

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

*die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat sich den letzten Jahren zu einem wichtigen Baustein in der Therapie der Herzinsuffizienz entwickelt. Bei geeigneten Patienten kann diese Therapie die Symptomatik bedeutsam bessern. Unklar war bisher, ob die CRT auch zu einer Verbesserung der Prognose quoad vitam führt. Dass dies so sein könnte, ließen frühere Studien ahnen, ohne jedoch eindeutige Beweise liefern zu können. Hier schafft die MADIT-CRT Studie Klarheit, indem sie signifikanten Überlebensvorteil der CRT zeigt. Lesen Sie dazu den sehr aufschlussreichen Bericht von Dr. Blum. Die Subgruppenanalysen von MADIT-CRT zeigen Unterschiede im Überlebensvorteil je nach Basischarakteristika. Diese Beobachtung erlaubt jedoch nicht die Schlussfolgerung, dass bestimmte Subgruppen von MADIT-CRT Patienten nicht von der CRT profitieren. Keine der untersuchten Interaktionen war nämlich statistisch signifikant. So müssen die Kriterien für eine optimale Auswahl der Patienten für die CRT Gegenstand weiterer Untersuchungen bleiben.*

*Hinweisen möchte ich auch auf den Beitrag von Dr. Schiebeling-Römer, der über RELY berichtet, eine Studie, die erstmals einen Weg aufzeigt, wie die vor allem bei Patienten so wenig beliebten Kumarine durch orale Thrombinantagonisten ersetzt werden könnten.*

*Einen hoffentlich nicht mehr zu lange anhaltenden Winter, wünscht Ihnen*

*Ihr*

*Franz-Josef Neumann*

<b>Fortbildung</b>	<b>4</b>	<i>Kardiale Resynchronisationstherapie: Gibt es Indikationen, die von den Guidelines noch nicht erfasst sind?</i>
<b>Frühbesprechung</b>	<b>10</b>	<i>Eine Kasuistik aus dem Echo-Labor</i>
	<b>14</b>	<i>Speckle-tracking: Eine neue Methode der echokardio- graphischen Kontraktilitätsmessung</i>
<b>Kongress</b>	<b>20</b>	<i>Dabigatran: Neue Möglichkeit zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern?</i>
	<b>26</b>	<i>Kongress-Bericht vom TCT 2009</i>
<b>Geschäftsführung</b>	<b>30</b>	<i>Bernhard Grotz: der Geschäftsführende Kaufmännischer Direktor wurde in den Ruhestand verabschiedet</i>

## Kardiale Resynchronisationstherapie: Gibt es Indikationen, die von den Guidelines noch nicht erfasst sind?

(aus der 137. Fortbildung im Kurhaus am 12. Dezember 2009)

Seit Einführung der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) Mitte der 90er Jahre hat diese Behandlungsform der schweren Herzinsuffizienz weite Verbreitung gefunden, vor allem nach Etablierung der transvenösen Implantation mit linksventrikulärer Stimulation über einen Ast des Sinus coronarius (1). In der Frühphase musste die linksventrikuläre Elektrode noch über eine Thorakotomie epikardial implantiert werden, dieses Verfahren war für den Patienten belastend und zumindest in der Frühphase auch komplikationsträchtig. Zudem standen anfangs noch keine Schrittmacheraggregate zur Verfügung, die zwei Kammerelektroden aufnehmen konnten, sodass zunächst über zwei Aggregate stimuliert werden musste. Inzwischen haben die zur Verfügung stehenden technischen Mittel große Fortschritte gemacht, sodass in erfahrenen Zentren primäre Erfolgsquoten der transvenösen Implantation von weit über 90 % die Regel sind (im Herz-Zentrum lag die Erfolgsquote 2002 bis 2009 bei 98 %). Auch die Programmiermöglichkeiten der Aggregate haben sich vervielfältigt: Neben der unabhängigen Programmierbarkeit der links- und rechtsventrikulären Elektrode lassen sich inzwischen auch Zeitverzögerungen zwischen den beiden

Elektroden programmieren und bei den (inzwischen bipolaren) linksventrikulären Stimulationselektroden verschiedene Strompfade auswählen. Entsprechend hat die Zahl der Implantationen am Herz-Zentrum Bad Krozingen seit 1999 erheblich zugenommen, von den seither insgesamt durchgeführten 518 Erstimplantationen von CRT-Systemen erfolgten allein 118 im Jahr 2009. Der klinische Nutzen mit Besserung der Herzinsuffizienzsymptomatik und der Pumpfunktion konnte in einer Vielzahl von Studien belegt werden. Auch der Langzeiteffekt der Therapie über zumindest vier Jahre ist inzwischen gut belegt (2). Neben einer symptomatischen Verbesserung konnte auch eine Prognoseverbesserung mit Reduktion der Gesamtmortalität von 36 % in der CARE-HF-Studie (3) belegt werden. Ähnliche Daten konnte auch die COMPANION-Studie erheben. Inzwischen haben die Fachgesellschaften sowohl in Europa als auch in den Vereinigten Staaten die kardiale Resynchronisationstherapie als Indikation der Klasse Ia eingestuft. Der klassische CRT-Patient hat keine konventionelle Schrittmacherindikation, das heißt er muss nicht wegen Bradykardie stimuliert werden. Es liegt eine gegenüber Medikamenten therapierefraktäre symptomatische

Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV vor. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sollte deutlich eingeschränkt sein mit einem Cut-off-Wert von < 35 %. Zudem sollte als Ausdruck der elektrischen Erregungsausbreitungsverzögerung eine QRS-Verbreiterung von über 120 ms vorliegen. Die Guidelines von ACC/AHA/HRS aus dem Jahr 2008 für die Device-Based Therapy fordern zusätzlich für die Klasse I a-Indikation das Vorliegen eines Sinusrhythmus, da in die großen Studien zur CRT-Therapie (z. B. COMPANION mit 1520 Patienten) nur Patienten im Sinusrhythmus eingeschlossen wurden.

### Patienten im Vorhofflimmern

Muss man bei Patienten im Vorhofflimmern auf die CRT-Therapie verzichten? Nach einer 2008 publizierten Metaanalyse (4), die 1164 Patienten aus 5 verschiedenen Arbeiten einschloss, zeigt sich ein ähnlicher Benefit der kardialen Resynchronisationstherapie bei Patienten im Vorhofflimmern verglichen mit Sinusrhythmus. Dies war der Fall bezogen auf die Besserung der Symptomatik und die Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (Anstieg bei den Patienten im Sinusrhythmus von 24,6 auf 33,8 %, Anstieg bei den Patienten im Vorhofflimmern von 25,3 auf 35,2 %). Auch bezüglich der Senkung der Mortalität ergab sich kein signifikanter Unterschied. Im Vorhofflimmern profitieren die Patienten aber nur, wenn sie effektiv biventrikulär stimuliert werden. Das ist zum einen der Fall nach einer AV-Knoten-Ablation

mit Notwendigkeit der permanenten Stimulation (2) oder bei einer guten medikamentösen Herzfrequenzkontrolle mit über 90 % effektiver biventrikulärer Stimulation (5).

### Schmaler QRS-Komplex

Echokardiographisch lässt sich sowohl bei Patienten mit schmalen als auch mit stark verbreitertem QRS-Komplex in einem gewissen Prozentsatz eine mechanische Asynchronität nachweisen, allerdings ist die Asynchronität bei den Patienten mit breiterem QRS-Komplex deutlich häufiger (6). Deshalb wurden in mehreren kleineren Studien Patienten mit schmalen QRS-Komplex und echokardiographischem Nachweis von Asynchronität mit CRT-Systemen versorgt. In diesen kleinen monozentrischen Studien ließ sich auch ein klinischer Benefit vergleichbar zu Patienten mit breitem QRS-Komplex nachweisen. Eine zur Bestätigung durchgeführte multizentrische Studie, die RethinQ-Studie (7), die 172 Patienten randomisierte, konnte dies aber nicht bestätigen. Bei Patienten mit einem schmalen QRS-Komplex unter 120 ms und ausgeprägter Asynchronität im Echokardiogramm (in dieser Studie überwiegend mit dem M-Mode gemessen) ließ sich kein Effekt nachweisen. Lediglich die Patienten mit einem intermediären QRS-Komplex zwischen 120 und 130 ms und ausgeprägter Asynchronität in der Echokardiographie profitierten bezogen auf den primären Endpunkt dieser Arbeit, der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung.

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die bisher nur auf Kongressen vorgestellte ESTEEM-CRT-Studie.

### Schrittmacherindikation und reduzierte Ejektionsfraktion

Begrenzte Daten liegen bisher zur Frage vor, in wie fern Patienten, die permanent einer Kammerstimulation (z. B. bei permanentem AV-Block III. Grades) bedürfen und zum Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation bereits eine eingeschränkte Pumpfunktion haben, von einer biventrikulären Stimulation profitieren. In der PAVE-Studie (8), die 184 Patienten nach AV-Knoten-Ablation einschloss, konnte gezeigt werden, dass bei einer Ejektionsfraktion unter 45 % ein Benefit durch primäre Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems zu erzielen ist. Patienten mit besserer Pumpfunktion profitierten nicht signifikant verglichen mit der Standardtherapie, dem 2-Kammer-System mit alleiniger rechtsventrikulärer Stimulation. Auch in der HOBIPACE-Studie (9) konnte bei Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion (hier Ejektionsfraktion < 40 %) und Indikation für Kammer-Pacing in einem randomisierten Crossover-Vergleich unter biventrikulärer Stimulation sowohl ein symptomatischer Benefit als auch ein so genanntes Reverse-Remodelling, das heißt eine Abnahme der linksventrikulären Diameter und eine Zunahme der Ejektionsfraktion, gezeigt werden - verglichen mit der reinen rechtsventrikulären Stimulation. Allerdings war die Zahl der in die Stu-

die eingeschlossenen Patienten mit 30 recht klein.

### Aufrüstung auf CRT

Nach einer aktuellen Übersicht, dem European CRT Survey (10), bei dem im Zeitraum zwischen November 2008 und Juni 2009 2438 Patienten in mehreren europäischen Zentren eingeschlossen wurden, wird bei etwa einem Fünftel der Patienten nicht primär ein CRT-System implantiert, sondern es handelt sich um eine Aufrüstung bei einem schon bestehenden Schrittmacher- oder Defibrillatorsystem. Nach verschiedenen Registerdaten profitieren die Patienten ähnlich wie die Patienten, die primär mit einem CRT-System versorgt werden. Auch eine kleine randomisierte Studie, die 56 Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (Ejektionsfraktion < 35 %), symptomatischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV und der Notwendigkeit permanenter rechtsventrikulärer Stimulation beim Schrittmacher-Aggregatwechsel einschloss, konnte ein symptomatischer Benefit durch Upgrade auf biventrikuläre Stimulation zeigen (11).

### CRT bei Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I und II

Im letzten Jahr sind zwei große randomisierte Studien publiziert worden, die sich mit Patienten mit weniger symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II oder I), ansonsten aber klassischen Kriterien einer CRT-Indikation befassen. Im Gesamtkollektiv der REVERSE-Studie (12) konnte bei 610 Patienten

im NYHA-Stadium II und I mit einer mittleren Ejektionsfraktion von 26 % ein Reverse-Remodelling innerhalb von 12 Monaten durch die kardiale Resynchronisationstherapie gezeigt werden. Sowohl der endsystolische als auch der enddiastolische linksventrikuläre Diameter nahmen signifikant ab, während die Ejektionsfraktion signifikant anstieg. In der europäischen Kohorte der REVERSE-Studie mit 262 Patienten konnte nach einer längeren Beobachtung von 24 Monaten auch eine klinische Besserung mit Senkung eines kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienzereignis gezeigt werden (13). Im Oktober 2009 wurde die noch größere MADIT-CRT-Studie publiziert (14). Hier wurden 1820 Patienten mit ICD-Indikation, einer Ejektionsfraktion unter 30 % und einem verbreiterten QRS-Komplex über 130 ms eingeschlossen und randomisiert auf ein CRT-D-System oder einen einfachen Defibrillator ohne biventrikuläre Stimulation. Bei nicht-ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz wurden nur Patienten im NYHA-Stadium II eingeschlossen. In Anlehnung an die Einschlusskriterien der MADIT II-Studie konnten Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie sowohl im NYHA-Stadium II als auch im NYHA-Stadium I eingeschlossen werden. Auch hier war der primäre Endpunkt eine Kombination aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienzereignis. Dieser primäre Endpunkt konnte bei den Patienten durch die biventrikuläre Stimulation signifikant gesenkt wer-

den. Schaut man sich einzelne Endpunkte an, ist sowohl bei Patienten mit ischämischer als auch mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie die Mortalität nicht signifikant unterschiedlich. Dagegen lässt sich bei den Herzinsuffizienzereignissen nach 2,4 Jahren unter CRT-D eine Reduktion um 41 % nachweisen. In der Subgruppenanalyse profitieren vor allen Dingen die Patienten mit einem deutlich verbreiterten QRS-Komplex über 150 ms. Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien: Auch in der CARE-HF- und der COMPANION-Studie profitierten insbesondere die Patienten mit ausgeprägter Verbreiterung des QRS-Komplexes.

### Patienten mit Rechtsschenkelblock und Herzinsuffizienz

Einschlusskriterium in praktisch alle Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie war die QRS-Breite, meist war der Cut-off-Wert 120 oder 130 ms. Bezüglich der Morphologie des QRS-Komplexes bestand keine Vorgabe. Allerdings bestehen schon seit längerem Zweifel an der Effektivität der CRT-Therapie bei Patienten mit reinem Rechtsschenkelblock. Eine gepoolte Neuanalyse der Daten aus zwei kleineren Studien (MIRACLE und Contak CD), die 2005 publiziert wurde, konnte für Patienten mit Rechtsschenkelblock keinen eindeutigen Benefit zeigen (15). Auch in der Subgruppenanalyse der COMPANION-Studie mit insgesamt 1520 Patienten zeigte sich für die Patienten, die keinen Linksschenkelblock bei Einschluss aufwiesen, kein signifi-

kanter Benefit unter CRT. Auch eine Nachanalyse der Daten der CARE-HF-Studie mit 813 Patienten zeigte für diejenigen, die bei Einschluss einen Rechtsschenkelblock vorwiesen, keinen Benefit bezüglich Herzinsuffizienz oder Mortalität (16). Möglicherweise profitieren Patienten mit Rechtsschenkelblock dann, wenn sie echokardiographisch eine ausgeprägte intraventrikuläre Asynchronität im linken Ventrikel vorweisen. Dafür spricht eine kleine Arbeit aus dem Jahr 2001 von Garrigue, die allerdings nur 12 Patienten einschloss.

#### Myokardnarbe

Bei Patienten mit großer lateraler bzw. posterolateraler Narbe, die mittels MRT (17) oder durch PET-Untersuchung (18) nachgewiesen wurde, ist ein deutlich geringerer Benefit durch die CRT-Therapie zu erwarten.

#### CRT bei NYHA-Stadium IV

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV haben eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten im NYHA-Stadium III (und diese wiederum eine deutlich schlechtere als Patienten im NYHA-Stadium II oder I). In der COMPANION-Studie wurden nur Patienten im NYHA-Stadium IV für die kardiale Resynchronisationstherapie eingeschlossen, die nicht wegen der Herzinsuffizienz hospitalisiert waren. Es zeigte sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit NYHA III- und NYHA IV-Patienten eine deutlich höhere 1-Jahres-Mortalität in der Kontrollgruppe unter medikamentöser Therapie (44 versus 19 %). Der

Benefit bei den Patienten im NYHA-Stadium IV durch die CRT-Therapie war ähnlich ausgeprägt wie im Gesamtkollektiv, statistisch jedoch nicht ganz signifikant (19). Zu Patienten im NYHA-Stadium IV, die intensivmedizinisch behandelt werden, gibt es nur eingeschränkte Daten. Bei 20 Patienten, die vor der CRT-Implantation Katecholaminpflichtig waren, konnte gezeigt werden, dass sie innerhalb von 24 Stunden keiner Katecholamine mehr bedurften (20). Die Mortalität dieser Patienten war mit 45 % nach 18 Monaten zwar hoch, aber anders ausgedrückt lebte nach 1½ Jahren immerhin noch gut die Hälfte dieser schwerstkranken Patienten. Dies deckt sich auch mit den Daten im INSINC-Registry, die 2004 von Gasparini vorgestellt wurden und die von einer 3-Jahres-Mortalität unter CRT-Therapie bei NYHA IV-Patienten unter Katecholamine bzw. Beatmung von 55,6 % berichten.

#### Ejektionsfraktion über 35 %

Nicht ausreichend untersucht ist das Kollektiv der Patienten mit Herzinsuffizienz, jedoch noch nicht so stark ausgeprägter Einschränkung der systolischen Pumpfunktion. Dass auch diese möglicherweise durch eine kardiale Resynchronisationstherapie profitieren könnten, zeigen Daten, die 2009 beim Kongress der Heart Failure Society of America von Chung präsentiert wurden. Dieser untersuchte retrospektiv die Patienten, die in der PROSPECT-Studie untersucht worden waren. Diese Studie hatte zum Ziel, Echoparameter zu analysieren als Prediktoren für einen Erfolg der

kardialen Resynchronisationstherapie. Wie bekannt, war das Ergebnis recht enttäuschend. Im Corelab wurden die Echodaten nochmals aufgearbeitet, hierbei zeigte sich, dass bei immerhin 86 Patienten eine Ejektionsfraktion über 35 % vorlag (im Mittel 43 %). Diese wurden verglichen mit den 275 Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 35 % (im Mittel 25 %). Es zeigten sich ein ähnlicher klinischer Benefit und auch ein ähnliches Reverse-Remodelling mit Rückgang des endsystolischen Volumens. Auch die kürzlich publizierte PACE-Studie (21), die 177 Patienten mit einer normalen Pumpfunktion (im Mittel 62 %) untersuchte mit notwendiger (AV-Block) bzw. durch Schrittmacherprogrammierung erzwungener Kammerstimulation, konnte einen positiven Effekt der biventrikulären Stimulation zeigen mit Erhalt der systolischen Pumpfunktion in der biventrikulär stimulierten Gruppe, während die Ejektionsfraktion in der nur konventionell rechtsventrikulär stimulierten Gruppe nach einem Jahr signifikant abnahm. Hier sind sicher weitere Studien gefordert.

#### Ausblick

Die Indikation zur CRT-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II (und I) mit ansonsten „klassischen“ Kriterien wird sich allgemein etablieren, insbesondere bei Patienten mit Linksschenkelblock und einer QRS-Breite über 150 ms. Möglicherweise wird sich auch

bei definierten Patientengruppen der Cut-off-Wert bezüglich der Ejektionsfraktion von aktuell 35 % verschieben in Richtung 40 % oder 45 %, hier sind aber weitere Studien notwendig.

#### Literatur:

- (1) Daubert et al. *PACE* 1998;21:239-45
- (2) Gasparini et al. *JACC* 2006;48:734-43
- (3) Cleland et al. *Eur Heart J* 2006;27:1928-32
- (4) Upadhyay et al. *JACC* 2008;52:1239-46
- (5) Delnoy et al. *Am J Cardiol* 2007;99:1252-7
- (6) Bleeker et al. *J Cardiovasc Elektrophys* 2004;15:544-9
- (7) Beshai et al. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71
- (8) Doshi et al. *J Cardiovasc Elektrophys* 2005;16:160-5
- (9) Kindermann et al. *JACC* 2006;47:1927-37
- (10) Dickstein et al. *Eur Heart J* 2009 (Online)
- (11) Leclercq et al. *PACE* 2007;30:S23-S30
- (12) Linde et al. *JACC* 2008 52:1834-43
- (13) Daubert et al. *JACC* 2009;54:1837-46
- (14) Moss et al. *N Engl J Med* 2009;361
- (15) Egoavil et al. *Heart Rhythm* 2005;2:611-15
- (16) Gervais et al. *Eur J Heart Failure* 2009;11:699-705
- (17) Bleeker et al. *Circulation*. 2006;113:969-76
- (18) Birnie et al. *Heart Rhythm* 2009;6:1721-6
- (19) Lindenfeld et al. *Circulation* 2007;115:204-12
- (20) Milliez et al. *Eur J Heart Failure* 2008;10: 291-7
- (21) Yu et al. *New Engl J Med* 2009;361

Th. Blum

## Eine Kasuistik aus dem Echo-Labor

Ein 47-jähriger Patient berichtet über eine zunehmende Belastungsdyspnoe sowie eine langsame Gewichtszunahme im Verlauf der letzten drei Monate. Zur Aufnahme des Patienten führte schließlich das klinische Bild einer globalen Dekompensation. Im Rahmen der Diagnostik finden sich ein Linksschenkelblock sowie der Nachweis mehrerer nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien im Langzeit EKG, koronarangiographisch besteht eine geringe Koronarsklerose ohne Nachweis bedeutsamer Stenosen. Die richtungsweisenden Befunde ergeben sich im Rahmen der Echokardiographie. Hierbei ist der linke Ventrikel stark dilatiert und die linksventrikuläre Pumpfunktion ist hochgradig eingeschränkt; im Bereich des Apex findet sich ein Thrombus, die mittleren und apikalen Abschnitte der Hinterseitenwand und Hinterwand weisen einen geschichteten Aufbau des Myokards auf, dabei besteht eine kompakte äußere und eine stark verdickte und trabekularisierte innere Muskelschicht, sodass nach Ausschluss weiterer Fehlbildungen die Diagnose einer **isolierten ventrikulären Non-Compaction (IVNC)** gestellt wird.

### Echokardiographische Diagnosekriterien der IVNC

Die klinische Erstbeschreibung dieser Entität reicht in das Jahr 1986 zurück. Die Echokardiographie ist die

Referenzmethode zur Diagnose der IVNC. Hierzu wurden vier wesentliche echokardiographische Diagnosekriterien beschrieben (1), die durch eine Zürcher Arbeitsgruppe im Jahr 2005 validierte wurden (2). Diese umfassen:

- eine geschichtete Struktur des Myokards mit einer dünnen kompakten Außen- und einer erheblich dickeren nicht kompaktierten inneren Schicht mit tiefen Recessus und einer Ratio von nicht kompaktiertem zu kompaktem Myokard von  $> 2:1$  (Abb. 1a und 1b)

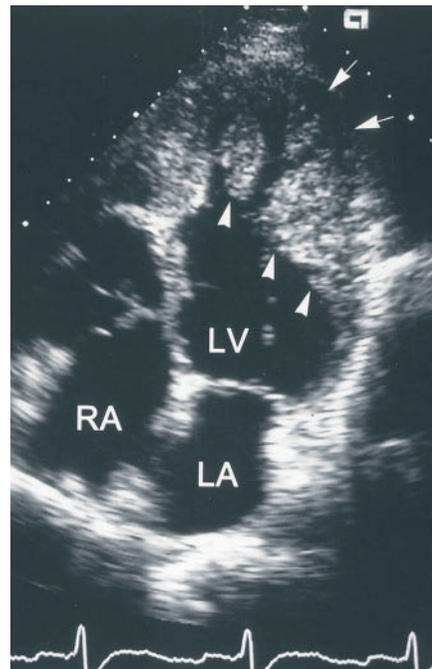


Abb. 1a: Echokardiographischer Aspekt der IVNC

- diese Veränderungen liegen vorwiegend in den apikalen und mittventrikulären Abschnitten der Hinter- und Seitenwand
- die trabekulären Recessus sind farbdopplerechokardiographisch perfundiert (Abb. 2)
- weitere strukturelle Abnormalitäten sollten ausgeschlossen sein

### Prävalenz, Pathogenese und Einordnung des Krankheitsbildes

Im Rahmen der WHO-Klassifikation der Kardiomyopathien wird die IVNC in die Gruppe der unklassifizierten Kardiomyopathien eingeordnet. Insgesamt handelt es sich um eine seltene Kardiomyopathie mit einer Häufigkeit von weniger als 1:5.000 (3). Sie tritt sowohl sporadisch als auch hereditär auf, wobei sowohl autosomale als auch x-chromosomal gebundene Vererbungsgänge beschrieben werden. In der frühen Fetalperiode erfolgt die Sauerstoffversorgung des Myokards über das Cavum

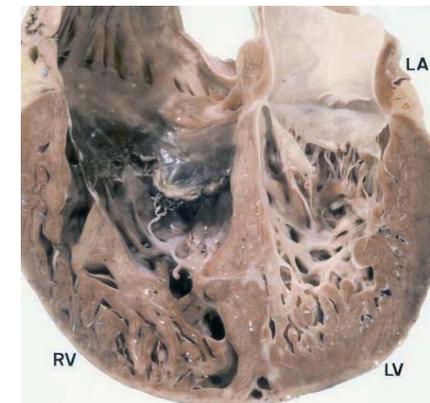


Abb. 1b: Anatomischer Aspekt der IVNC

der Ventrikel durch Perfusion tiefer Sinusoide. Nach Ausbildung der Koronararterien verdichtet sich das Myokard (Compaction). Pathogenetisch handelt es sich bei der IVNC um einen Arrest dieser Kompaktierung. In diesem Zusammenhang konnten bereits mehrere Mutationen auf Genen, die für Strukturproteine und Sakomere kodieren, nachgewiesen werden. Hinsichtlich dieser Veränderungen ergibt sich eine größere genetische Schnittmenge mit den anderen, häufigeren Kardiomyopathien. Vor diesem Hintergrund wird in Einzelfällen auch immer wieder von überlappenden Phänotypen mit hyper-

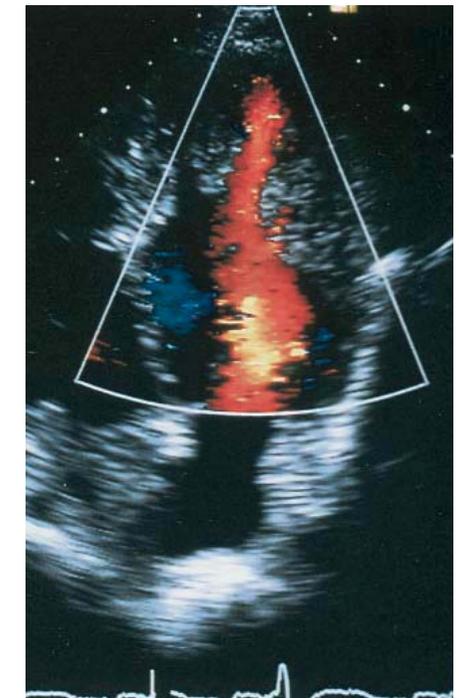


Abb. 2: Farbdoppler-Echokardiographie bei IVNC

tropher Kardiomyopathie und IVNC berichtet (3), wie in Abbildung 3 dargestellt. Daher stellt sich zunehmend die Frage, ob es sich bei der IVNC nicht eher um ein morphologisches Kontinuum innerhalb der anderen Kardiomyopathien als um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt.

### Klinisches Erscheinungsbild und Prognose der IVNC

Klinische Angaben und Hinweise zur Prognose der IVNC sind im Wesentlichen nur Einzelfallberichten und kleineren Serien zu entnehmen.

Die lange Zeit größte retrospektive Untersuchung aus Zürich (4) erfasste zwischen 1984 und 1998 insgesamt 34 symptomatische Patienten und dokumentierte in diesem Kollektiv bei allen Patienten klinische Symptome einer Herzinsuffizienz, thrombembolische Ereignisse (24 %) und ventrikuläre Tachykardien (41 %). Für einen

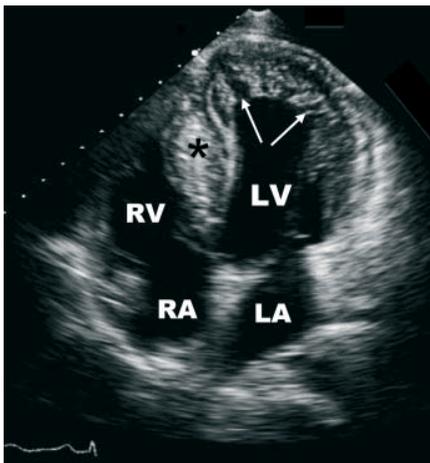


Abb. 3: Hypertrophe Kardiomyopathie des Septums und apikale Non-Compaction

kombinierten Endpunkt aus kardialen Tod oder Herztransplantation lag in dieser Gruppe die Rate für ein ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren bei 58 % (4).

Zu einer günstigeren Einschätzung kommt eine jüngere Arbeit (5), die 48 symptomatische und 17 asymptomatische Patienten retrospektiv identifizierte und prospektiv nachverfolgte, dabei wurde die echokardiographische Diagnose auf Basis der oben genannten Diagnosekriterien überprüft. Verdachtsfälle (ein Viertel aller untersuchten Patienten) wurden einer erweiterten Bildgebung mit Echokontrast-Verfahren und Second-harmonic-imaging zugeführt. Die Autoren gehen davon aus, dass durch Einsatz dieser modernen Verfahren insgesamt eine höhere diagnostische Wahrnehmung als in den älteren Serien erreicht wurde. Die symptomatischen Patienten waren im Durchschnitt jünger als die asymptomatischen Patienten (49 versus 35 Jahre) und wiesen im Durchschnitt eine stärkere Einschränkung der Ejektionsfraktion auf (EF 28 % versus 39 %). Dabei fand sich jedoch kein Unterschied in der Anzahl der durch die Non-Compaction betroffenen Wandsegmente in beiden Gruppen. Diese Beobachtung veranlasst die Autoren zu der Vermutung, dass die Funktionseinschränkung weniger durch die Non-Compaction selbst als vielmehr durch eine zu Grunde liegende diffuse Kardiomyopathie verursacht wird.

Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz umfasste in der Gruppe der symptomatischen Patienten Betablocker, ACE-Hemmer, Diuretika und Spironolacton (60 %, 85 %, 38 % und 39 %) und in der Gruppe der asymptomatischen Patienten Betablocker und ACE-Hemmer (12 % und 29 %). Die Indikation zur oralen Antikoagulation wurde ab einer EF < 30 % bzw. bei Vorhofflimmern gestellt (62 % der symptomatischen und 23 % der asymptomatischen Patienten). Insgesamt wurden 23 % der symptomatischen Patienten mit ICD, biventrikulären Schrittmachern bzw. biventrikulären ICD-Systemen versorgt (13 %, 6 % bzw. 4 %).

Über einen Nachbeobachtungs-Zeitraum von 6 Jahren war bei nur einem der initial asymptomatischen Patienten eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz erforderlich. Weitere Ereignisse, insbesondere Todesfälle oder die Notwendigkeit zur Herztransplantation, wurden in dieser Gruppe nicht registriert, obwohl auch bei diesen Patienten eine deutliche Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion (durchschnittliche Ejektionsfraktion 39 %) bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorlag.

Aus der Gruppe der bereits initial symptomatischen Patienten mussten 44 % wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert werden, Rhythmusereignisse (anhaltende ventrikuläre Tachykardien) traten in 8 % der Fälle auf. Systemische thrombembolische Ereignisse wurden in 6 % der Fälle dokumentiert, diese im Vergleich

zu älteren Serien deutlich niedrigere Rate ist aber vor allen Dingen auf die hohe Rate der oral antikoagulierten Patienten zurückzuführen. Für einen kombinierten Endpunkt aus kardialen Tod und Herztransplantation berechnet sich eine jährliche Ereignisrate von 6 %. Damit ist die Ereignisrate insgesamt günstiger als in der zitierten Voruntersuchung. Als Prädiktoren für einen ungünstigen klinischen Verlauf wurde aus einer Vielzahl klinischer Faktoren die Dyspnoe im klinischen Stadium NYHA III-IV (p 0,001) sowie rhythmologische Ereignisse in Form von anhaltenden ventrikulären Tachykardien identifiziert (p 0,008).

### Zusammenfassung

Für die Diagnose der IVNC ist die Echokardiographie auf Grundlage der vorgestellten morphologischen Kriterien das Standardverfahren, dabei ist wegen der technischen Fortschritte der Echokardiographie mit einer zunehmenden diagnostischen Wahrnehmung zu rechnen.

Wegen genetischer und morphologischer Überschneidungen mit den häufigeren Kardiomyopathien wird eine Einordnung der IVNC als eigenständiges Krankheitsbild zunehmend in Frage gestellt.

In prognostischer Hinsicht ist der Verlauf der IVNC bei asymptomatischen Patienten als günstig einzustufen. Der Verlauf bei symptomatischen Patienten ist klinisch maßgeblich durch Herzinsuffizienz, Rhythmusereignisse (ventrikuläre Tachykardien) und Thrombembolien dominiert.

Die Therapie orientiert sich hinsichtlich der medikamentösen und der interventionellen Therapie an den gängigen Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz und Arrhythmien, dabei sollte aber im fortgeschrittenem Stadium die hohe Rate an Thrombembolien eine gesteigerte Berücksichtigung hinsichtlich einer oralen Antikoagulation erfahren.

#### Literatur:

- 1) Agmon et al. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 859-863
- 2) Frischknecht et al. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 865-872
- 3) Kelly-Hedgepeth et al. *Circulation* 2009; 119 e588 - e589
- 4) Oechslin et al. *JACC* 2000; Vol.36, No 2, 493-500
- 5) Loffego et al. *Heart* 2007;93:65

L. Berchem

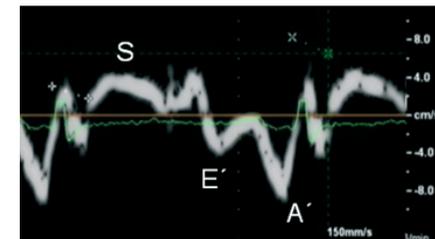
## Speckle-tracking: Eine neue Methode der echokardiographischen Kontraktilitätsmessung

Die Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion erfolgt im Alltag in der Regel mittels 2-dimensionaler Echokardiographie. Dem erfahrenen Untersucher gelingt es meist leicht, den Grad der linksventrikulären Schädigung durch die subjektive Beurteilung des bewegten Bildes abzuschätzen. Durch Berechnung der Ejektionsfraktion lässt sich die linksventrikuläre Funktion quantifizieren. Hierzu wird in der Regel die Scheibensummationsmethode nach Simpson in zwei Schnittebenen (apikale 4- und 2-Kammerschnitte) angewendet. Einfacher und schneller kann im M-Mode (parasternale Schnittebene)

die Verkürzungsfraktion bestimmt werden. Hieraus lässt sich über die Teichholz-Formel auch die Ejektionsfraktion abschätzen. Da hier jedoch nur eine Schnittebene durch die basalen Myokardabschnitte berücksichtigt wird, kann diese Methode nicht bei regional unterschiedlicher Kontraktilität angewendet werden kann. Soll die regionale Kontraktilität oder der zeitliche Ablauf der Kontraktion einzelner Myokardsegmente quantitativ beurteilt werden, versagen diese Methoden. Hierzu ist die Myokarddarstellung mittels anderer Verfahren erforderlich; diese werden im Folgenden erläutert.

### Gewebedoppler

Durch Änderungen der Filtereinstellungen können moderne Echogeräte an die höhere Echogenität und langsamere Bewegungsgeschwindigkeit des Myokards angepasst werden. Durch Verwendung des Dopplerprinzips können die langsamen Myokardbewegungen ( $< 20$  cm/sec) dargestellt werden. Bei der PW- und CW-Doppler-Echokardiographie von Blutströmungen (z. B. Mitraleinstrom oder Fluss durch die Aortenklappe) werden dagegen Flussgeschwindigkeiten zwischen 0,2 und 6 m/sec gemessen. Die Gewebedoppler-Echokardiographie wird im klinischen Alltag hauptsächlich angewendet zur Messung der frühdiastolischen Mitralringgeschwindigkeit ( $E'$ ) bei der Beurteilung der **diastolischen Funktion** und Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdruckes ( $E/E'$ -Quotient) (Abb. 1). Außerdem kann mit dieser Methode im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie eine Beurteilung der **Asynchronität** des linksventrikulären Kontraktionsablaufs vor Implantation eines biventrikulären Schrittmachers er-



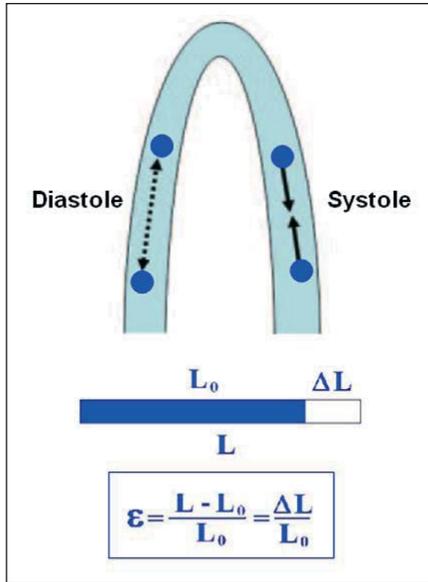
**Abb. 1:** Gewebedoppler-Kurve des Mitralrings über einen Herzzyklus. S= systolische Apikalbewegung,  $E'$ = frühdiastolische Ventrikelfüllung,  $A'$ = spätsystolische Ventrikelfüllung durch die Vorhofkontraktion.

folgen. In den letzten Jahren wurden hierzu zahlreiche Untersuchungen an kleinen Patientenzahlen veröffentlicht. Ziel ist es, durch Messung des Beginns oder des Geschwindigkeitsmaximums der Kontraktion an mehreren (zwei bis zwölf) Segmenten des linken Ventrikels die Asynchronität zu quantifizieren, um ein Ansprechen auf eine biventrikuläre Schrittmacherstimulation vorhersagen zu können. Der wesentliche Nachteil dieser Messung der Myokardbewegung ist jedoch, dass nur eine Aussage über die Bewegungsgeschwindigkeit des Myokards an einem Messpunkt möglich ist, nicht jedoch, ob es sich dabei um eine passive Bewegung oder um eine aktive Kontraktion handelt.

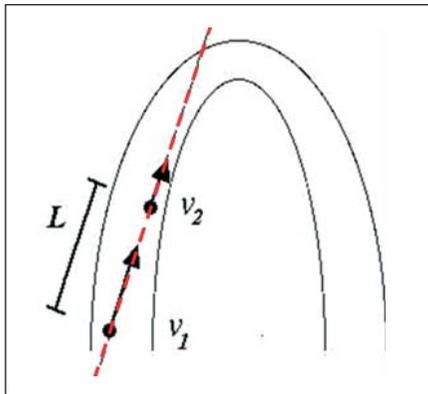
### Myokarddeformation (Strain, Strain-rate)

Zur Beurteilung der Myokarddeformation (Dehnung oder Verkürzung) wurde 1998 die Strain- und Strain-rate-Analyse entwickelt (1, 2). Unter **Strain** versteht man die Längenänderung eines Gegenstandes (hier Myokardsegment) relativ zur Ausgangslänge, angegeben in Prozent [%] oder als dimensionslose Zahl. Eine Längenzunahme wird mit einem positiven Wert, eine Verkürzung mit einem negativen Wert versehen. Verkürzt sich ein Myokardsegment z. B. um ein Zehntel, bedeutet dies ein Strain von -0,1 bzw. -10 % (Abb. 2). Die Geschwindigkeit der Längenänderung wird als **Strain-rate** bezeichnet, die Einheit ist  $\text{Sekunde}^{-1} [\text{s}^{-1}]$ .

Zur Berechnung des Strains mit dem Gewebedoppler wird an zwei be-

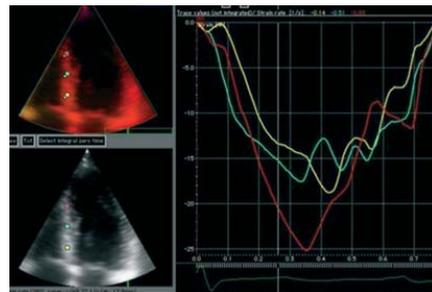


**Abb. 2:** Deformation (Kontraktion und Dehnung) des Myokards in der Systole / Diastole. Berechnung des Strain als relative Längenänderung des Myokards ( $L_0$ = Ausgangslänge,  $\Delta L$ = Längenänderung,  $L$ = Endlänge).



**Abb. 3:** Messung der Myokardgeschwindigkeit mit dem Gewebedoppler an zwei verschiedenen Punkten in bekanntem Abstand vom Schallkopf. Aus der Geschwindigkeitsdifferenz berechnet das Echogerät die relative Abstandsänderung (strain) der beiden Punkte (3).

nachbarten Punkten im Myokard die Geschwindigkeit in Schallrichtung gemessen. Durch die leicht unterschiedliche Geschwindigkeit an den beiden Messpunkten bewegen sie sich pro Zeiteinheit unterschiedlich weit auf den Schallkopf zu bzw. vom Schallkopf weg, so dass aus der Geschwindigkeitsdifferenz die relative Abstandsänderung (Strain) und Geschwindigkeit der Abstandsänderung (Strain-rate) der beiden Punkte errechnet werden kann (Abb. 3). Durch Anwendung der Methode an verschiedenen Myokardsegmenten ist eine Kontraktilitätsmessung einzelner Myokardsegmente, z. B. im Rahmen der **Ischämie- oder Vitalitätsdiagnostik** (während der Stressechokardiographie) möglich. Strain- und Strain-rate-Messungen können ebenfalls zur **Asynchronitätsmessung** (Resynchronisationstherapie) angewendet werden. Auch hier kann sowohl der zeitliche Unterschied des Kontraktionsbeginnes oder des Verkürzungsmaximums einzelner Segmente miteinander verglichen werden (Abb. 4).

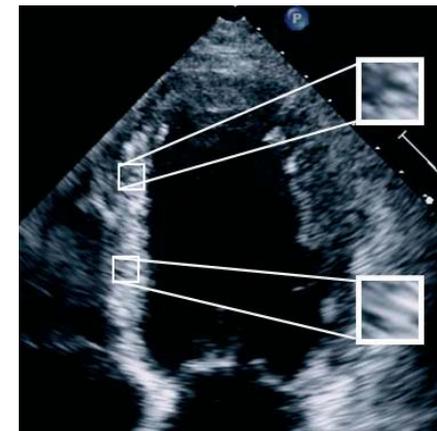


**Abb. 4:** Strain-Kurven dreier Myokardareale in der Systole (negative Werte, d.h. longitudinale Verkürzung der Segmente)

Die Methode hat sich jedoch im klinischen Alltag aus mehreren Gründen nicht breit etablieren können: Da die Methode auf dem Dopplerprinzip beruht, sind Geschwindigkeitsmessungen nur in Schallrichtung möglich; sobald sich die Myokardsegmente in einem größeren Winkel schräg zum Schallstrahl bewegen, resultieren aufgrund des Winkelfehlers falsche Berechnungen. Die Analyse hat sich als nicht sehr robust (hohe Inter- und Intra-Observervariabilität) erwiesen. Außerdem besteht eine Geräteabhängigkeit der Werte.

### Speckle tracking (2-D-Strain)

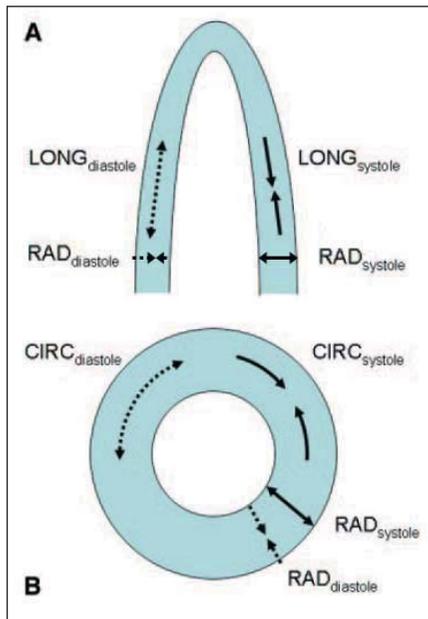
Im Jahr 2004 wurde ein vollständig neuartiges Prinzip der Bewegungs- und Geschwindigkeitsmessung entwickelt, das auf dem sog. Speckle tracking beruht (3). Hierbei erkennt das Echogerät im Grauwertbild (B-Bild) charakteristische Echomuster im My-



**Abb. 5:** Speckle-tracking: Im B-Bild identifiziert das Echogerät charakteristische Muster im Myokard („speckles“). Deren Verlagerung wird über den Herzzyklus von Bild zu Bild verfolgt (rechts). Die relative Abstandsänderung zweier speckles ist der strain; Abstandsänderung pro Zeiteinheit ergibt die strain-rate (3).

okard („speckles“) und verfolgt deren Verlagerung über den gesamten Herzzyklus (Bildrate 40 - 60/sec). Um die Myokarddeformation (Strain und Strain-rate) zu berechnen, wird hierbei die Verlagerung zweier benachbarter Myokardsegmente von Bild zu Bild verfolgt (Abb. 5). Auch bei dieser Technik bedeutet **Strain** die Abstandsänderung zweier Speckles relativ zum Ausgangsabstand in Prozent, die **Strain-rate** die Geschwindigkeit dieser Abstandsänderung pro Zeiteinheit [ $\text{Sekunde}^{-1}$ ]. Die Berechnung erfolgt jedoch auf etwas anderem Wege: Die Gewebedopplermethode beruht auf der Geschwindigkeitsmessung zweier benachbarter Punkte in bekanntem Abstand vom Schallkopf. Beim Speckle tracking steht die Verlagerung bzw. Abstandsänderung zweier Speckles im Grauwertbild am Anfang der Berechnung. Der große Vorteil dieser Methode ist, dass die

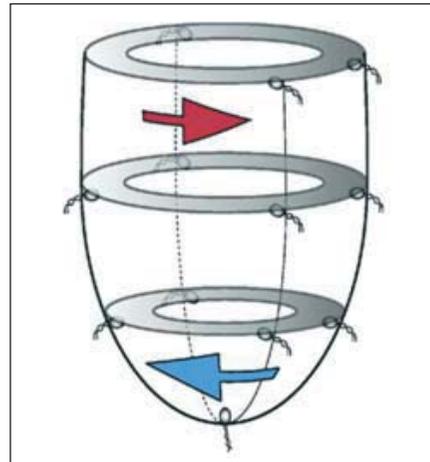
Myokardbewegung unabhängig von der Schallrichtung, auch quer zur Schallausbreitungsrichtung, analysierbar ist. Durch diese Winkelunabhängigkeit der Deformationsmessung sind myokardiale Strain- und Strain-rate-Berechnungen in longitudinaler, zirkumferentieller und radiärer Richtung möglich (Abb. 6). Der linke Ventrikel wird von apikal und von parasternal in den bekannten zweidimensionalen Schnittebenen untersucht. Neben der Deformationsberechnung ermöglicht die Methode auch weitere Myokardbewegungen darzustellen, wie Drehbewegungen (Abb. 7) des linken Ventrikels um die Längsachse in der Systole und



**Abb. 6:** Speckle-tracking: Durch die Winkelunabhängigkeit der Methode sind Berechnungen von longitudinalem, zirkumferentialem und radiärem strain möglich.

Diastole (**Twist und Untwist**) oder die relative Verwringung des linken Ventrikels zwischen Apex und Basis (**Torsion**), was die Möglichkeit neuer systolischer und diastolischer Funktionsanalysen eröffnet.

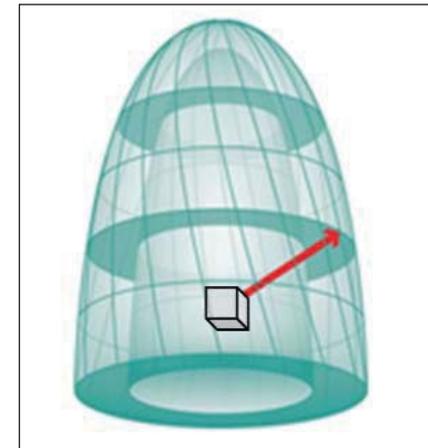
Ein Nachteil der Methode ist die im Vergleich zum Gewebedoppler relativ geringe zeitliche Auflösung (40 - 60 im Vergleich zu 80 - 100 Bilder pro Sekunde), was zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch an der begrenzten Rechnerleistung liegt. Limitierend ist die Tatsache, dass sich ein Myokardareal (Speckle) während des Herzzyklus aus der Schallebene heraus bewegen kann und damit der Analyse entgeht (z. B. im parasternalen Kurzachsenschnitt die basalen Segmente: Hier findet nicht nur eine konzentrische Kontraktion sondern auch eine Verschiebung des Myokards Richtung Apex statt, sodass im Lauf der Systole die Speckles aus der



**Abb. 7:** Speckle-tracking: Gegenläufige Rotationsbewegungen des linken Ventrikels in Systole und Diastole („twist“ und „untwist“) (3).

Schallebene gleiten). Ideal wäre aus diesem Grunde eine dreidimensionale Aufnahme des gesamten Herzens, bei der jedes Speckle (in diesem Fall jeder Myokardwürfel) über den ganzen Herzzyklus verfolgt werden kann (Abb. 8). Bisher bietet ein Hersteller (Toshiba) ein solches Gerät an. Hier ist jedoch die zeitliche Auflösung weiter reduziert (20 - 30 Bilder pro Sekunde).

Wie bei anderen echokardiographischen Methoden hängen auch beim



**Abb. 8:** Speckle-tracking im 3-dimensionalen Komplettvolumen (Toshiba).

Speckle-tracking die Messungen stark von den Schallbedingungen ab; bis zu 40 % der Myokardsegmente können nicht in ausreichender Schallqualität dargestellt werden und müssen von der Analyse ausgeschlossen werden.

Die Zukunft wird zeigen, ob diese neue Technik der myokardialen Bewegungsmessung verlässlichere und besser reproduzierbare Werte liefert als die Gewebedoppler-Methode und ob sie sich in der klinischen Routinediagnostik etablieren kann. Neben den bekannten Anwendungsgebieten (regionale Kontraktilitätsmessung im Rahmen der Ischämiediagnostik, Timing regionaler Kontraktion zur Asynchronitätsmessung) werden sich neue Anwendungsmöglichkeiten (z. B. Twist-Messung in Diastole/Systole) ergeben.

#### Literatur:

- (1) Heimdal A et al. *Echocardiogr* 1998; 15:40
- (2) Heimdal A et al. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013
- (3) Stoylen A: *Strain Rate Imaging* ([www.folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/#speckle](http://www.folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/#speckle))
- (4) Leitman M et al. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021

M. Allgeier

## Vorhofflimmern und Schlaganfall: Neue Möglichkeiten mit Dabigatran?

### ERGEBNISSE DER RE-LY-STUDIE

(NEJM 08/2009; ESC Barcelona 2009)

**Hintergrund:** Die Prävalenz von Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung wird mit etwa einem Prozent angenommen und nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu; so wird das Vorkommen von Vorhofflimmern bei über 80-Jährigen in der Literatur mit etwa 9 % angegeben (1). Seit langem ist bekannt, dass das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern auf bis das Fünffache erhöht ist (2), wobei es keine Rolle spielt, ob die Rhythmusstörung paroxysmal oder persistierend auftritt (3, 4). Vorhofflimmer-assoziierte Schlaganfälle haben einen besonders schweren Verlauf: Die 1-Jahres-Mortalität liegt bei etwa 50 % (5), in 60 % der Fälle führt der kardioembolische Schlaganfall zu einer dauerhaften Behinderung im Alltag (6).

Man nimmt weiter an, dass etwa drei Millionen Menschen weltweit jedes Jahr einen mit Vorhofflimmern assoziierten Schlaganfall erleiden (7), sodass dieses Krankheitsbild neben den individuellen Folgen für den Patienten auch volkswirtschaftliche bzw. gesundheitspolitische Auswirkungen hat (3): So schätzt beispielsweise die American Heart Association die direkten und indirekten Kosten des Schlaganfalls in den USA auf 65 Milliarden Dollar/Jahr.

Durch eine prophylaktische Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Marcumar u. a.) können 2/3 der

mit Vorhofflimmern in Verbindung gebrachten Schlaganfälle verhindert und die Gesamtmortalität in diesem Kollektiv signifikant gesenkt werden (8), wenn ein INR-Wert von 2,0 - 3,0 in zumindest 60 - 70 % der Zeit erreicht wird (9). Aufgrund dieser Daten wird eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern und mehr als einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall (CHADS<sub>2</sub>-Score von > 2) dringend empfohlen (9).

Im klinischen Alltag ist ein dauerhafter INR von 2,5 jedoch nicht immer zuverlässig zu erreichen, da die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten etliche Limitationen aufweist: So findet sich ein sehr enges therapeutisches Fenster der Substanzgruppe (siehe Abb. 1); bereits unterhalb einer INR von 2,0 steigt das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall exponentiell an, bei Werten über 3,5 das Risiko für eine intrakranielle Blutung (10). In einer Meta-Analyse klinischer Studien befanden sich die Patienten zu etwa 65 % der Zeit im therapeutischen Bereich (11), im klinischen Alltag hingegen wird der therapeutische Bereich nur in etwa 44 % der Zeit erreicht (12); Hierbei ist anzumerken, dass im Rahmen der zunehmend praktizierten INR-Selbsttestung bedeutend bessere Ergebnisse erzielt werden können. Weitere Probleme stellen die

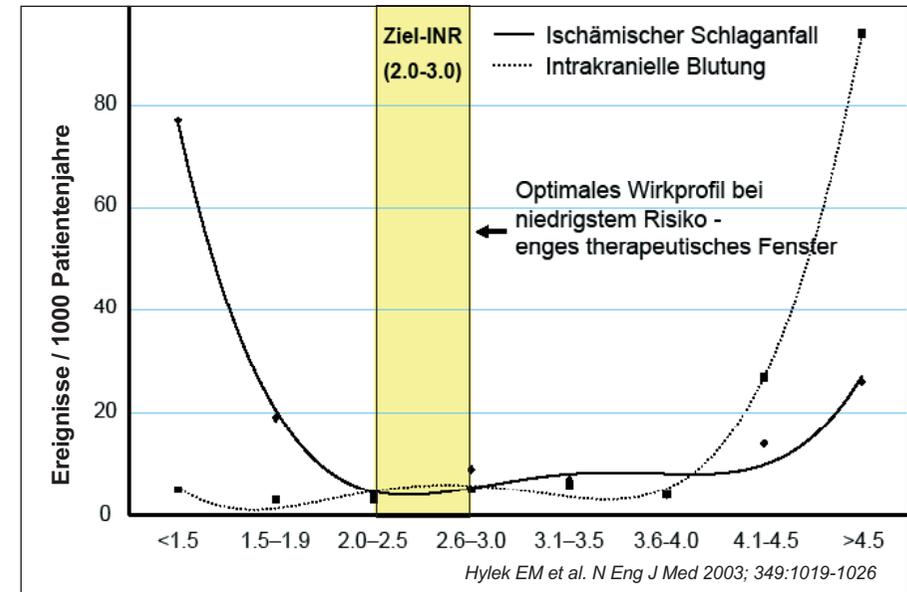


Abb. 1: VKA-Limitationen

häufigen Routine-Blutentnahmen, ein unvorhersehbares interindividuelles Ansprechen auf die Substanz, aber auch multiple Nahrungsmittel- und Medikamenteninteraktionen dar, nicht zu vergessen die Latenz bei Beginn und Unterbrechung der Therapie.

So wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Substanzen in großen klinischen Studien auf eine vergleichbare Wirkung in der Verhinderung des Schlaganfalls getestet: Sowohl ASS in der 300 mg-Dosis, als auch ASS in Kombination mit Clopidogrel (13) waren hierbei den Vitamin-K-Antagonisten klar unterlegen. Idraparinux, ein niedermolekulares Heparin, wies zwar eine ähnlich protektive Wirkung auf, zeigte dafür aber ein inakzeptables Blutungsprofil (14). Die 2005 veröffentlichte

SPORTIF-Studie bot mit dem direkten Thrombininhibitor Ximelagatran (Astra) erstmals eine echte Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten in puncto Verhinderung des Schlaganfalls und Blutungskomplikationen an, leider wies die Substanz aber eine erhebliche Hepatotoxizität auf und wurde vom Markt genommen (15). Die überzeugende präventive Wirkung und einfache Handhabung der Substanzgruppe der „Gatrane“ führte aktuell zur Entwicklung des Thrombininhibitors Dabigatran, der Gegenstand der kürzlich auf dem ESC in Barcelona vorgestellten und zeitgleich im New England Journal of Medicine veröffentlichten „RE-LY“-Studie war.

**Dabigatran**, ein direkter und reversibler Thrombininhibitor, weist eine Halbwertszeit von 12 - 17 Stunden

auf, weshalb eine Einnahme zweimal täglich erforderlich ist. Die Bioverfügbarkeit der Substanz wird mit 6,5 % angegeben, die Ausscheidung erfolgt zu 80 % renal. Der Wirkungseintritt erfolgt bereits nach der Erstgabe und soll im Langzeitverlauf verlässlich und vorhersagbar sein. Wesentliche Nahrungsmittel- oder Medikamenteninteraktionen sind nicht bekannt, ein Routinemonitoring der Gerinnung ist nicht erforderlich.

**Studiendesign:** Ziel der RE-LY-Studie war es, zu beweisen, dass Dabigatran Warfarin in der Verhinderung des Vorhofflimmer-assoziierten Schlagfalls nicht unterlegen ist. Zu diesem Zweck wurden zwischen 2005 und 2007 über 18.000 Patienten in 951 Zentren eingeschlossen und für mindestens 1 Jahr (im Mittel 2 Jahre) nachbeobachtet.

Einschlusskriterien waren dokumentiertes Vorhofflimmern und mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor für Schlaganfall, wie z. B. eine Anamnese für zerebrovaskuläre Ereignisse oder periphere Embolie, eine Herzinsuffizienz NYHA II und mehr, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF < 40 %) oder ein Alter über 75 Jahre (bzw. 65 Jahre mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Hypertonie, koronare Herzerkrankung oder Diabetes mellitus). Die Einschlusskriterien in die Studie entsprachen also nicht einem CHADS2-Score von 2, wie z. B. in unserem Haus gefordert.

Die Patienten wurden auf 3 Arme randomisiert, zwei verblindete Dosen Dabigatran, nämlich 2 x 110 mg/Tag und 2 x 150 mg/Tag, sowie ein nicht-verblindeter Warfarin-Arm.

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten eines zerebrovaskulären Ereignisses oder einer peripheren Embolie definiert, als sekundärer Endpunkt die beiden zuvor genannten und Todesfälle. Des Weiteren wurde ein primärer Sicherheitsendpunkt, nämlich größere Blutungskomplikationen (lebensbedrohlich, intrakraniell, Hb-Abfall über 5 g % oder Transfusionsbedarf von min. 4 EK) untersucht. Als weitere Endpunkte wurde das Auftreten von akuten Myokardinfarkten, Lungenembolien und Hospitalisationen untersucht, ferner ein so genannter „clinical net benefit“, eine Kombination aus primärem Endpunkt, primärem Sicherheitsendpunkt und den zuletzt genannten (Myokardinfarkt etc.).

**Ergebnisse:** Bezüglich der Patientencharakteristika bei Einschluss gab es keine signifikanten Unterschiede in den drei Behandlungsarmen: es wurden jeweils über 6.000 Patienten eingeschlossen, das mittlere Alter lag bei 71 Jahren, 2/3 der Patienten waren männlich. Der mittlere CHADS2-Score aller Patienten lag bei 2,1, wobei zu bemerken ist, dass ein Drittel der Patienten einen CHADS2-Score von 0 - 1, also eine fragliche Indikation zur Antikoagulationstherapie, aufwiesen. Auch in Bezug auf abgelaufene Schlaganfälle, Myokardinfarkte, das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, die Einnahme von ASS oder Protonenpumpen-Inhibitoren und Erfahrungen in der Warfarintherapie fanden sich keine Unterschiede in den drei Behandlungsgruppen. Die Patienten der Warfarin-Gruppe lagen zu 65 % der Zeit im therapeutischen Bereich,

was den Erfahrungen anderer Warfarinstudien entspricht.

• **Primärer Endpunkt:** Zu zerebrovaskulären Ereignissen/Embolien kam es bei 182 Patienten in der Dabigatran-110 mg-Gruppe, gegenüber 134 Patienten in der 150 mg-Gruppe und 199 Patienten im Warfarin-Arm. Dies bedeutet, dass die Nichtunterlegenheit der Substanz mit 2 x 110 mg/Tag in Bezug auf kardioembolische Ereignisse nachgewiesen werden konnte. Die 2 x 150 mg-Dosis zeigte für diesen Endpunkt sogar eine Überlegenheit gegenüber Warfarin (siehe Abb. 2).

• **Primärer Sicherheitsendpunkt:** Relevante Blutungen traten zu 3,36 %/Jahr in der Warfarin-Gruppe, gegenüber 2,71 %/Jahr in der 2 x 110 mg-Dabigatran und 3,11 %/Jahr in der 2 x 150 mg-Gruppe auf. Somit konnte in Bezug auf größere Blutun-

gen eine Überlegenheit der niedrigen Dabigatran-Dosis gegenüber Warfarin gezeigt werden, die höhere Dosis war Warfarin nicht unterlegen. Erwähnenswert ist hierbei, dass lebensbedrohliche Blutungen im Warfarin-Arm signifikant häufiger auftraten, gastrointestinale Blutungen dagegen in der 2 x 150 mg-Dabigatran-Gruppe häufiger waren (Abb. 3).

Intrakranielle Blutungen traten in der Warfarin-Gruppe (87 Ereignisse) gegenüber den Dabigatran-Armen signifikant häufiger auf (27 Ereignisse unter 2 x 110 mg, 36 Ereignisse unter 2 x 150 mg Dabigatran) (Abb. 4).

• **Sonstige Ereignisse:** Keine Unterschiede fanden sich zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich Gesamtmortalität, Hospitalisationen und Lungenembolie, allerdings erreichte das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes mit 0,74 %/Jahr in

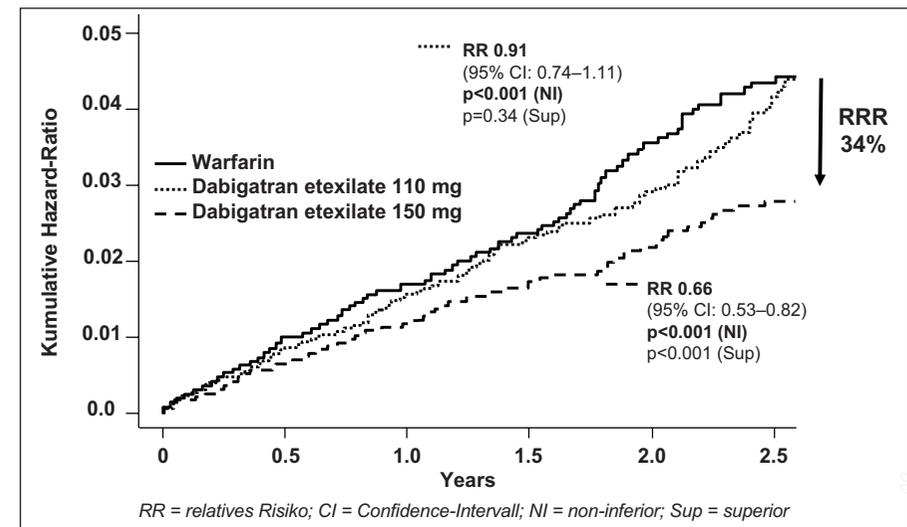


Abb. 2: Zeit bis zum primären Endpunkt

	D 110 mg	D 150 mg	Warfarin	P-value 110 vs. W	P-value 150 vs. W
<b>Anzahl der Patienten</b>	6015	6076	6022		
<b>Major Blutungen</b>	2.71	3.11	3.36	0.003	0.31
• lebensbedrohlich	1.22	1.45	1.80	< 0.001	0.037
• nicht lebensbedrohlich	1.66	1.88	1.76	0.56	0.47
• gastrointestinal	1.12	1.51	1.02	0.43	< 0.001

Abb. 3: Schwere Blutungen

der Dabigatran 2 x 150 mg-Gruppe mit einem P-Wert von 0,048 gegenüber Warfarin (0,53 %/Jahr) knapp das Signifikanzniveau.

Als einzige Medikamenten-assoziierte Nebenwirkung trat Dyspepsie häufiger in beiden Dabigatran-Armen auf, ein Anstieg der Transaminasen wie bei Ximalagatran wurde hingegen nicht beobachtet.

**Zusammenfassend** schlussfolgern die Autoren, dass Dabigatran in den zwei unterschiedlichen Dosen verschiedene Vorteile gegenüber einer

Antikoagulanzen-Strategie mit Vitamin-K-Antagonisten zeigt: so weist die höhere Dosis (2 x 150 mg) eine Überlegenheit in der Verhinderung von Schlaganfällen und Embolien bei gleichem Blutungsrisiko auf, die niedrigere Dosis hingegen eine gleiche Effektivität bei deutlich geringerem Blutungsrisiko. Insbesondere die gefürchteten intrakraniellen Blutungen traten in beiden Dabigatran-Armen signifikant seltener auf. Die Subgruppenanalyse zeigte jedoch auch, dass Patienten in Regionen mit

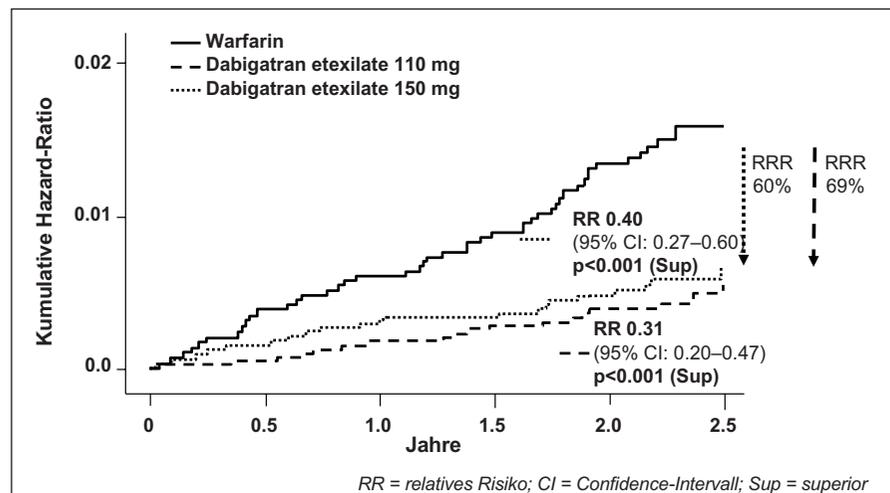


Abb. 4: Zeit bis zur ersten intrakraniellen Blutung

einem fortschrittlichen Gerinnungsmanagement, wie in Mittel- und Zentraleuropa verbreitet (z. B. INR-Selbsttestung in Deutschland oder Thrombose-Dienst in den Niederlanden und Skandinavien), nicht so sehr von Dabigatran profitieren wie Patienten in Asien und Amerika.

Warum es unter Dabigatran 2 x 150 mg zu signifikant mehr gastrointestinalen Blutungen kam, bleibt unklar; ein Erklärungsansatz ergibt sich laut Autoren aus der Umhüllung der Kapseln mit Weinsäure, um die Absorption des Wirkstoffes zu verbessern.

Auch das erhöhte Myokardinfarkt-Risiko in der 2 x 150 mg-Dosis kann letztlich nicht erklärt werden, die Autoren verweisen hier zum einen auf ein gleiches Infarktrisiko in der Ximalagatran-Studie, zum anderen auf eine Veröffentlichung aus dem Jahre 2002 (17), in der Warfarin das Myokardinfarkt-Risiko reduzieren konnte.

Diskussionswürdig ist sicherlich auch der hohe Anteil von Patienten mit einem CHADS2-Score von 0 - 1, die im klinischen Alltag möglicherweise zu einem großen Prozentsatz keiner Antikoagulantientherapie zugeführt worden wären; auch gehen die Autoren nicht auf die Vorhofflimmer-Anamnese der Patienten ein, laut den Einschlusskriterien der Studie musste lediglich eine Episode dokumentiert sein.

Für den Alltag stellt Dabigatran - nach der Zulassungsausweitung für die Behandlung von Vorhofflimmern voraussichtlich Mitte dieses Jahres - somit sicherlich eine wertvolle Alternative zur bekannten Marcumar-

Therapie dar, insbesondere in der Behandlung von Problem-Patienten. Für Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten bislang gut zu Recht kamen oder im Rahmen der INR-Selbsttestung sicher im therapeutischen Bereich zu führen waren, besteht nach unserer derzeitigen Meinung keine Indikation zum Wechsel des therapeutischen Regimes. Nicht zuletzt liegen die Tagestherapiekosten für Dabigatran (Pradaxa) zurzeit noch bei 7 Euro gegenüber etwa 25 Cent für Marcumar.

**Literatur:**

- (1) Go AS et al. JAMA 2001;285:2370-2375
- (2) Wolf PA et al. Stroke 1991;22:983-988
- (3) Rosamond W et al. Circulation 2008;117: e25-146
- (4) Hart RG et al. J Am Coll Cardiol 2000; 35:183-187
- (5) Lin H-J et al. Stroke 1996; 27:1760-1764
- (6) Gladstone DJ et al. Stroke 2009; 40:235-240
- (7) Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, 09/ 2004
- (8) Hart RG et al. Ann Intern Med. 2007;146:857-86
- (9) Fuster V et al. JACC. 2006;48:854-906
- (10) Hylek EM et al. N Eng J Med 2003; 349:1019-1026
- (11) Kalra L et al. BMJ 2000;320:1236-1239
- (12) Matchar DB, et al. Am J Med 2002; 113:42-51.
- (13) ACTIVE W-Trial, Lancet. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12
- (14) Bousser MG et al. Lancet 2008;371:315-21
- (15) SPORTIF V-Trial; JAMA. 2005 Feb 9;293(6):690-8.
- (16) Hurlen M et al. N Eng J Med 2002; 347:969-74

J. Schiebeling-Römer

## TCT 2009 -

## Transcatheter Cardiovascular Therapeutics

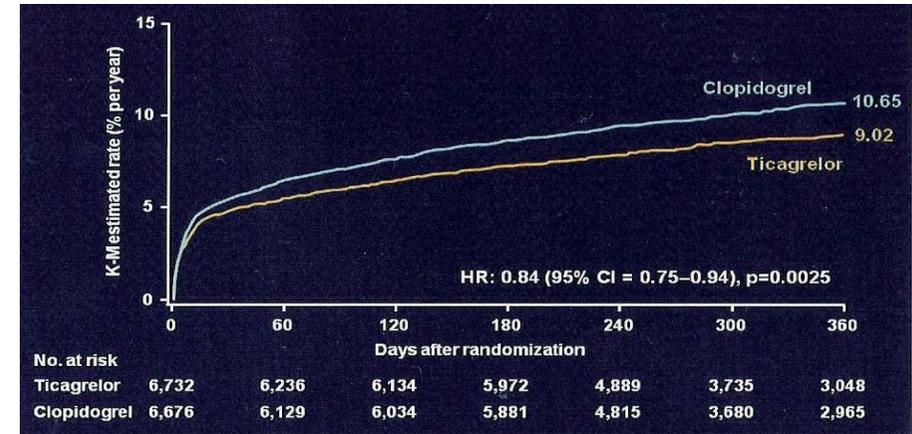
San Francisco, 21. - 25. September 2009

Während des letzten TCT-Meetings, das diesmal in San Francisco stattgefunden hat, konnten einige interessante neue Studien/Registerdaten vorgestellt werden.

Mit großem Interesse blickten die interventionell tätigen Kardiologen auf die Ergebnisse der **PLATO-Studie**. Im Rahmen dieser Studie erfolgte ein direkter Vergleich zwischen Ticagrelor (ein neuer reversibler Thrombozytenaggregationshemmer) und dem bewährten Clopidogrel. Über 13.000 Patienten mit einem akuten Koronar-Syndrom (AKS), die interventionell mittels einer PCI behandelt werden sollten, wurden entweder für Ticagrelor oder Clopidogrel randomisiert. Der primäre Studienendpunkt war ein kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall. Insgesamt konnte mittels Ticagrelor der primäre Studienendpunkt um 16 % ( $p < 0,001$ ) gegenüber der Therapie mit Clopidogrel nach 1-jähriger Therapiedauer (siehe Abb. 1) reduziert werden. Interessanterweise war die neue Substanz ebenfalls in der Lage, die Gesamtmortalität gegenüber Clopidogrel um 19 % zu senken. Ferner konnten auch die kardiovaskuläre sowie die Rate der Myokardinfarkte im Ticagrelor-Behandlungsarm gesenkt werden. Auch die gefürchtete Stentthrombose war signifikant sel-

tener aufgetreten unter der Therapie mit Ticagrelor. Auf der anderen Seite waren die Blutungskomplikationen zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Die Autoren dieser Studie konnten eine sehr gute Wirksamkeit des neuen reversiblen Thrombozytenhemmers gegenüber dem Clopidogrel bei 1-jähriger postinterventioneller Behandlung mittels einer PCI klar bestätigen (Abb. 1).

Im Rahmen der **TRITON-TIMI 38-Studie** wurden ca. 7.000 Studienpatienten nach interventioneller Therapie eines AKS entweder zur Therapie mit Prasugrel oder zur Therapie mit Clopidogrel randomisiert. Nun wurden die Studiendaten unter dem ökonomischen Gesichtspunkt analysiert. Dabei stellte sich eindeutig heraus, dass der kombinierte primäre Studienendpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall in der Prasugrel-Behandlungsgruppe signifikant niedriger war im Vergleich zu dem Clopidogrel-Behandlungsarm (12,1 % versus 9,9 %;  $p < 0,0001$ ). Insgesamt fielen die Behandlungskosten sogar signifikant geringer in der Prasugrel-Behandlungsgruppe aus. Dies hängt in erster Linie damit zusammen, dass aufgrund der stärkeren plättchenhemmenden Wirkung von Prasugrel im Verlauf seltener unerwünschte Ereignisse wie Myokardinfarkt oder



K-M = Kaplan-Meier; HR = Hazard-Ratio; CI = Confidence-Intervall

Abb. 1: Primärer Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall

Schlaganfall auftraten und somit die Kosten insgesamt signifikant reduziert werden konnten. Dies entspricht auch dem aktuellen Vorgehen am Herz-Zentrum Bad Krozingen, wo wir die Patienten mit einem akuten Koronar-Syndrom bereits mit Prasugrel anstatt Clopidogrel routinemäßig behandeln.

Bereits seit einigen Jahren werden zunehmend öfter Patienten mit einer schweren hochsymptomatischen Aortenklappenstenose mittels eines perkutanen Aortenklappenersatzes therapiert. Die selbstexpandierende „CoreValve“-Klappenprothese, die ebenfalls in unserer Klinik seit ca. 18 Monaten erfolgreich implantiert wird, stellt eine gute therapeutische Option bei einem Teil der sonst konventionell inoperablen Patienten dar. Beim TCT konnten die Kollegen aus dem Herz-Zentrum München einige Analysen aus ihrem **CoreValve-Register** (179 Patienten mit kompletter

Verabfolgung über 1 Jahr) vorstellen. Diese Patienten kamen primär für einen operativen Klappenersatz nicht in Frage und konnten mittels einer perkutanen Aortenklappenimplantation (CoreValve-Prothese) erfolgreich versorgt werden. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 81 Jahren und der mittlere Mortalitätsrisiko-Score lag bei  $19 \pm 11$  %. Die meisten Klappenprothesen konnten via transfemorale Zugang implantiert werden (zu erwähnen ist die Tatsache, dass bei 7 Patienten sogar ein direkter Zugang via A. subclavia als Alternative möglich war). Insgesamt war die Überlebensrate überraschend gut, nach 30 Tagen lebten 88 % der Patienten und nach 1 Jahr 78 %. Es muss an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Patienten insgesamt alt und ausgeprägt polymorbide waren. Weitere 83 % der Patienten waren 1 Jahr nach Prothesenimplantation frei von Blutungskomplikationen, 97 % frei von thromboemboli-

schen Komplikationen und 97 % frei von Prothesenendokarditis. In nur 1 % der Fälle trat eine Prothesendegeneration auf (in solchen Fällen besteht die Möglichkeit, eine neue Prothese in die alte Prothese perkutan einzusetzen). Diese sowie die Ergebnisse aus weiteren Registraturen ermutigen uns, unser Programm für die perkutane Aortenklappenimplantation noch weiter zu intensivieren.

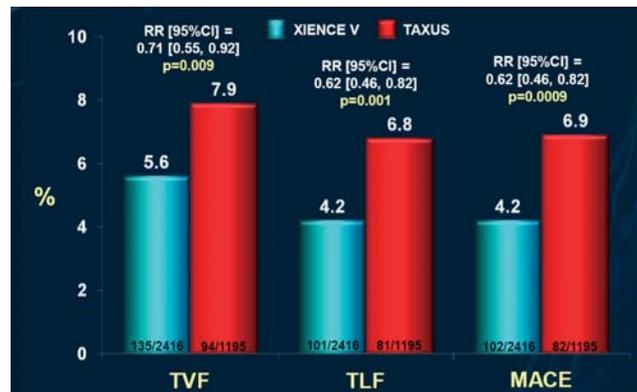
**Die SPIRIT IV-Studie** untersuchte im direkten Vergleich die Effektivität und Sicherheit des Evorolimus beschichteten Xience V-Stent (Abbott) mit dem Taxolbeschichteten Taxus-Stent (Boston Scientific). Der primäre Studienendpunkt war das Auftreten von Target Lesion Failure (TLF), die sogenannte Versagensrate der behandelten Läsion innerhalb eines Jahres post Index-PCI.

Dabei trat der primäre Studienendpunkt in der Xience V-Gruppe bei 4,2 % und in der Taxus-Gruppe bei

6,8 % der Patienten auf. Auch in einer Reihe von wichtigen sekundären Studienendpunkten zeigte der Xience V-Stent unter anderem eine 45%ige Reduktion der Ischämie-getriggerten erneuten Revaskularisation des Zielgefäßes (TLR). Auch die Sicherheit-Endpunkte demonstrieren einen klaren Vorteil von Xience V (Xience V-Stent ist identisch zu Promus-Stent) (Abb. 2).

Eine klare Antwort, welcher der beiden Stents bei Diabetikern der bessere Stent sei, konnte nicht gefunden werden (siehe Abb. 3). Bei den Diabetikern zeigte sich kein Vorteil von Everolimus-beschichteten Stents (Xience V = Promus-Stent) gegenüber den Taxol-beschichteten Stents (Taxus-Stent).

In den letzten Jahren steigt die Zahl von älteren und mehr und mehr polymorbide werdenden Patienten mit dem Befund einer komplexen koronaren Herzerkrankung in Verbindung mit einer stark reduzierten Pumpfunktion des linken Ventrikels. Diese Patienten werden nun aufgrund der meistens zusätzlich bestehenden Komorbiditäten primär interventionell versorgt, dabei spricht man von sogenannten „komplexen Hochrisiko“-Katheterinterventionen.



TLF = Herztod, Zielgefäß-MI oder ID-TLR; MACE = Herztod, alle MI oder ID-TLR; TVF = Herztod, alle MI oder ID-TVR. 1 Jahr = 365 / 28 Tage

Abb. 2: TVF, TLF und MACE über 1 Jahr

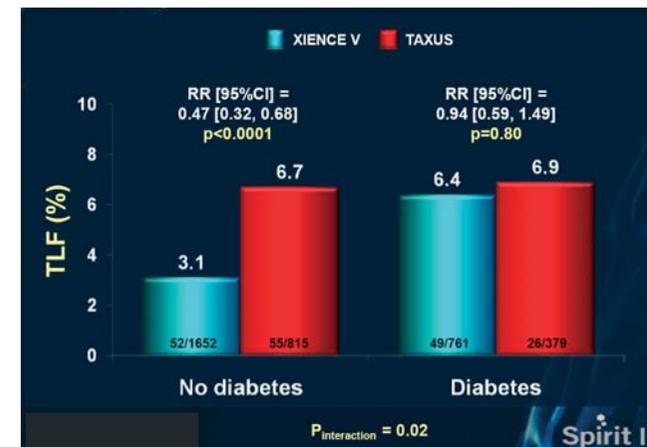
Die **BCIS-1-Studie** - „Bail-out intra-aortic balloon pump (IABP) bei Patienten mit einer stark reduzierten Ejektionsfraktion und Hochrisiko-PCI“ - gab nun eine klare Antwort auf die Frage, ob bei solchen Patienten eine elektive IABP-Installation einen Vorteil bringt. Insgesamt zeigte die Studie an 300 Patienten mit PCI bei Hochrisikopatienten und mit einer EF < 30 % (150 Patienten mit IABP und 150 Patienten ohne IABP) keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen bezüglich des Auftretens von MACCE (Major Cardiac and Cerebrovascular Events) innerhalb von 28 Tagen nach PCI. Die „Bail-out“-Rate im Studienarm ohne IABP lag bei 12 % und insbesondere diese Patientengruppe hat dann im Verlauf von der IABP profitiert.

Die Ergebnisse legen nahe, dass der elektive IABP-Einsatz bei insbesondere Hochrisiko-PCI (vor allem in den USA wird die IABP besonders gerne

(bis 20 %) eingesetzt) nicht notwendig ist. Andererseits demonstrierte die Studie sehr eindeutig, dass, falls sich ein Patient während einer PCI hämodynamisch verschlechtert, der Einsatz einer IABP absolut notwendig und unter Umständen lebensrettend ist.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass das Herz-Zentrum Bad Krozingen an einer IABP Shock II-Studie teilnimmt. Das Ziel dieser Studie ist zu überprüfen, ob ein routinemäßiger Einsatz von IABP bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt und bei vorliegendem kardiogenem Schock neben einer notfallmäßigen Revaskularisation (PCI oder Bypass-Operation) einen Vorteil bringt. Diese Frage ist bis dato noch nicht klar mittels einer randomisierten Studie beantwortet worden. Dafür werden nun in einer großen prospektiven, randomisierten, multizentrischen IABP-Shock II-Studie 600 Patienten

an 38 kardiologischen Zentren aus Deutschland in den Studienarm mit (n=300 Patienten) und ohne IABP (n=300 Patienten) randomisiert. Der primäre Studienendpunkt ist die 28-Tage-Mortalität. Die endgültigen Ergebnisse dieser Studie werden ca. im Jahre 2013 zur Verfügung stehen.



TLF = Herztod, Zielgefäß-MI oder Ischämie-gesteuerte TLR

Abb. 3: Auswirkung von Diabetes auf TLF

## 30 **Bernhard Grotz: der Geschäftsführende Kaufmännischer Direktor wurde in den Ruhestand verabschiedet.**

Nach gut 23-jähriger Tätigkeit wurde der geschäftsführende Kaufmännische Direktor des Herz-Zentrums Bad Krozingen Ende des vergangenen Jahres in den Ruhestand verabschiedet. In einem offiziellen Festakt im Kurhaus Bad Krozingen am 5. Februar wurden die eindrucksvollen Verdienste von Herrn Bernhard Grotz im Beisein von hochgestellten Vertretern aus Politik, Wirtschaft und Gesundheitswesen gewürdigt. Wir möchten an dieser Stelle die Laudatio des geschäftsführenden Ärztlichen Direktors, Herrn Professor Dr. med. Franz-Josef Neumann, stellvertretend für alle Beiträge und Grußworte im Rahmen des Festaktes ungekürzt wiedergeben.

Verehrte Festgemeinde,

als Partner von Herrn Grotz in der Geschäftsführung des Herz-Zentrums Bad Krozingen ist es mir eine große Freude und auch ein persönliches Bedürfnis, sein Wirken zu würdigen und ihm zu danken für sein großartiges Schaffen am Aufbau des Herz-Zentrums Bad Krozingen. Herr Grotz hat die Philosophie unseres Zentrums in besonderer Weise geprägt, eine Philosophie der Achtsamkeit und der Wertschätzung, die das Besondere unseres Zentrums ausmacht.

Verehrte Festgemeinde, lassen Sie mich zunächst einige Meilensteine des erfolgreichen Wirkens von Herrn Grotz nachzeichnen:

Herr Grotz wurde als viertes von 7 Kindern in Sasbach am Kaiserstuhl geboren. Im Alter von 16 Jahren begann er seine berufliche Laufbahn als Bankangestellter, wurde bereits mit 21 Jahren Leiter der Bank in Tunsel und war mit 35 Jahren Bankdirektor der Markgräfler Genossenschaftsbank. Er betreute wichtige Bauprojekte, darunter die Bankneubauten von Bad Krozingen und Heitersheim. Die Bilanzsumme des von ihm geführten Unternehmens belief sich zuletzt auf ca. 250 Millionen DM. Nach dieser überaus erfolgreichen Bankkarriere reizte Herrn Grotz im Jahre 1986 ein neues Aufgabenfeld.

Das Herz-Zentrum traf im April 1986 der plötzliche Tod des damaligen Geschäftsführenden Verwaltungsdirektors Hans Hubert Schwaibold. In prekärer wirtschaftlicher Lage musste rasch eine kompetente neue Kraft gefunden werden. Es gab etwa ein Dutzend denkbarer Kandidaten, von denen letztlich 3 zu einem Vorstellungsgespräch eingeladen wurden, darunter der damals 42-jährige Bankdirektor Bernhard Grotz. Er war der Wunschkandidat von Herrn Dr. Wolfgang Fuchs, Bürgermeister von Bad Krozingen und Vorstandsvorsitzender des Benedikt Kreuz Rehabilitationszentrums Bad Krozingen. Hinter seinen Vorschlag hatte sich auch rasch der damalige Ärztliche Direktor Prof. Dr. Helmut Roskamm stellen können und seinem Beispiel folgten die übrigen Entschei-

dungsträger. So wurde Herr Grotz zum ersten Oktober des Jahres 1986 als neuer Geschäftsführender Kaufmännischer Direktor dem Geschäftsführenden Ärztlichen Direktor Prof. Roskamm an die Seite gestellt.

Im Jahre 1986 war das Herz-Zentrum trotz langsam aber stetig steigender Zahlen in wirtschaftlich schwieriges Fahrwasser geraten. Gründe waren die steigenden Kosten bei stagnierenden Einnahmen. Zudem war das Zentrum damals noch ein klassenloses Krankenhaus und verzichtete damit auf Erlöse aus Wahlleistungen.

Hier hat Herr Grotz nach eingehender Analyse recht schnell die richtigen Weichen gestellt und in den folgenden Jahren schreibt das Herz-Zentrum eine unglaubliche Erfolgsgeschichte. Das zeigt allein der Vergleich der Zahlen von damals zu heute: Die stationären Aufnahmen stiegen von 4085 auf rund 16000, die Koronarangiographien von 2131 auf knapp 7000, die koronaren Ballondilatationen von 74 auf etwa 2831 und die der elektrophysiologischen Untersuchungen von 101 auf 1100. Neu hinzu kamen elektrophysiologische Ablationen, im letzten Jahr 1100, und periphere Dilatationen, im letzten Jahr 2480. In den chirurgischen OPs wurden 2009 fast 2200 Herz- und Gefäßoperationen durchgeführt. Die Erlöse aus Wahlleistungen leisten mittlerweile einen bedeutsamen und unverzichtbaren Beitrag zur Prosperität des Herz-Zentrums. Die Zahl der Mitarbeiter hat sich mehr als verdoppelt auf etwa 1000.

Um steigenden Patientenzahlen und wachsenden Ansprüchen an die Versorgungsqualität gerecht zu werden, verzeichnet das Herz-Zentrum unter der Ägide von Herrn Grotz eine rege Bautätigkeit. So erfolgte am 9. November 1990 die Übergabe des dritten Erweiterungsbaus - mit einer neuen geräumigen internistisch-kardiologischen Intensivstation und einer postoperativ-chirurgischen Wachstation, einem neuen Speisesaal und einer neuen Küche - Bauvolumen ca. 20 Mio DM. Am 5. Juli 1996 folgte der vierte Erweiterungsbau, Räume für die chirurgische Leitung, Anästhesie und Forschung - Bauvolumen ca. 5 Mio DM. Danach konnte bereits am 16. Oktober 1997 - rechtzeitig zum 25-jährigen Jubiläum des Herz-Zentrums - der erweiterte Eingangsbereich seiner Bestimmung übergeben werden. Das Bauvolumen betrug ca. 7 Millionen DM und wurde ausschließlich aus Eigenmitteln realisiert. Gerade dieses Bauvorhaben trägt deutlich die Handschrift von Herrn Grotz: Großzügig, den Eintretenden mit warmen Farben und klaren Raumstrukturen willkommen heißend, Ruhe und Zuversicht ausstrahlend.

Seinen vorläufigen Höhepunkt fand die erfolgreiche Bautätigkeit von Herrn Grotz mit der Einweihung des Helmut-Roskamm-Hauses, unseres neuen Bettenhauses, am 5. Oktober 2007. Dieser Bau ist mit einem Volumen von knapp 30 Mio € das größte Bauvorhaben seit der Gründung. Er verkörpert Tradition und Moderne am Herz-Zentrum Bad Krozingen - Tradition, weil er Sicherheit und Geborgenheit vermittelt durch gediegene Materialien und ein bis ins letzte Detail ausgefeiltes innenarchitektonisches Konzept, aber Moderne, weil die hier betriebene Hochleistungsmedizin ihre architektonische Entsprechung findet.

Zusätzlich zu den zahlreichen Neubauvorhaben trieb Herr Grotz die Umgestaltung des Altbestands zu komfortablen, funktionalen Einheiten voran und baute die apparative Ausstattung kontinuierlich aus. Wir Ärzte bekamen immer das Neueste und Beste, was

auf dem Markt verfügbar war. Immer stand alles bereit, was für die Entwicklung des Zentrums sinnvoll war. So sind wir meines Wissens die einzige Institution in Deutschland, die auf 9 moderne Katheterlabore zurückgreifen kann.

Eine derartige Prosperität unseres Zentrums ist dabei unter dem Zeichen der seit 1995 wirksamen Budgetdeckelung und der Einführung der Fallpauschalen 2005 alles andere als eine Selbstverständlichkeit. In allen schwierigen Fahrwassern hat Herr Grotz stets Umsicht und weise Voraussicht bewiesen und mit vorsichtigen aber bestimmten Ruderschlägen den wirtschaftlichen Kurs gehalten. Herr Grotz hat dabei die sich ergebenden Möglichkeiten immer innovativ genutzt. So war in den letzten Jahren die Anwendung und Ausschöpfung des Instruments der integrierten Versorgung ein kaufmännisches Kabinettstück, das ihm und seinem Team so leicht keiner nachmacht. Wie keine andere Klinik in Deutschland konnten wir dieses Instrument nutzen. Es hat uns in Zeiten der Budgetdeckelung Wachstum ermöglicht und finanzielle Spielräume gesichert.

Herr Grotz hat die Medizin immer tatkräftig unterstützt, neue Entwicklungen befördert und den Anspruch auf Spitzenmedizin bekräftigt. Für ihn war immer wichtig, dass kompetente medizinische Hilfe, hervorragende Hotelleistung in räumlicher Ausstattung und Verpflegung und zuvorkommender Umgang mit dem Patienten in Einklang stehen. Herr Grotz, es wird Sie deshalb freuen zu hören, dass einer unserer Patienten kürzlich das Herz-Zentrum als „Gesamtkunstwerk“ bezeichnet hat. Ich glaube, er hat damit ganz gut getroffen, was Sie immer mit „Stimmigkeit“ unseres Angebots meinen. Dass dieser Patient mit seiner Meinung nicht alleine steht, zeigten im letzten Jahr die Mitglieder der Techniker-Krankenkasse, die das Herz-Zentrum Bad Krozingen als das beste Krankenhaus in der alten Bundesrepublik und als das zweitbeste Krankenhaus in ganz Deutschland gewählt haben.

Verehrte Festgemeinde, die Ernennung von Herrn Grotz im Jahre 1986 war ein Glücksfall. Was aber in seiner Persönlichkeit macht diesen Glücksfall aus? Was können wir daraus lernen?

Herr Grotz hat alle Fähigkeiten in Fülle, die ein erfolgreicher Geschäftsführer braucht: Intelligenz, Fleiß, kaufmännisches und organisatorisches Geschick, soziale Kompetenz und Weitsicht. Aber mit diesen Tugenden und Talenten sind wir noch nicht beim Wesentlichen seines Wirkens angekommen. Vielmehr kommt mir dazu ein Wort von Paulus aus dem 1. Korintherbrief in den Sinn, das lautet:

„Und wenn ich die Prophetengabe hätte und alle Geheimnisse durchschaute und alle Erkenntnis besäße, ..... so dass ich Berge versetzte, hätte aber die Liebe nicht, so wäre ich nichts.“

Die Liebe, die Paulus mit diesem Satz einfordert, hat die Arbeit von Herrn Grotz immer geprägt, macht nach meinem Erleben das Besondere seines Schaffens aus. Nun haben wir in diesem Zusammenhang mit dem Wort Liebe vielleicht etwas Schwierigkeiten: Tatsächlich benutzt Paulus nicht Eros (ερως) oder Philia (φιλια) sondern das Wort Agape (αγαπη) das in der Vulgata mit „caritas“ sehr viel besser übersetzt ist, als in der deutschen Text mit „Liebe“. Agape leitet sich nämlich von dem Verb agapao (αγαπω) ab, was soviel bedeutet wie „jemanden mit Achtung behandeln“.

Verehrte Festgemeinde, wir sind jetzt genau bei dem, was ich Anfangs meinte mit der Philosophie unseres Herz-Zentrums, der Philosophie der Wertschätzung. Die Arbeit von Herrn Grotz war immer getragen von der Wertschätzung für unsere Patienten und Mitarbeiter, der Wertschätzung der Partner außerhalb unserer Klinik und der Wertschätzung der Menschen und der Kultur unserer Region. Die Frage, was ist gut für die Menschen, stand für Herrn Grotz immer als erstes, alles andere ordnete sich ihr unter. Was er als „gute Lösung“ bezeichnete, die er immer suchte und fand, war immer eine Lösung, die den Menschen diente. Aus dieser Grundhaltung heraus gestaltete Herr Grotz die strategische, organisatorische und kommunikative Entwicklung unseres Herz-Zentrums. So wuchs eine starke Gemeinschaft, die sich auf der Basis stabiler Beziehungsnetze an Wertvorstellungen ausrichtet. Daraus resultieren glaubwürdige Bindungskräfte, die sowohl nach innen als auch nach außen wirken. Die so verfestigte Werteorientierung ist unsere spezifische Unternehmenskultur, die unabhängig von den gesellschaftlichen, wirtschaftlichen und organisatorischen Randbedingungen trägt.

Der Frage, wie sich die Werteorientierung von Herrn Grotz in seiner täglichen Arbeit niedergeschlagen hat, möchte ich in drei wichtigen Bereichen nachgehen: seiner Mitarbeiterführung, der Weite seines Engagements, und seiner strategischen Ausrichtung.

Zunächst zur Mitarbeiterführung von Herrn Grotz:

Sein Verständnis von Mitarbeiterführung ist geprägt von Ausgleich, Gerechtigkeit, Fürsorglichkeit, Detailkenntnis sowie Freundlichkeit, aber auch Bestimmtheit. Seine Sprache ist klar und verbindlich, sein Gedächtnis ist hervorragend und es hat mich wieder verblüfft und beeindruckt, wie gut er seine Mitarbeiter kennt. Herr Grotz nahm sich immer Zeit für die wichtigen Dinge. Trotz des enormen Arbeitspensums, das er bewältigte, habe ich ihn niemals „gestresst“ erlebt, auch wenn der Stress objektiv sicher hoch war. Er hat es verstanden, um sich herum ein schlagkräftiges Team aufzubauen, dem er wichtige Aufgaben übertragen konnte. Er hat herausragende Talente entdeckt und konsequent gefördert. Eines dieser herausragenden Talente ist Herr Sahner, der inzwischen die Nachfolge von Herrn Grotz angetreten hat. Herr Sahner führt die Arbeit von Herrn Grotz in hervorragender Weise weiter. In meiner Zeit am Herz-Zentrum habe ich Herrn Sahner als kompetenten, verlässlichen Verwaltungsleiter kennen gelernt und schätze ihn außerordentlich. Wir haben immer sehr gut zusammengearbeitet und werden das auch in der Geschäftsführung weiter tun. So freue ich mich, dass das, was mit Herrn Grotz und Professor Roskamm so erfolgreich begonnen hat, nun mit Herrn Sahner und mir nun schon in der 2. Generation fortgesetzt wird.

Verehrte Festgemeinde, lassen Sie mich nun zur Weite des Engagements von Herrn Grotz kommen:

Herr Grotz fühlte sich immer für alles verantwortlich und hat für alles Verantwortung übernommen. Die Haltung „Das ist nicht mein Bereich, darum kümmere ich mich nicht“, ist ihm völlig fremd. Man könnte umgekehrt sagen: Alles war sein Bereich: Vom genuin Kaufmännischen über die Medizin bis hin zur der Architektur der Neubauten und zur Kulturlandschaft Südbaden, ja weiter bis hin nach Georgien, wo wir in Tiflis ein Herz-Zentrum unterstützen. Für mich war diese Haltung neu, hatte ich sie doch bei keinem

der fünf kaufmännischen Direktoren, denen ich zuvor begegnet war, erlebt. Im Laufe der Jahre habe ich das universelle Engagement von Herrn Grotz schätzen gelernt, es hat sich auf alle Bereiche segensreich ausgewirkt. Im Bereich der Medizin hatte ich in ihm immer einen kundigen Partner, der manches hinterfragen konnte, was Insider gern als gegeben hinnehmen möchten.

Ermöglicht hat diesen kenntnisreichen Austausch von Anfang an eine intensive Beschäftigung mit dem medizinischen Metier. Zum Beispiel hat Herr Grotz keine einzige unserer Kurhaus-Fortbildungen versäumt. Er hat sich mit den Inhalten der Kernarbeit am Herz-Zentrum auf eine Art und Weise vertraut gemacht, die größten Respekt verdient. So war er in der Lage, die notwendigen Entscheidungen nicht nur vom kaufmännischen Aspekt zu treffen, sondern auf ein breiteres, auch medizinisch fundiertes Fundament zu stellen. Auch medizinpolitische und medizinethische Fragen hat er niemals aus den Augen verloren.

Die Handschrift von Herrn Grotz ist auch deutlich an den Bauvorhaben abzulesen, davon können die Architekten ein Lied singen. Fertige Pläne waren für ihn zunächst einmal nur fertige Pläne. Ob es die letzten fertigen Pläne waren, die dann auch verwirklicht werden, da konnte sich kein Architekt sicher sein. Es hat mich immer wieder beeindruckt, dass Herr Grotz genauso kompetent über Fensterzargen diskutieren konnte wie über das Kleingedruckte von Budgetvereinbarungen. Die Hartnäckigkeit, mit der Herr Grotz auch hier immer nach der besten Lösung geforscht hat, hat sich für das Herz-Zentrum sehr gelohnt. Ich denke, das kann man gut an unserem Gebäudekomplex ablesen.

Kommen wir nun zum dritten Punkt: zur strategischen Ausrichtung.

Zum Erfolg unseres Herz-Zentrums unter der Ägide von Herrn Grotz gehören mutige Investitionsentscheidungen. Man hätte im Zuge knapper werdender Mittel im Gesundheitswesen auch das „Geld zusammenhalten können“ und manch ein Kritiker hat gewarnt, dass bauliche Investitionen Mittel binden könnten, die für die medizintechnische Ausstattung dringend gebraucht werden. Herr Grotz hat immer den Standpunkt vertreten, dass das Risiko, nicht zu investieren, sehr viel höher ist als das Risiko zu investieren. Tatsächlich hat jede Investition einen überproportionalen Zuwachs an medizinischen Leistungen und damit Erlösen gebracht, der die großzügige apparative Ausstattung, die wir heute haben, überhaupt erst ermöglicht hat.

Die Festigung der Position des Herz-Zentrums, Stabilität der Arbeitsplätze und soziale Sicherheit für alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter war für Herrn Grotz immer ein zentrales Ziel seines Handelns. Um das Herz-Zentrum abzusichern, hat er zusammen mit Prof. Roskamm und in der Fortsetzung dessen, was bereits unter seinem Vorgänger angelegt war, in den späten 80er und früher 90er Jahren den Umbau des Benedikt Kreuz Reha-Abilitationszentrums in ein modernes Herz-Zentrum vorangetrieben, eine Entwicklung, die 1994 in der Namensänderung in Herz-Zentrum Bad Krozingen mündete.

Auch im neuen Jahrtausend bewegte Herrn Grotz die Frage: Wie kann das Herz-Zentrum abgesichert werden? Ist das Herz-Zentrum als Solitär mit der Gesellschaftsform eines eingetragenen Vereins, der nicht über eigenes Kapital verfügt, optimal aufgestellt, um in einem absehbar schwieriger werdenden sozialpolitischen und ökonomi-

schon Umfeld zu bestehen? Was muss der nächste konsequente Schritt in der kontinuierlichen Entwicklung des Herz-Zentrums sein?

Aus diesen Überlegungen ergab sich als logische Konsequenz das Konzept des Universitäts-Herzzentrum Freiburg - Bad Krozingen durch Fusion mit den kardio-vaskulären Fächern des Universitätsklinikums und Ausgliederung in eine neue, paritätisch geführte Gesellschaft. Die mittlerweile bevorstehende Gründung des Universitäts-Herzzentrums Freiburg - Bad Krozingen, kurz UHZ, sichert uns eine europäische Spitzenstellung in allen Bereichen der kardio-vaskulären Medizin, stärkt unsere Position im Wettbewerb um den besten Nachwuchs, bringt noch mehr internationale Reputation und damit ausländische Patienten und zementiert die Position unseres Standorts sowie die Sicherheit der Arbeitsplätze. Auch bin ich tief überzeugt, dass sich die schon von meinem Vorgänger, Prof. Roskamm, angelegte akademische Ausrichtung mit Leitlinien-relevanter klinischer Forschung dauerhaft nur im universitären Verbund erfolgreich fortführen lässt. So erreichen wir in diesem Jahr ein Unternehmensziel, auf das Geschäftsführung und Vorstand des Trägervereins im Dialog mit den leitenden Angestellten und dem Betriebsrat des Hauses über mittlerweile viele Jahre hingearbeitet haben.

Herr Grotz hat im Rahmen dieses Prozesses wahre Herkulesarbeit geleistet. In oft langwierigen und schwierigen Verhandlungen hat er am Ende zusammen mit unseren Partnern im Universitätsklinikum seine fast schon sprichwörtlichen „guten Lösungen“ gefunden, die getragen sind von Fürsorge für seine Mitarbeiter und Patienten. So konnten unsere Eckpunkte im Vertragswerk festgeschrieben werden:

- dass wir nicht unter das Dach des Universitätsklinikums schlüpfen, sondern gemeinsam etwas Neues Eigenständiges gründen, in dem beide Seiten gleichberechtigt vertreten sind,
- dass unsere Wertekultur, die effiziente Organisationstruktur und die raschen Entscheidungswege bestehen bleiben,
- dass kein Mitarbeiter vertraglich oder materiell schlechter dasteht,
- dass die Mitarbeitervertretung erhalten bleibt,
- und dass der Trägerverein Besitzer der Immobilien bleibt und eigene finanzielle Spielräume behält.

Der konstruktiven Arbeit von Herrn Grotz ist es wesentlich zu verdanken, dass wir eine Struktur bekommen, die uns noch bessere Bedingungen schafft, unsere Unternehmenswerte zu realisieren. Wir werden am Ende dieser Entwicklung noch abgesicherter dastehen, als dies im Moment schon der Fall ist.

Aber noch ist die Entwicklung nicht abgeschlossen. Ich bin deshalb froh, dass Herr Grotz nur aus dem operativen Geschäft als Geschäftsführer ausscheiden wird, uns aber als stellvertretender Vorstandsvorsitzender des Trägervereins und im Aufsichtsrat des UHZ strategisch weiter unterstützen wird und die Hand über sein Herz-Zentrum halten wird.

Hinter einem erfolgreichen Mann steht häufig eine starke Frau. Herr Grotz ist seit über 40 Jahren mit seiner Frau Renate verheiratet, sie haben einen Sohn und zwei Töchter und bereits 6 Enkelkinder. Sie, verehrte Frau Grotz, die Sie seit vielen Jahren im sozial-caritativen Bereich ehrenamtlich tätig sind, haben einen nicht unwesentlichen Anteil am für uns so erfolgreichen Wirken Ihres Mannes. Nehmen Sie dafür den Dank und die hohe Anerkennung aller Mitarbeiter des Herz-Zentrums entgegen.

Lieber Herr Grotz, ich selbst begleite Sie seit Oktober 2001, seit nunmehr über 8 Jahren. In der Entwicklung und Umsetzung neuer Konzepte, sei es in medizinischen Abläufen, Organisationsstruktur oder Wissenschaft, waren Sie für mich immer ein starker, verlässlicher und besonnener Partner. Ich habe viel von Ihnen gelernt. Als Arzt bin ich angetreten, gute Medizin zu machen. Zu guter Medizin gehören aber nicht nur fachliche Expertise, handwerkliches Können und persönliche Zuwendung, genauso gehören dazu eine patientenfreundliche Organisation, zufriedene Mitarbeiter und eine stabile wirtschaftliche Basis. Dass wir in diesem Sinne gemeinsam gute Medizin machen konnten, dafür danke ich Ihnen ganz persönlich sehr.

Lieber Herr Grotz, im Namen aller Anwesenden wie auch im Namen aller Mitarbeiter und Patienten gratuliere ich Ihnen zu 23 Jahren überaus erfolgreicher Arbeit für unser Herz-Zentrum. Ihr Wirken findet unseren höchsten Dank und unsere höchste Anerkennung. Sie hinterlassen ein wohlbestelltes Haus, wir werden in Ihrem Sinne und mit Ihrer Unterstützung als Vorstand des Trägervereins und als Aufsichtsrat des Universitäts-Herzzentrums daran weiter bauen.

Herr Bernhard Grotz bedankte sich in seiner Schlussrede bei allen seinen Weggefährten, - nicht zuletzt auch für die Unterstützung durch seine beim Festakt anwesende Familie.

Von seiner gesamten Mitarbeiterschaft verabschiedete sich Herr Bernhard Grotz am Abend des gleichen Tages mit einer großen Mitarbeiter-Party in allen Räumen des Bad Krozinger Kurhauses. Von seinen Mitarbeitern erhielt Herr Bernhard Grotz zu seinem Abschied eine neue Klarinette geschenkt, die der er noch am gleichen Abend vorsichtig ausprobierte und - das klang schon sehr gut.

Die Assistenzärzteschaft komplettierte das Geschenk mit einem Gutschein für Klarinettenunterricht hinzu. Ein Film mit dem Namen „Bernie - the Blockbuster“ mit Beiträgen vieler Mitarbeiter unterstrich die herausragende Führungspersönlichkeit und Beliebtheit unseres langjährigen kaufmännischen Direktors. Eine der wesentlichen Botschaften des Filmes soll am Ende dieses Beitrages stehen:

**Herr Grotz, vielen vielen Dank für alles, bleiben Sie in unserer Nähe**