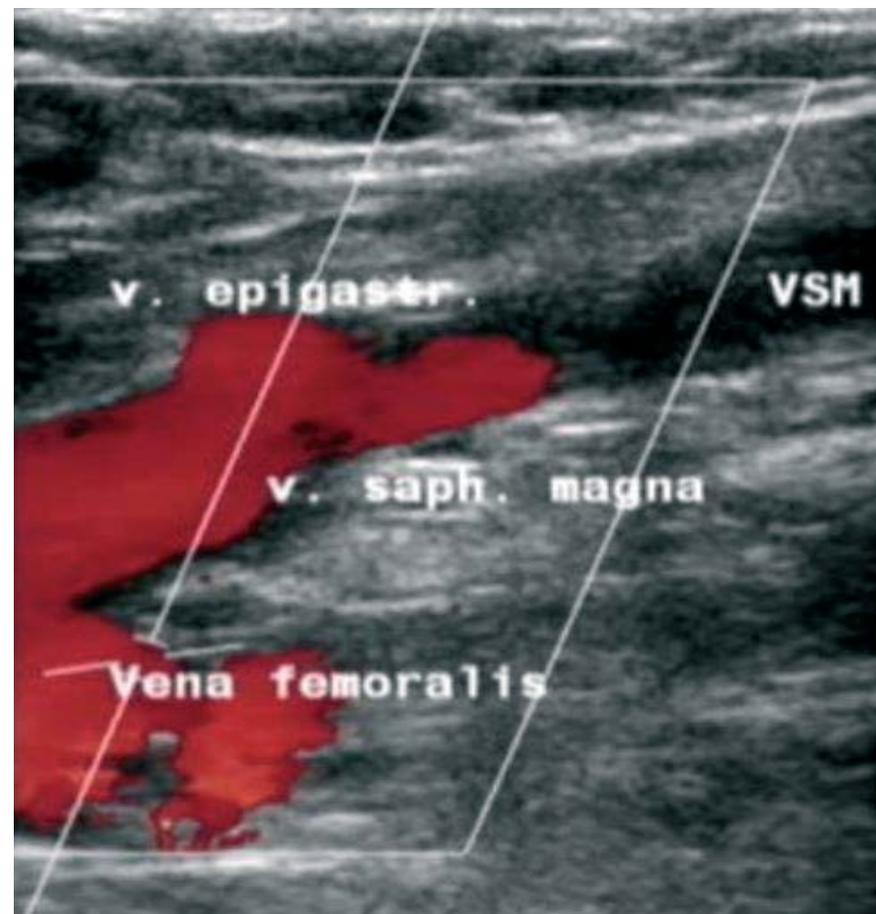


Abb. 2: Duplex - 1 Woche nach EVLT V. saphena magna (VSM)

sowie auch der Zustand nach einer Phlebitis. Als relative Kontraindikationen gelten stark geschlängelte, korkenzieherartig verlaufende Varizen, in denen die Platzierung der Kathetersysteme erschwert ist sowie aneurysmatische Venenerweiterungen bei Venendurchmessern von > 15 mm. Als mögliche Erfolgsparameter der endovenösen

Therapieverfahren werden der duplexsonographisch nachgewiesene Verschluss der Varize bzw. die Diameterreduktion angesehen. Als ganz wichtig jedoch wird die Elimination von Reflux erachtet. Weitere mögliche Erfolgsparameter stellen eine Lebensqualitätssteigerung des Patienten bzw. Verminderung von klinischen Beschwerden dar.

## Sklerotherapie

Ziel der Sklerotherapie ist nicht die alleinige Thrombosierung der Varizen sondern die Umwandlung in einen fibrösen Strang im Sinne eines funktionellen Ergebnisses wie bei der operativen Varizenentfernung. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie und einem 2008 veröffentlichten Konsensus-Statement (12,13) werden folgende Venen als Zielgefäße der Sklerotherapie aufgeführt: Stammvarizen, Ast- und Seitenastvarizen, Varizen im Rahmen der Perforansinsuffizienz, retikuläre Varizen, Besenreiser sowie Rest- und Rezidivvarizen nach Varizen ausschaltenden Maßnahmen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Studienlage im Bereich der nicht cutanen Varizen klar gezeigt hat, dass die Schaumsklerosierung der Flüssigsklerosierung eindeutig überlegen ist (14,15). Als effektivster Schaum an sich hat sich ein Verhältnis von Polidocanol zu Luft von 1:5 erwiesen im Hinblick auf Viskosität, Haltbarkeit und Verdrängungspotential. Durch die Schaumsklerosierung wird ein Vasospasmus erzeugt und es entsteht ein totaler Endothelverlust. Histologisch ist eine Granulozyteneinwanderung nachweisbar sowie eine Medianekrose. Des Weiteren entsteht eine Thrombusbildung im Gefäß. Die Schaumsklerosierung wird heutzutage in der Doppelspritzensystem (DSS)-Technik durchgeführt. Die Therapie erfolgt duplexkontrolliert, der Abstand zur Crosse im Bereich der Vena saphena magna sollte 8 - 10 cm betragen. Die Schaumsklerosierung

der Vena saphena parva ist in Bauchlage des Patienten bei hochgelagertem Bein durchzuführen. Sollte eine Perforansvarikosis mit Schaumsklerosierung behandelt werden ist die Perforansvene nicht direkt zu punktieren. Die Studienlage zeigt eine etwa 1-Jahres-Okklusionsrate von nahezu 80 % im Bereich der schaumsklerosierten Venen(16). Inzwischen ist auch eine Studie publiziert worden, in der die Schaumsklerosierung mit der operativen Sanierung verglichen wurde. In die prospektiv, randomisierte Studie sind je 30 Patienten pro Gruppe eingeschlossen worden. Die initiale Verschlussrate war nicht signifikant verschieden, mit Schaum wurden weniger Schmerzen sowie eine kürzere Ausfallszeit im Alltag und Beruf als bei operativen Verfahren festgestellt. (17) Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Verschlussrate bei der Schaumsklerosierung abhängig ist von der Konzentration des Schaumes, von dem Durchmesser der Varize, vom Schaumvolumen und der Lokalisation der Varize. Gerade die Kombination eines endovenösen Verfahrens wie die EVLT mit der Schaumsklerosierung stellt für viele Patienten eine optimale Behandlungsoption dar.

### Ausblick

Am Ende des Vortrages wurde darauf hingewiesen, dass in vielen Fällen eine individuelle Entscheidung zu erfolgen hat, welche Therapie bei welchem Patienten durchgeführt wird. Varizenoperationen werden dabei weiterhin zum festen Bestandteil der Therapie von Varizen gehören. Zum

Beispiel ist bei korkenzieherartig verschlossenen Stamm- oder Seitenastvarizen mit deutlich erweitertem Venendurchmesser die Varizenoperation die Methode der Wahl.

Die Entscheidung welche Therapie stattfinden wird, erfolgt in Abhängigkeit von der anatomischen Situation bzw. Morphologie der Varize, vom Wunsch des Patienten sowie auch von den Kosten.

### Literatur

- (1) Fischer H. München, Wien, Baltimore 1981 (Urban und Schwarzenberg)
- (2) Rabe E et al. *Phlebologie* 2003; 32, 1ff.
- (3) Jeanneret C et al. *Ann Vasc Surg* 2003; 17:539ff
- (4) Van Rij A et al. *J Vasc Surg* 2003; 38: 935 ff

- (5) Fischer et al. *Phlebologie* 2000
- (6) Boné C. *Rev.Pathol Vasc* 1999;5:35
- (7) Pröbstle T. *JVascSurg* 2002;35:117ff.
- (8) Rasmussen et al. *J Vasc Surg* 2007; 46:308ff
- (9) De Medeiros et al. *Derm Surg* 2005; 31:1685ff
- (10) Mekako et al. *Ann Vasc Surg* 2006; 20:451ff
- (11) Pröbstle et al. *J Vasc Surg* 2008; 47:151ff.
- (12) Leitlinien Dt. Gesellschaft für Phlebologie, Rabe et al. *Phlebologie* 2003;32:101ff.
- (13) Breu F.X et al: *VASA* 2008; 37:Suppl. S71
- (14) Hamel-Desnos et al. *Derm Surg* 2003;29:1170ff
- (15) Rabe et al. *EurJVasc Endovasc Surg* 2007;35:238ff
- (16) Wright et al. *Phlebology* 2006;21:180ff
- (17) Bountouroglou et al. *EurJVascEndovasc Surg* 2006;31:93ff.

Seit Januar 2008 tägliche Venensprechstunde am  
Herz-Zentrum Bad Krozingen bei PD Dr. med. Thomas Schwarz  
Anmeldung unter 07633/402-4350  
Überweisung bei GKV-Patienten durch den Hausarzt  
Das Therapieangebot umfasst u. a. endovenöse Lasertherapie  
und Schaumsklerosierung von Varizen  
Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der  
Abteilung für Gefäßchirurgie- Varizenchirurgie

## ACC Chicago 2008

### Von der Jahrestagung des American College of Cardiology

Am diesjährigen ACC-Meeting in Chicago haben über 20 000 Kardiologen aus der ganzen Welt teilgenommen. Wie immer wurden auch dieses Jahr während des Meetings einige neue, hoch interessante Studien vorgestellt. Eine dieser Studien war mit besonders großer Spannung erwartet worden:

#### ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)

Es ist eine Mega-Studie mit über 25.600 Patienten, die an der Studie teilnahmen und das breite Spektrum an kardiovaskulären Risikopatienten im klinischen Alltag widerspiegeln. Es wurden Frauen und Männer über 55 Jahre mit normalem oder gut eingestellten Blutdruck und einem hohen Risiko für schwere kardiovaskuläre Komplikationen aufgrund von Begleiterkrankungen (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Diabetes mellitus mit Endorganschäden) in die Studie eingeschlossen. Studienpatienten erhielten bereits eine Basismedikation mit Statinen, Antikoagulanzen, Betablockern und anderen Blutdrucksenkern. Über einen Behandlungszeitraum von bis 6 Jahren wurden die Patienten entweder mit 80 mg Telmisartan oder 10 mg Ramipril oder 80 mg Telmisartan und 10 mg Ramipril täglich behandelt.

Die Studie verfügt über eine äußerst robuste Datenbasis, die Medizinern

Antworten auf Fragen zur Verfügung stellt, für die es bisher keine wissenschaftlichen Beweise gab. Da 99,8 % der Patienten über all die Jahre hinweg beobachtet wurden, ist ONTARGET eine der am besten durchgeführten Studien überhaupt.

Das Ziel dieser Studie war es zu zeigen bzw. zu beweisen, dass Telmisartan zumindest genauso (und eventuell besser) wirksam ist als der derzeit am besten untersuchte ACE-Hemmer Ramipril (eine so genannte „Non-inferiority-Study“). Die Ergebnisse der Landmark-Studie ONTARGET beweisen nun, dass Telmisartan, ein moderner AII-Antagonist, das Risiko eines kardiovaskulären Todes, Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder einer Hospitalisation wegen kongestiver Herzinsuffizienz ebenso wirksam senkt wie der derzeitige Goldstandard Ramipril.

Die genannten kardiovaskulären Ereignisse traten bei 16,66 % der Patienten unter Telmisartan versus 16,46 % der Patienten unter Ramipril auf (siehe Abbildung). Das relative Risiko (Verhältnis der Wahrscheinlichkeit des betreffenden Ereignisses in der Telmisartan-Gruppe versus

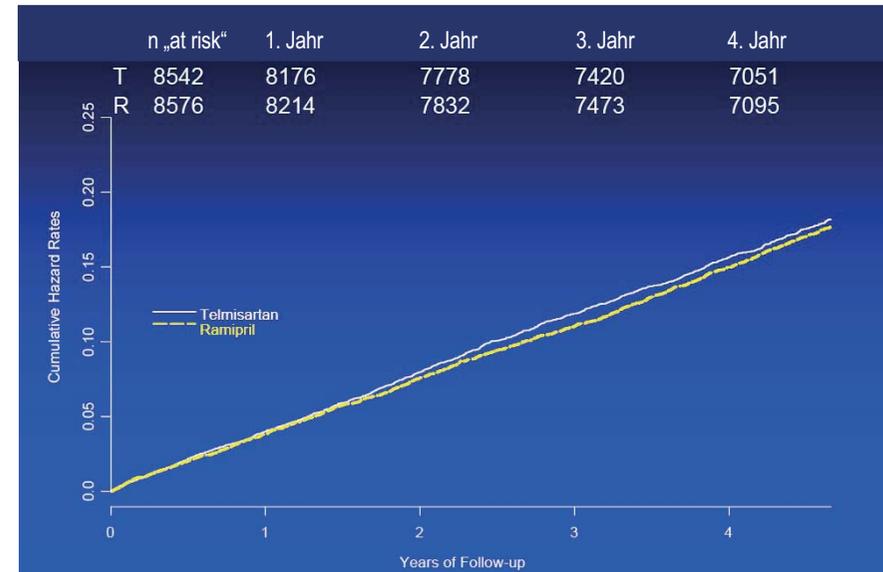


Abb. 1: Zeitraum bis zum Eintritt kardiovaskulärer Ereignisse in der ONTARGET-Studie

der Ramipril-Gruppe) betrug 1,01 (95 % - CI: 0,94 - 1,09). Telmisartan ist somit aktuell der einzige AII-Antagonist, der in dieser Hochrisikopopulation einen im Vergleich zu Ramipril vergleichbaren Schutz für kardiovaskuläre Ereignisse bietet. Bis jetzt hat nur der ACE-Hemmer Ramipril in der HOPE-Studie diese Schutzwirkungen gezeigt.

Die ONTARGET-Studie hat auch bestätigt, dass Telmisartan im Hinblick auf typische ACE-Hemmer-Nebenwirkungen signifikant besser vertragen wurde als Ramipril. Obwohl Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertrugen, aus der Studie ausgeschlossen waren, brachen 359 Patienten im Ramipril-Therapiearm ihre Behandlung wegen Husten ab, im

Telmisartan-Arm waren es 93 Patienten. 25 Patienten im Ramipril-Arm brachen die Behandlung wegen eines angioneurotischen Ödems ab, im Telmisartan-Arm waren es lediglich 10 Patienten.

Zusätzlich untersuchte die Studie auch den Effekt einer Kombinationstherapie bestehend aus Telmisartan und Ramipril, um den behandelnden Ärzten eine wichtige Frage zu beantworten: Bietet die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem AII-Antagonist, also eine zweifache Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS), einen noch besseren Schutz als eine einfache Blockade? Diesbezüglich waren die Ergebnisse klar und bestätigten, dass sich für die Gesamtpatientenpopulation kein zu-

sätzlicher Benefit erzielen lässt, wenn man Ramipril und Telmisartan miteinander kombiniert.

ONTARGET bewies, dass Telmisartan ein für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten gut verträgliches Medikament ist und Herzinfarkte, Schlaganfälle, Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz und Todesfälle ebenso wirksam verhindert wie Ramipril“. Aus Sicht der meisten Kardiologen bleibt es aber dabei, dass man die meisten Risikopatienten in erster Linie einen ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) effektiv behandeln kann, im Falle von Nebenwirkungen etc., bietet Telmisartan allerdings eine wirksame Alternative.

Während des Meetings wurden auch die bereits im Vorfeld gezeigten Daten aus der **ENHANCE-Studie** offiziell vorgestellt. Die randomisierte, doppelblinde ENHANCE-Studie untersuchte, ob die kombinierte Lipdsenkung mit Simvastatin plus Ezetimib der Simvastatin-Monotherapie bezüglich einer Hemmung der Arterioskleroseprogression überlegen ist. Über 2 Jahre lang wurden 720 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie entweder mit Simvastatin-Monotherapie (80 mg) oder mit der Kombination aus Simvastatin (80 mg) und Ezetimib (10 mg) behandelt. Primärer Studienendpunkt war die mittlere Änderung der Intima-Me-

#### MAIN-COMPARE-Registrierung

Dieses Register aus Süd-Korea verglich die klinischen Langzeitergebnisse bei Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose, welche entwe-

dia-Dicke im Ultraschall der A. carotis (nach 2-jähriger medikamentöser Therapie).

Die mittlere Zunahme der Intima-Media-Dicke (primärer Endpunkt) betrug 0,0058 mm in der Monotherapiegruppe und 0,0111 mm in der Kombinationsgruppe ( $p = 0,29$ ). Am Ende der 2-jährigen Studienzeit betrug das mittlere LDL-Cholesterin in der Monotherapiegruppe 192,7 mg/dl und in der Kombinationsgruppe 141,3 mg/dl ( $p < 0,01$ ). Auch die Triglyzeride und das CRP wurden unter der Kombinationsbehandlung stärker gesenkt als unter der Monotherapie mit Simvastatin ( $P < 0,01$  für beide Vergleiche), mit einem Unterschied zwischen den beiden Gruppen von 6,6 % (Triglyzeride) und 25,7 % (CRP). Die Nebenwirkungsprofile und die Sicherheit der beiden Behandlungen waren vergleichbar.

Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie wurden LDL-Cholesterin und CRP durch die Kombinationstherapie Ezetimib/Simvastatin zwar stärker gesenkt als durch die Simvastatin-Monotherapie; die dadurch erwartete Reduktion der Progression der Intima-Media-Dicke blieb aber aus. Somit kann diese Kombinationstherapie nicht als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie empfohlen werden.

der mit Bypass-Operation oder mittels einer Katheterintervention inklusive Stentimplantation behandelt waren. Zwischen 1/2000 und 6/2005 wurden über 2200 Patienten mit ungeschützter

Hauptstammstenose entweder operativ oder interventionell versorgt. Die Analyse der Daten ergab, dass in den ersten 3 Jahren nach der Intervention die Patienten, welche mit unbeschichteten Stents behandelt wurden, eine ca. 11 mal höhere Wahrscheinlichkeit für ein erneute Intervention im Vergleich zu Patienten, welche operativ behandelt wurden, hatten. Die Mortalitätsrate und insbesondere der kombinierte Endpunkt bestehend aus Tod, Q-Zacken-Myokardinfarkt sowie einem zerebralen Insult zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Bypass-Operation und der PCI mit unbeschichteten Stents. Dagegen wiesen die Patienten nach PCI mit medikamenten-beschichteten Stents eine 6-fach höhere Reinterventionsrate auf.

Auch hierbei konnte kein signifikanter Unterschied 3 Jahre nach Behandlung für eine oder andere Methode gefunden werden. Insbesondere bei älteren Patienten und jüngeren mit erheblichen Comorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Status nach Schlaganfall, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung etc bietet somit eine Katheterintervention mit Stentimplantation eine gute Alternative zur Bypass-Operation, welche im Moment gemäß den aktuellen Leitlinien die Methode der Wahl ist, dar.

#### Hauptstamm-Registrierung Bad Krozingen

Diese Ergebnisse bestätigen auch unsere eigenen Daten, welche ebenfalls in Chicago vorgestellt wurden. Dabei handelte es sich ebenfalls um Langzeitdaten (Follow-up

über 3 Jahre) von 140 Patienten mit distaler Hauptstammstenose, welche wegen hohen Alters und/oder bestehenden Komorbiditäten katheterinterventionell behandelt wurden. Hierbei zeigte die Analyse, dass obwohl Patienten mit höchstem Risiko (inklusive Patienten mit akutem Koronarsyndrom) behandelt wurden, 82 % der Patienten die ersten 3 Jahre überlebt hatten (in 90 % der Fälle wurden medikamentenbeschichtete Stents [DES] implantiert).

Die Analyse bekräftigte ferner die Sicherheit der medikamentenbeschichteten Stents. Die Versorgung von Bifurkationsstenosen mit nur einem Stent und mit der abschließenden Dilatation des Seitenastes in „kissing balloon“-Technik (je nach Konstellation entweder proximalen Ramus circumflexus oder proximale Ramus interventricularis anterior) ist in den ersten 3 Jahren post-PCI mit einer sehr niedrigen Reinterventionsrate von ca. 10 % assoziiert. Im Falle, dass zwei Stents implantiert werden müssen, stellt das modifizierte T-Stenting in unserem Zentrum die bevorzugte Technik dar. Hierbei lag die Reinterventionsrate bei ca. 30 % in 3 Jahren, allerdings zeigte die Analyse der Quantitativen Koronarangiographie (QCA), dass sowohl die Diametersstenose als auch die Länge der Stenose signifikant unterschiedlich waren zwischen Einfach „ und „Double“-Stenting (zu Ungunsten der Patienten, welche mit 2 Stents versorgt werden mussten).

Insgesamt war das Resümee, dass zum jetzigen Zeitpunkt die Bypass-

Operation zwar die Methode der Wahl ist und die Ergebnisse von laufenden randomisierten Studien (Bypass versus PCI) abgewartet werden müssen. Allerdings bei älteren und / oder polymorbiden Patienten kann aus heutiger Sicht die PCI favori-

### ISAR-REACT-3-Studie

Im Rahmen des ACC wurden die Ergebnisse von ISAR-REACT-3 (Bivalirudin Versus Unfractionated Heparin in Biomarker-Negative Patients with Stable and Unstable Angina Undergoing PCI) vom Studienleiter Adnan Kastrati (Deutsches Herzzentrum München) vorgestellt. Unsererseits war das Interesse an den Resultaten besonders groß, da das Herz-Zentrum Bad Krozingen wesentlich zu dieser Studie beigetragen hat.

### Hintergrund

Die anti-thrombotische Therapie zur Prävention ischämischer Ereignisse im Rahmen einer PCI wurde in den vergangenen Jahren stetig verbessert. Besonders effizient erwies sich die Kombinationstherapie mit ASS, Clopidogrel und Heparin (CLARITY TIMI 38). Bei der präinterventionellen oralen Clopidogrel Bolusgabe verwendet man heute 600 mg. Wird diese Dosis mindestens 2 Stunden vor Interventionsbeginn verabreicht, ist ein Maximum in der plättchenhemmende Wirkung zum Zeitpunkt der Intervention erreicht.

Eine therapeutische Alternative zu unfraktioniertem Heparin bietet der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin, der zudem ein gut steuerbares Gerinnungsmanagement erlaubt.

siert werden. Wegen der Komplexität solcher Interventionen wurde es generell empfohlen, solche technisch aufwendige Interventionen nur in entsprechend erfahrenen Zentren durchzuführen.

M. Ferenc

In mehreren Studien (REPLACE II, ACUITY, HORIZONS) konnte gezeigt werden, dass mit Bivalirudin, bei gleicher antithrombotischer Wirksamkeit, weniger Blutungskomplikationen auftreten.

### Studienziel

Das primäre Ziel von ISAR-REACT-3 war es zu prüfen, ob bei der PCI von biomarker-negativen Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris die Gabe von Bivalirudin der Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) überlegen ist.

### Studiendesign

Die Studie wurde doppelblind randomisiert durchgeführt. Nach 600 mg Clopidogrel oral mindestens 2 Stunden vor der Intervention in Kombination mit ASS  $\geq 325$  mg oral oder intravenös verabreicht, wurden die Patienten in einen Bivalirudin-arm (Bivalirudin Bolus 0,75 mg/kg KG i. v. - Infusion 1,75 mg/kg/h) und einen Heparin-Arm (UFH-Bolus 140 U/kg) randomisiert. Clopidogrel wurde postinterventionell mit 75-150 mg pro Tag bis zur Entlassung fortgeführt, gefolgt von einer 6-monatigen Gabe von 75 pro Tag, begleitet von einer ASS-Dauermedikation von 80-325 mg pro Tag.

Beim primären kombinierten 4-fach Endpunkt nach 30 Tagen wurden die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisation des Zielgefäßes sowie schwerwiegende Blutungen erfasst.

Der sekundäre 3-fach-Endpunkt nach 30 Tagen setzte sich zusammen aus Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Revaskularisation des Zielgefäßes.

Eingeschlossen wurden in die Studie 4570 Patienten, 2289 wurden mit Bivalirudin und 2281 Patienten mit UFH behandelt. Ausgeschlossen waren Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit positiven Biomarkern oder ST-Hebungen im EKG, Patienten im kardiogenen Schock, mit Blutungsdiathese und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin > 3 mg/dl).

Die Patienten waren zu 76 % männlich, das mittlere Alter betrug 67 Jahre; 27 % des Patientenkollektivs waren Diabetiker, 90 % hatten eine arterielle Hypertonie, und 80 % eine Hypercholesterinämie. Eine koronare Mehrgefäßerkrankung lag bei 80 % der Patienten vor. Der Ramus interventricularis anterior war bei 40 % der Patienten das primäre Interventionsziel, bei 23 % war es der Ramus circumflexus und bei 30 % der Patienten die Arteria coronaria dextra.

Bei dem überwiegendem Teil der Patienten, nämlich bei über 80 %, wurden Drug-eluting Stents implantiert, während nur bei 7 % ein Bare-Metal-Stent zur Anwendung kam; 11 % der Patienten erhielten lediglich eine Ballondilatation.

### Ergebnisse

Dreißig Tage nach PCI konnte in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden (kumulative Inzidenz im Heparin-Arm 8,7 %, im Bivalirudin-Arm 8,3 %; RR = 0,94 [95 % CI, 0,77 -1,15], p = 0,57).

Der sekundäre Endpunkt trat bei den Patienten der Bivalirudin-Gruppe mit 5,9 % versus 5,0 % in der Heparin-Gruppe im Trend etwas häufiger auf, wobei der Unterschied aber nicht signifikant war (RR = 1,16 [95 % CI, 0,91 - 1,49], p = 0,23) (Tabelle 1).

Tab. 1: Ergebnisse

End point	Bivalirudin (%)	UFH (%)	p
Primary	8,3	8,7	0,57
Secondary	5,9	5,0	0,23
Major bleeding	3,1	4,6	0,008

Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten war Bivalirudin der Heparin-Therapie nur aufgrund geringerer Blutungsraten überlegen. Kein Unterschied ließ sich in der Häufigkeit moderater oder schwerer Thrombozytopenien erkennen. Auch die vorgestellten Subgruppen-Analysen zeigten vergleichbare Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungen (Abbildungen 1 und 2).

### Fazit

In der Schlussbetrachtung betonte Kastrati, dass sich bei Biomarker-negativen Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris, bei denen eine PCI mindestens 2 Stunden nach Einnahme von 600 mg Clopidogrel

durchgeführt wird, kein „net clinical benefit“ aus der Behandlung mit Bivalirudin im Vergleich zu UFH nachweisen lässt, aber Blutungskomplikationen signifikant reduziert werden.

**Kommentar**

Auch im Herz-Zentrum Bad Krozingen sind wir der Meinung, dass bei Herzmarker-negativen Patienten das bisher verwendete un-

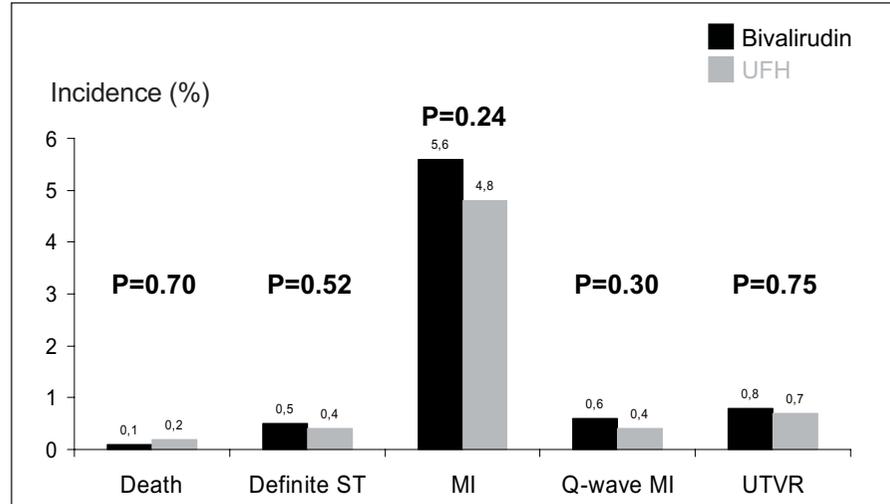


Abb. 1: Ischämische Ereignisse

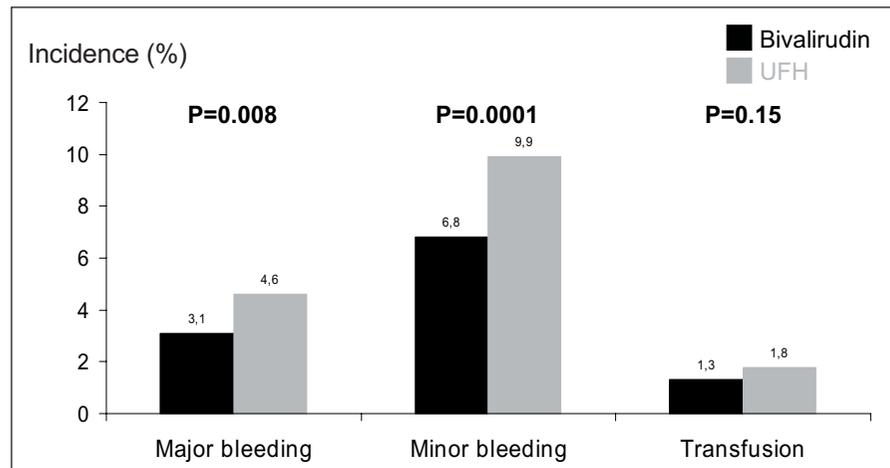


Abb. 2: Blutungsereignisse

fraktionierte Heparin nicht durch Bivalirudin ersetzt werden muss. In allen bisherigen Interventionsstudien mit Bivalirudin ist kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit postinterventioneller Ereignisse erkennbar. Das bessere Abschneiden von Bivalirudin in Bezug auf Blutungskomplikationen ist mit erheblichen Mehrkosten verbunden. In ISAR REACT-3 wurde Heparin in einer Dosierung

von 140 U/kg/KG eingesetzt. Diese relativ hohe Dosierung kann möglicherweise die höhere Blutungsrate im Heparinarm erklären. Die Dosierung entspricht allerdings den aus früheren Studien abgeleiteten Standards. Ob mit dem heute allgemein üblichen Bolus von 600 mg Clopidogrel auch eine geringere Heparindosis klinisch ausreichend sicher ist, ist bisher noch nicht untersucht.

**BRAVE-3-Studie**

Die BRAVE-3-Ergebnisse (Abciximab in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI After Clopidogrel Pretreatment) wurden von Julinda Mehilli (Deutsches Herzzentrum München) vorgetragen.

**Hintergrund**

GP-IIb/IIIa-Inhibitoren und Heparin bilden die Standardtherapie bei der primären PCI von Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt (STEMI). In BRAVE-3 sollte der Stellenwert von Abciximab im Rahmen der interventionellen Behandlung des STEMI unter der heute üblichen optimierten Plättchenhemmung mit 600 mg Clopidogrel geprüft werden bzw. ob bei der Primär-PCI des STEMI vor dem Hintergrund der Behandlung mit 600 mg Clopidogrel die zusätzliche Gabe von Abciximab Vorteile bietet.

**Fragestellung**

Kann Abciximab zusätzlich zur präinterventionellen Bolusgabe von 600 mg Clopidogrel bei Patienten mit STEMI und primärer PCI die Infarktgröße reduzieren?

**Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten mit STEMI im Alter zwischen 18 und 80 Jahren innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Ausgeschlossen wurden Patienten im kardiogenen Schock oder nach kardiopulmonaler Reanimation sowie Patienten mit Blutungsdiathesen.

Primärer Endpunkt war die definitive Infarktgröße in % der linksventrikulären Muskelmasse. Diese wurde 5-7 Tage nach Randomisierung mittels SPECT (Single Photon Emission CT) bestimmt. Der sekundäre kombinierte Endpunkt bestand aus Tod, Myokardinfarkt, dringlicher Zielgefäßrevaskularisation, Schlaganfall, kleinen oder großen Blutungen (TIMI-Kriterien) und Thrombozytopenie.

**Studiendesign**

Die Studie wurde multizentrisch, doppelblind randomisiert durchgeführt. Alle Patienten erhielten 600 mg Clopidogrel oral, ASS 500 oral oder i.v. und 5000 IU unfraktioniertes Heparin. Danach wurde randomisiert, wobei 401 Patienten mit Abciximab (Bolus 0,25 mg/kg KG und Infusion

0,125 mg/kg/Min über 12 Stunden) und 399 Patienten mit Placebo behandelt wurden (zusätzlicher Bolus von UFH 70 IU/kg sowie Placebo als Infusion über 12 Stunden).

Postinterventionell wurde ASS 200 mg/Tag auf Dauer verabreicht, Clopidogrel 2 x 75 mg/Tag über 3 Tage, gefolgt von einer täglichen 75 mg-Dosis über mindestens 4 Wochen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 62 Jahren, der Frauenanteil betrug 24 bzw. 27 %, und 10 % der Patienten hatten bereits einen Infarkt in der Anamnese. Ansonsten waren die koronaren Risikofaktoren in beiden Gruppen gleich verteilt, mit einem Anteil von Diabetikern knapp unter 20 %.

Im Mittel vergingen 210 Minuten vom Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme und weitere 78 Minuten bis zum Beginn der Intervention. Das Intervall von der Einnahme von Clopidogrel zur Intervention lag im Mittel bei 75 Minuten.

Präinterventionell wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit 48 % in beiden Gruppen bestimmt, 65 % der Patienten zeigten eine koronare Mehrgefäßerkrankung.

Häufigstes Interventionsziel war der Ramus interventrikularis anterior mit 45 %, gefolgt von der Arteria coronaria dextra mit 39 % und dem Ramus circumflexus mit 16 %. Vor der Intervention war das Infarkt-Gefäß bereits bei 20 % der Patienten offen (TIMI-III-Fluss), und 16 % hatten einen TIMI-II-Fluss, so dass insgesamt 36 % ein offenes Infarktgefäß aufwiesen. Ein kompletter Verschluss des Infarktgefäßes (TIMI-0-Fluss) lag bei 56 % der

Patienten vor. 70 % der Patienten hatten keine Kollateralen zum Infarktgefäß. Nach PCI zeigte sich bei 92 % der Patienten ein offenes Infarktgefäß mit einem TIMI-III-Fluss.

Drug-Eluting Stents (DES) kamen bei 44 % der Patienten zum Einsatz, bei 48/50 % wurden Bare-Metal-Stents implantiert. Eine nur sehr geringe Anzahl von Patienten wurden ballondilatiert oder auch nur medikamentös konservativ behandelt.

**Ergebnisse**

Hinsichtlich des primären Endpunktes zeigte sich nach 30 Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen, d. h. dass die zusätzliche Behandlung mit Abciximab zu keiner weiteren Reduktion der Infarktgröße (15,7 % Abciximab, 16,6 % Placebo; p = 0,47) führt (Abbildung 1). Bezüglich des Endpunktes Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und dringlicher Zielgefäßrevascularisation war ebenfalls kein signifikanter Unterschied aufgetreten (Inzidenz 5,0 % versus 3,8 %; p = 0,39).

In der mit dem GP IIb/IIIa-Inhibitor behandelten Gruppe traten im Trend häufiger kleine Blutungen auf (3,7 versus 1,8 %; p = 0,09). Thrombozytopenien (Thrombozyten < 20.000/ µl) traten nur bei den mit Abciximab behandelten Patienten auf.

**Fazit**

Bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt, die mit primärer PCI behandelt wurden, konnte nach präinterventioneller Gabe von 600 mg Clopidogrel durch eine zusätzli-

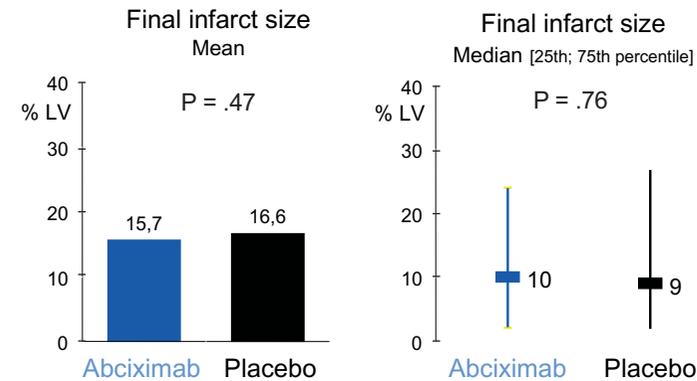


Abb. 1: Primärer Endpunkt

che Behandlung mit Abciximab keiner Reduktion der Infarktgröße erreicht werden. Auch in Bezug auf die Inzidenz ischämischer Komplikationen war kein Vorteil erkennbar.

**Kommentar**

Die Studienergebnisse sind in vielerlei Hinsicht bemerkenswert, zumal die Studienleiterin Dr. Julinda Mehilli beim ACC kommentierte, dass aufgrund ihrer Ergebnisse im Deutschen Herzzentrum München beim akuten ST-Hebungs-Infarkt jetzt kein Abciximab mehr verabreicht wird.

Bei den in Deutschland kurzen Rettungszeiten zwischen erstem Arztkontakt, Aufnahme in die Klinik und Verlegung ins Herzkatheterlabor kann man allerdings davon ausgehen, dass selbst bei Clopidogrel-Verabreichung durch den Notarzt die Patienten zu Beginn der Intervention zur Infarktgefäßeröffnung häufig noch nicht die volle Clopidogrelwirkung haben. Die mit im Median 75 Minuten relative lange Zeit von der Clopidogrel-Einnahme bis zur

PCI in der BRAVE-3-Studie hat die Ausbildung der thrombozyteninhibierenden Wirkung des Thienopyridins sicher begünstigt, wenngleich die Subgruppenanalyse überraschenderweise keinen Unterschied im primären Endpunkt für Patienten unterhalb bzw. oberhalb des Medians dieses Zeitinvals zeigte. Patienten, die z. B. bei optimierten logistischen Abläufen in der Primärvorsorgung sehr schnell nach der Aufnahme ins Katheterlabor verlegt werden oder bei denen das Infarktgefäß thrombotisiert ist, stellen uns vor klinische Situationen, in denen die Anwendung von Abciximab sicherlich weiterhin begründet ist. Nur intravenös verabreichbare GPIIb/IIIa Inhibitoren gewährleisten eine sofortige ausreichende Plättcheninhibition. Neue, schneller wirksame Thrombozytenaggregationshemmer, die zurzeit in klinischer Prüfung sind, werden die Anwendung von Abciximab in Zukunft aber sicher weiter zurückdrängen.

K.-D. Werner

Literatur beim Verfasser

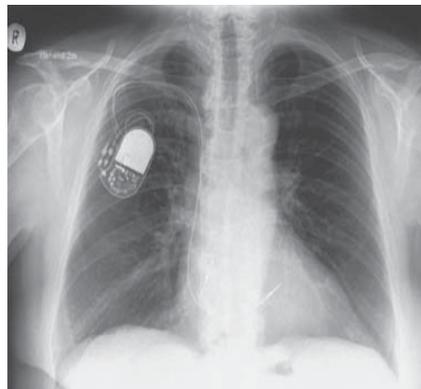
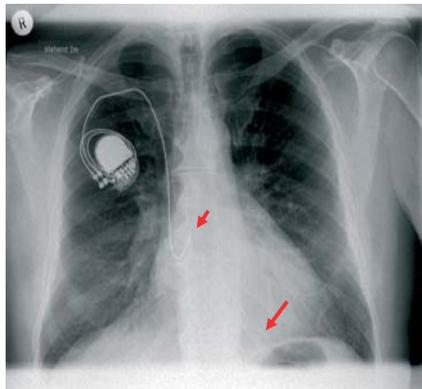
## Herzschrittmacher: Stimulation an speziell ausgewählten Stimulationsorten

Immer häufiger wählen wir alternative Stimulationsorte bei der Implantation von Herzschrittmachersystemen. „Traditionell“ hat man die Vorhofsonde im rechten Vorhof und die Ventrikelsonde im Apexbereich des rechten Ventrikels befestigt, wenn dort mit vertretbarer Stromabgabe durch den Herzschrittmacher eine sichere Reizbeantwortung zu erreichen war (Abbildung 1, links). Ursprünglich ging man davon aus, dass sich ein zu niedriges Herzzeitvolumen bei einer Bradykardie der Ventrikel allein durch eine Anhebung der Herzfrequenz normalisieren ließe; mit einem immer besseren Verständnis der kardialen Physiologie wurde aber klar, dass das Herzzeitvolumen nicht nur von der Herzfrequenz, son-

dern auch von der Kombination aus physiologischer Herzfrequenz, atrialer Förderleistung und der Aktivierungssequenz der Ventrikel abhängt. Die Herzschrittmachertechnik wurde kontinuierlich weiterentwickelt um eine immer physiologischere Stimulation zu erreichen (Abbildung 1 rechts).

Extrinsische kardiale Stimulation hat vier Ziele:

- Wiederherstellung einer stabilen Herzfrequenz
- Wiederherstellung atrioventrikulärer Synchronität
- Erzielung chronotroper Kompetenz (Frequenzanpassung)
- Erzielung normaler physiologischer Aktivierung und Zeitgebung



**Abb. 1:** Stimulation an ausgewählten Stimulationsorten **links:** Röntgenthorax p.a. mit „traditioneller Sondenlage“, **rechts:** Röntgenthorax p.a. mit „septaler Lage der Kammerelektrode“

Das erste Ziel konnte bereits mit einem einfachen Schrittmachersystem der ersten Stunde mit starrfrequenter Stimulation an einem Stimulationsort (zuerst epikardial, dann transvenös im rechten Ventrikel) erreicht werden. Zur Erreichung des zweiten Zieles wurden Zweikammerschrittmachersysteme zur Stimulation von Vorhof und Ventrikel entwickelt. Das dritte Ziel der Frequenzanpassung wurde mittlerweile mit verschiedenen Varianten der Aktivitätsmessung des Patienten relativ physiologisch erreicht; zu nennen wäre hier das sogenannte Akzelerometer, der Atemminutenvolumensensor oder beispielsweise auch der QT-Sensor. Das vierte Ziel und damit Problem der Erzielung normaler physiologischer Aktivierung und Zeitgebung konnte bis heute noch nicht zufriedenstellend gelöst werden.

Es reicht ganz offensichtlich nicht aus, eine physiologische Herzfrequenz und normale AV-Intervalle im Oberflächenelektrokardiogramm zu erzeugen.

Insbesondere brachten viele Untersuchungen von Langzeitauswirkung kardialer Stimulation Ergebnisse in Bezug auf nicht physiologische Aspekte kardialer Stimulation zutage. So kann eine Stimulation im rechten Vorhof zu einer signifikanten Aktivierungsverzögerung im linken Vorhof und somit des linken Ventrikels führen. Mit rechtsventrikulärer, apikaler Stimulation und entsprechenden Kontraktionsmustern können erhebliche Variationen der Muskelbelastung sowie rechts/links Dyskoordination und längere Depolarisati-

onszeiten auftreten (1). Durch Daten ist mittlerweile eindeutig belegt, dass apikale rechtsventrikuläre Stimulation zu ventrikulärer Dysfunktion führen kann (1, 2).

Mit modernen Schrittmachersystemen sind die ersten drei Ziele kardialer Stimulation problemlos zu erreichen; das vierte Ziel, normale physiologische Zeitgebungs- und Aktivierungsmuster zu erreichen, steht noch aus und kann wahrscheinlich nur mit einer Schrittmacherelektrodenplatzierung an einem alternativen Stimulationsort im Bereich des Reizleitungssystems erreicht werden. Die moderne Schrittmacherelektrodenteknik bietet die dafür notwendige Voraussetzung; in diesem Zusammenhang sei insbesondere die mittlerweile deutlich verbesserte Technik der aktiven Fixierung mittels Schraubelektroden erwähnt, die die Fixierung an ausgewählten Stimulationsorten erst ermöglicht hat.

Anatomisch lassen sich alternative Stimulationsorte noch gut definieren, wie in der folgenden in diesem Zusammenhang häufig gezeigten Abbildung dargestellt ist; im Herzschrittmacherlabor ist es bei der Implantation schon deutlich schwieriger bestimmte anatomische Ziele zu definieren und damit gezielt zu erreichen (Abbildung 2).

Zum Informationsgewinn stehen dem Operateur lediglich das zweidimensionale fluoroskopische Bild, das intrakardiale EKG abgeleitet durch die Elektrodenspitze sowie das Oberflächen-EKG zur Verfügung. Praktisch alle klinischen Studien in die-

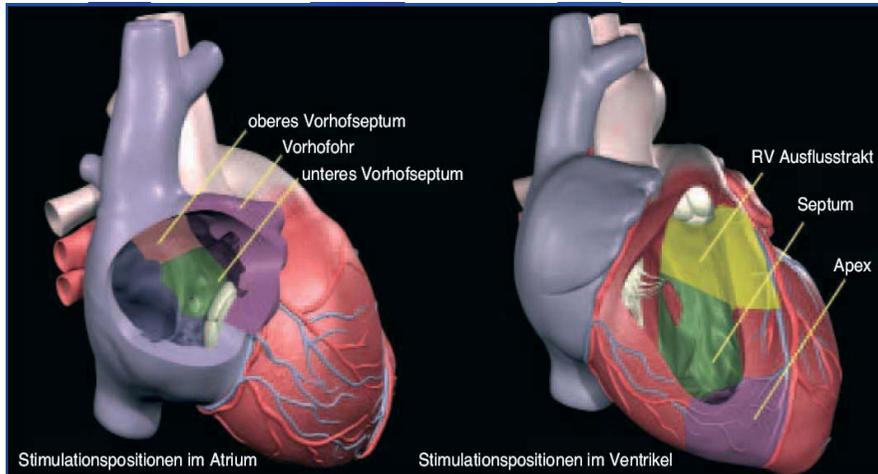


Abb. 2: Definition ausgewählter Stimulationsorte

- **Oberes rechtes Vorhofseptum**
  - ▶ Crista terminalis oder Bachmann-Bündel weist eine hohe Überleitungsgeschwindigkeit auf, P ist pos. in Abl. II u. III.
- **Unteres rechtes Vorhofseptum (Ostium des Koronarsinus)**
  - ▶ Die Dauer der atrialen Erregung ist verkürzt, P ist neg. in Abl. II, III, aVF.

Abb. 3: Alternative Stimulationsorte im Vorhof

sem Zusammenhang leiden darunter, dass die Stimulationsorte anatomisch nicht exakt definiert werden können, in der Literatur werden überwiegend alle Stimulationsorte, die nicht als apikal bezeichnet werden können beispielsweise als septal bezeichnet.

An alternativen Stimulationsorten lassen sich im Vorhof das obere rechte Vorhofseptum, anatomisch im Bereich der crista terminalis/Bachmann-Bündel, und das untere rechte Vorhofseptum, Ostium des Koronarsinus, als alternativen Stimulationsort verwenden (Abbildung 3).

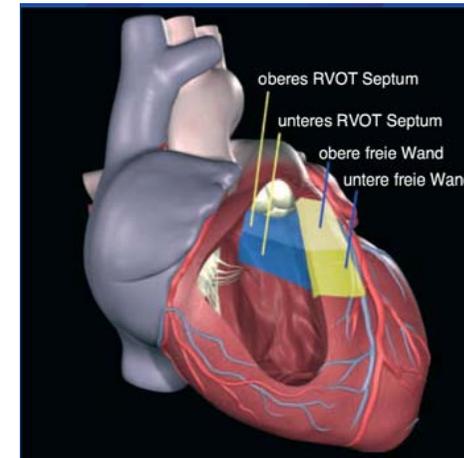
Im Ventrikel lassen sich insbesondere der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt

und die so genannte freie Wand als alternativer Stimulationsort verwenden (Abbildung 4).

Idealerweise lässt sich dann im Oberflächen-EKG ein schmaler, stimulierter QRS-Komplex erreichen; bei bipolarer Stimulation (wie in dem folgenden Beispiel) ist die „Schrittmacherstimulation“ fast nicht mehr erkennbar (Abbildung 5).

#### Die Vorteile der Stimulation an speziell ausgewählten Stimulationsorten

- Eine signifikante Menge an Daten hat bereits gezeigt, dass eine Elektrodenplazierung im Vorhofseptum die



Ausgewählte Position im RV	Ableitung I	aVF
Oberes Septum	(-)	(+)
Unteres Septum	(-)	(+/-)
Oben, freie Wand	(+)	(+)
Unten, freie Wand	(+)	(+/-)

Abb. 4: Alternative Stimulationsorte im Ventrikel

Abb. 5: EKG-Beispiele **Oben**: Typischer QRS-Komplex in den Extremitätenableitungen bei klassischer apikaler Stimulation **Unten**: Idealer QRS-Komplex bei septaler Stimulation

Häufigkeit atrialer Tachyarrhythmie-episoden reduzieren kann (1, 2).

- Die rechtsventrikuläre Stimulation im Bereich des Ausflusstraktes/Septums scheint offensichtlich einen positiven Effekt auf die Prognose bezüglich der Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu apikaler Stimulation zu haben (Tabelle 1).

Zu diesem Thema existieren in der Literatur zwar viele Arbeiten, aus vielen Gründen sind sie aber aufgrund der

kleinen Patientenzahlen signifikante Ergebnisse selten. An 102 Patienten konnten wir zeigen, dass mit septaler Stimulation im Mittel die QRS-Breite nur um 29ms, unter apikaler Stimulation aber um 71ms zunahm (3).

Auch wir werden zur definitiven Klärung dieser noch offenen Frage mit der V-Pass Studie (Ventricular Pacing Site Selection) unseren Beitrag leisten.

**Tabelle 1:** Studien mit Stimulation im Bereich des Ausflusstraktes bzw. Septums

Studie	n Patienten	Stimulationsort	QRS-Dauer RVOT vs RVA (ms)	Ergebnis	Kommentar
Raichlen et al. 1984	18	epiduraler RVOT	unbekannt	-	CO erniedrigt (2,49 l/min)
Cowell et al. 1994	15	RVS	unbekannt	+	CO verbessert (4,86 l/min vs 4,1 l/min)
Karpawich et al. 1997	22	RVS	unbekannt	±	CO unverändert, diastol. Füllung und LVEDP verbessert
Buckingham et al. 1997	11	RVOT	140 vs 140 p, n.s.	0	kein sign. Unterschied in CO (5,84 l/min vs 5,67 l/min)
Guiduci et al. 1997	89	RVOT (freie Wand)	unbekannt	+	CO 7,84 l/min vs 6,6 l/min, CI verbessert
Blanc et al. 1997	27	RVOT	unbekannt	0	Kein Unterschied bzgl. Arteriendruck oder PCP
Alboni et al. 1998	21	RVS und RVOT	unbekannt	0	Kein Unterschied bzgl. PCP, CI, RR, EF
De Cock et al. 1998	17	RVOT	unbekannt	+	Höherer CI (2,42 l/min vs. 2,04 l/min)
Buckingham et al. 1998	14	RVOT	182 vs. 176 p, n.s.	0	CO nicht signifikant unterschiedlich, mit RVOT-Pacing nicht-signifikanter Trend zu verbesserter diastol. Funktion
Buckingham et al. 1999	37	epiduraler RVOT	165 vs 165 p, n.s.	0	Kein Unterschied bzgl. CO, PCP o. art. Druck
Schwab et al. 1999	14	RVS	156 vs 166 p, n.s.	0	Keine Unterschied bzgl. CO, QRS bei Pacing vermindert, verbunden mit LVEF-Steigerung unabhängig vom Stimulationsort
Kolettis et al. 2000	20	RVOT	144 vs 150 p, n.s.	±	mit RVOT-Pacing verbesserte diastol. Funktion, keine Veränderung bei systol. Drucken
Gold et al. 2000	21	RVS	160 vs 160 p, n.s.	0	keine Veränderung von PCP, CI oder RR

Studie	Stimulationsort	QRS-Dauer RVOT vs RVA (ms)	Ergebnis	Kommentar
Victor et al. 1999	RVOT (freie Wand)	164 vs 163 p, NS	0	LVEF 42 % vs 40 % (p, n.s.) CO 4,4 vs 4,5 l/min (p, n.s.) Vo <sub>2max</sub> 16,2 vs 16,2 mL/min/kg (p, n.s.)
Mera et al. 1999	RVS	158 vs 170 p<0,001	+	LVEF 51 % vs 43 % (p<0,001) FS 31 % vs 0,31 % (p<0,001)
Tse et al. 2002	RVS (Mapping bis zur kürzesten QRS-Strecke)	134 vs 151 p<0,05	+	LVEF 56 % vs 47 % (p<0,05) PD mit Thallium 33 % vs 83 % (p<0,05)
Bourke et al. 2002	RVOT (septal)	160 vs 160 p, n.s.	0	LVEF 45 % vs 48 % (p, n.s.) Trend in Subgruppe
Stambler et al. 2003	RVS	167 vs 180 p<0,001	0	LVEF 44 % vs 42 % (p, n.s.) QOL-Score 43,8 vs 41,9 (p, n.s.) NYHA 2,1 % vs 2,1 % (p, n.s.)

RVOT = Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, RVS = rechtsventrikuläres Septum PCP = Pulmonalkapillardruck, CI = Cardiac Index, CO = Cardiac Output, EF = Ejektionsfraktion, FS = Verkürzungsfraktion, RR = Blutdruck, QOL = Lebensqualität

## Diskussion

Die Stimulation an einem speziell ausgewählten Stimulationsort in der Nähe des Reizleitungssystems kann zur Erreichung des Langzeitzieles physiologischer Aktivierungs und Zeitgebungsmuster beitragen. Sie kann dazu beitragen, Probleme zu lösen, die durch die traditionelle Stimulation verursacht werden.

Zur Umsetzung in der Praxis wird eine Lernkurve benötigt, wir konnten an 102 Fällen aber zeigen, dass sich nach einer Einarbeitungszeit die Operationsdauer und damit auch die Strahlenbelastung nicht verlängert beziehungsweise erhöht.

C. Restle, J. Stockinger

## Literatur:

- (1) Prinzen F et al. PACE 2002;25(1):484-8
- (2) Wilkoff B et al. DAVID Trial. JAMA. 2002; 288:3115-23.
- (3) Sweeney MO et al. MOST (Abstract) PACE 2002; 25 (II):690
- (4) Padeletti L et al. J Cardiovasc Electrophys 2003;1189-96
- (5) Bailin SJ et al. J Cardiovasc Electrophys 2001;12:912-7
- (6) Stockinger J. Pacemaker: Past, Present and Future. Cardiosim Nice 2006

## 32 Die Rolle der transösophagealen Echokardiographie vor Mitralklappenrekonstruktion

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ermöglicht eine Darstellung der Mitralklappe in oft optimaler Bildqualität und ist dem transthorakalen Zugang meist deutlich überlegen. Um dem Chirurgen vor einer Mitralklappenoperation so viel Information wie möglich zu liefern, ist die transösophageale Untersuchung im Herz-Zentrum Bad Krozingen Standard vor jeder Mitralklappenrekonstruktion.

### Schweregrad der Mitralinsuffizienz

Durch die gute Sicht auf die Mitralklappe lässt sich der morphologische Defekt an der Mitralklappe noch besser darstellen und ausmessen. Eine morphologische Lücke von mehr als 0,5 cm ist in aller Regel der Beweis für eine schwere Mitralinsuffizienz. Auch die PISA-Halbkugel zur Quantifizierung der Mitralinsuffizienz (siehe Herz-Zentrum Aktuell 02/2006, S. 10) lässt sich in der Regel noch besser als von transthorakal darstellen. Die gute Darstellung der Lungenvenen ermöglicht den Nachweis eines systolischen Rückflusses in die Lungenvenen. Lässt sich ein systolischer Rückfluss in allen Lungenvenen (PW-Doppler) nachweisen, ist der Beweis für eine schwere Mitralinsuffizienz erbracht.

### Morphologie und Mechanismus der Mitralinsuffizienz

Der Schlussmechanismus der Mitralklappe ist ein komplexes Zusammen-

spiel aus Mitralklappenring, den Segeln und der Geometrie des linken Ventrikels, in dem der Halteapparat der Mitralklappe verankert ist. Der Mitralklappenring muss bezüglich des Vorliegens von Kalk untersucht werden. Dieser lässt sich im TEE gut darstellen. Da aber meist ein Kurzschnitt durch Mitralklappe und -ring transösophageal nicht erreicht werden, kann die räumliche Ausdehnung des Kalks besser in der transthorakalen Untersuchung erfasst werden. Die Weite des Mitralklappenringes vermessen wir in (mindestens) zwei Ebenen (bei multiplanen Sonden z. B. in 45 und 135 Grad). Der obere Normwert für die Weite des Mitralklappenringes liegt bei ca. 35 mm.

Die Mitralsegel werden bezüglich der Größe und der Beschaffenheit beurteilt. Beim Mitralklappensyndrom sind die Segel häufig groß und redundant, bei koronarer Herzkrankheit meist normal groß und unauffällig, während bei rheumatischem Vitium oft verkürzte und verdickte Segel vorliegen. Die Beweglichkeit der Segel kann vermehrt (typisch beim Prolaps-Syndrom), normal (zum Beispiel Endokarditis) oder vermindert sein. Morphologie und Beweglichkeit der Segel bestimmen den Mechanismus der Mitralinsuffizienz.

Typische Mechanismen für eine Mitralinsuffizienz sind

- Ein Prolaps durch Chordaelongation oder Chordaabriss, bei dem ein

Segel unter das andere und die Ringebene gerät, so dass eine exzentrische Mitralinsuffizienz entsteht. Seltenere ist ein Prolaps beider Segel.

- Eine Minderbeweglichkeit der Segel durch Veränderung der Ventrikelgeometrie. Bei dilatativer Kardiomyopathie oder nach Infarkt kommt es zu einer Auswärts- und Apikalverlagerung des gesamten oder eines Teils des Halteapparates. Hierdurch entsteht ein Zug auf die Mitralsegel, sodass die Segel in der Systole in leicht geöffneter Stellung verharren („Tenting“). Je nach dem ob es sich um einen symmetrischen oder asymmetrischen Prozess handelt entstehen hierdurch exzentrische oder zentrale Insuffizienz-Jets.

- Eine systolische Vorwärtsbewegung (so genanntes „SAM-Phänomen“) meist des vorderen Segels während der Kontraktion. Hierdurch wird die Mitralklappe in der Mitte der Systole aufgrund der Verlagerung des Segels aufgerissen. Dieser Befund ist in der Regel mit einer deutlichen Septumverdickung bei hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie und einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes vergesellschaftet.

- Eine Zerstörung oder Perforation der Segel bei Endokarditis.

- Eine Verkürzung und Verbackung der Segel und Teilen des Halteapparates durch eine rheumatische Erkrankung. Hierbei ist meist gleich-

zeitig eine mehr oder weniger ausgeprägte Mitralstenose vorhanden.

- Eine Ringdilatation. Bei vielen der vorher genannten Mechanismen spielt auch eine Ringdilatation eine gewisse Rolle bei der Verursachung der Mitralinsuffizienz. Meist handelt es sich jedoch nicht um die primäre Ursache. Eine Ausnahme können eventuell Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, großen Vorhöfen und normaler ventrikulärer Funktion darstellen.

### Lokalisierung des Problems

Am vorderen (A) und hinteren Segel (P) wird zur besseren Verständigung jeweils ein laterales (1), mittleres (2) und mediales (3) Drittel unterschieden (Abbildung 1).

Im zweidimensionalen TEE erfolgt die Lokalisation der Durchtrittsstelle und des Mechanismus der Mitralinsuffizienz vor allem in zwei senkrecht

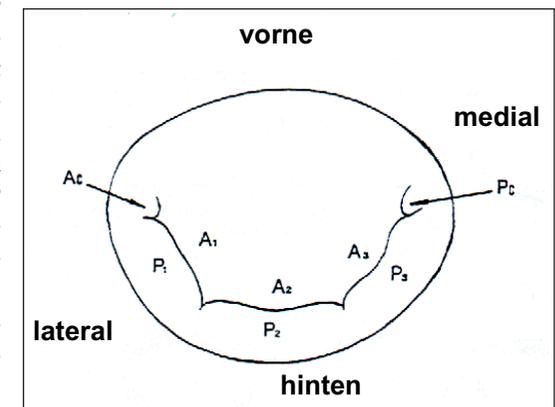
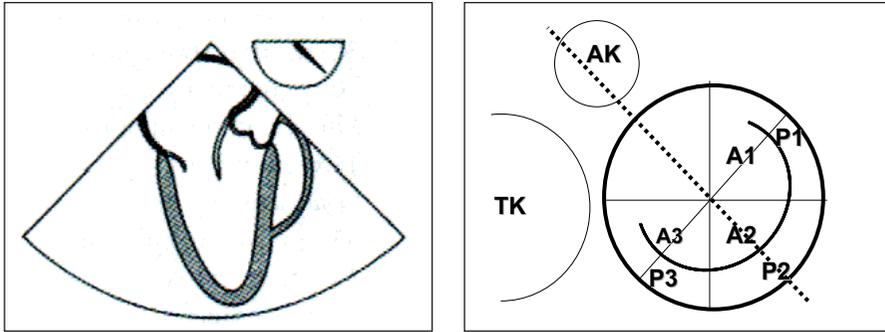
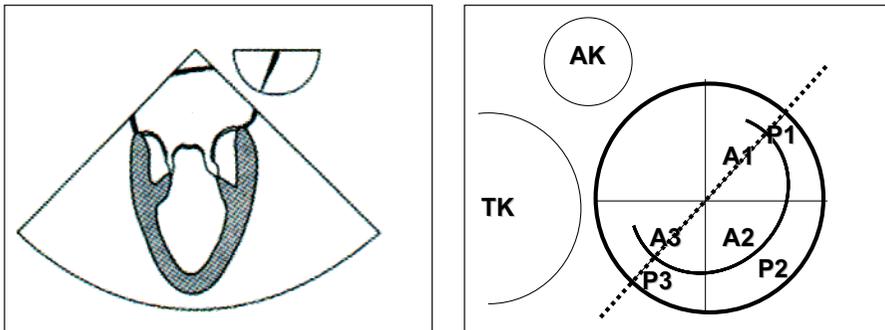


Abb.1: Bezeichnung der Segmente der beiden Mitralsegel (A anterior, P posterior, 1 lateral, 2 Mitte, 3 medial, Ac anteriore, Pc posteriore Kommissur). Dargestellt ist eine Aufsicht auf die Mitralklappe, wie sie sich dem Chirurgen - vom linken Vorhof aus gesehen - bietet.



**Abb. 2:** Sogenannter 3-Kammerblick (links) in Bezug zu einem Kurzschnitt durch die Mitralklappe (rechts). Dargestellt ist ein echokardiographischer Kurzschnitt von links parasternal; dieser ist gegenüber dem „chirurgischen Blick“ von links atrial seitenverkehrt. Der bei ca. 135° abgeleitete Schnitt entspricht einem (auf den Kopf gestellten) sog. „3-Kammerblick“ von apikal (AK Aortenklappe, TK Trikuspidalklappe).



**Abb. 3:** Sogenannter „Kommissurenblick“ (links) in Bezug zu einem Kurzschnitt durch die Mitralklappe (rechts). Dargestellt ist ein echokardiographischer Kurzschnitt von links parasternal; dieser ist gegenüber dem „chirurgischen Blick“ von links atrial seitenverkehrt. Der bei ca. 45 – 90° abgeleitete Schnitt entspricht einem (auf den Kopf gestellten) 2-Kammerblick von apikal (AK Aortenklappe, TK Trikuspidalklappe).

aufeinander stehenden Schnitten. Der erste Schnitt (Abbildung 2) entspricht dem transthorakalen parasternalen Langachschnitt bzw. dem so genannten „3-Kammerblick“ von apikal. Mit den multiplanen Sonden wird dieser Schnitt meist bei 135 Grad dargestellt. Er schneidet vorderes und hinteres Segel in der Mitte, durch Drehen des SONDENSCHAFTES können mehr mediale und mehr

laterale Anteile eingesehen werden. Ein umschriebenes Problem kann eindeutig dem vorderen oder hinteren Segel zugeordnet werden. Hierzu senkrecht (bei ca. 45 bis 90 Grad) wird eine Schnittlinie ungefähr entlang des Kommissurenspaltes gelegt (Abbildung 3). Dies entspricht dem 2-Kammerblick von apikal. Hierbei lassen sich die beiden Segel nicht gut von einander unterscheiden, ein

umschriebenes Problem kann jedoch eindeutig mehr den medialen, den mittleren oder den lateralen Anteilen der Segel zugeordnet werden. Bei der häufigen Form einer durch die linksventrikuläre Geometrie verursachten Mitralsuffizienz (z. B. bei dilatativer Kardiomyopathie) kommt es in diesem Schnitt häufig zu mehreren Jets entlang des Kommissurenspaltes bzw. zu einem in diesem Schnitt breit konfluierenden Insuffizienz-Jet.

Das neuerdings verfügbare dreidimensionale TEE hat gegenüber dem zweidimensionalen den Vorteil, dass nicht nur Längsschnitte, sondern auch eine Aufsicht auf die Mitralklappe rekonstruiert werden kann, so dass die Lokalisation eines Befundes einfach zu erkennen ist. Da das dreidimensionale TEE aber immer eine schlechtere räumliche und zeitliche Auflösung als das zweidimensionale hat, ist es nur als Ergänzung zu betrachten.

### Beurteilung der Rekonstruierbarkeit

Die Rekonstruierbarkeit bei Mitralsuffizienz hängt vor allem von der zur Verfügung stehenden Operationstechnik und der Erfahrung des Chirurgen ab. Praktisch alle Rekonstruktionsverfahren werden mit einer Ringanuloplastie, also einer Implantation eines Ringes vorhofseitig, abgeschlossen. Dies kann auch die alleinige Rekonstruktionsmaßnahme sein. Weitere Verfahren sind die Resektion eines Teils des hinteren Segels (zum Beispiel bei Prolaps-Syndrom), die Übernähung einer Kommissur (zum Beispiel bei einem kommissurnah lokalisierten Pro-

blem), der Patch-Verschluss eines Defektes (zum Beispiel bei Perforation) oder der Einzug von Neo-Chordae (beim Prolaps-Syndrom).

- Günstige Voraussetzung für eine Rekonstruktion ist beim Prolaps-Syndrom ein umschriebenes Problem, das durch Teilresektion oder Einzug von Neo-Chordae behoben werden kann. Eher ungünstig ist ein diffuser Prolaps beider Segel (sogenanntes Barlow-Syndrom). Einschränkungen ergeben sich auch durch starke Verkalkungen am Mitralklappenring, die die immer durchzuführende Ringanuloplastie unmöglich machen können.

- Die Rekonstruktion einer Mitralsuffizienz, die durch Geometrieänderungen des linken Ventrikels verursacht ist, ist eher problematisch. Meistens kann zwar eine alleinige Anuloplastie die Mitralsuffizienz deutlich vermindern oder beseitigen, die Rezidivquote ist allerdings relativ hoch, der eigentliche Mechanismus wird nicht behoben. Derzeit werden neue operative Verfahren erprobt, die eigentliche Ursache, nämlich die Änderung der Geometrie des linken Ventrikels, direkt operativ zu beeinflussen.

- Bei einer akuten Endokarditis muss häufig ein Klappenersatz erfolgen. Bei umschriebenen, abgeheilten Defekten kann aber eine Rekonstruktion (Teilresektion oder Patchverschluss) erfolgreich sein.

- Bei der rheumatischen Mitralsuffizienz sind die Segel oft so verändert, dass eine Rekonstruktion deutlich verminderte Erfolgchancen hat.

- Das „SAM-Phänomen“ ist gelegentlich Folge einer Überkorrektur nach Rekonstruktion bei großen Mitralsegeln und straffer Anuloplastie. Bei schon präoperativ bestehendem „SAM-Phänomen“ besteht deshalb die Gefahr, dass postoperativ eine schwere Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes resultiert.

### Zusammenfassung

Die - eine transthorakale Untersuchung ergänzende - transösophageale Echokardiographie vor einer Mitralkonstruktion umfasst die Beurteilung

- des Schweregrads des Vitiums,
- der Weite und etwaiger Verkalkungen des Mitralinges,
- der Morphologie der Segel und des Halteapparates,
- der Beweglichkeit der Segel,
- des Mechanismus der Mitralsuffizienz,
- und der Lokalisation des Problems.

Hierdurch können - unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Operationstechniken - die Erfolgchancen einer Rekonstruktion abgeschätzt und der Chirurg mit allen Informationen versorgt werden, die zur optimalen Planung des Eingriffs notwendig sind.

*N. Jander*