

11. bis 14. 4. 2012

78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

in Mannheim



Interventionelle kardiovaskuläre Therapie

Vom 11. bis 14. April 2012 findet in Mannheim die 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) statt. Rund 8000 aktive Teilnehmer aus vielen europäischen und außereuropäischen Ländern werden zu der Tagung erwartet, die traditionell im Congress Center Rosengarten in Mannheim stattfindet. Die Jahrestagung bietet eine umfassende Übersicht aller kardiologischen Themengebiete von der Grundlagenforschung bis hin zu aktuellen klinischen Studien. Kongresspräsidentin in diesem Jahr ist Prof. Dr. Ellen Hoffmann aus München.

Der Kongress steht 2012 unter dem Motto „Interventionelle kardiovaskuläre Therapie“. Das Hauptthema wird in 12 Hauptsitzungen im Hinblick auf den aktuellen Stellenwert und neue Aspekte von Verfahren zur koronaren und nicht-koronaren Katheterintervention sowie der interventionellen Elektrophysiologie und Herzklappentherapie vorgestellt. Darüber hinaus enthält das Programm pathophysiologische und pharmakologische Grundlagenthemen, die auch für das periprozedurale Management der Patienten wichtig sind. Gerade bei der Entwicklung neuer Therapiemaßnahmen, wie zum Beispiel der katheterbasierten Klappenintervention, hat die enge Zusammenarbeit der unterschiedlichen Disziplinen zu einer exzellenten Qualität in der Einführung und Standardisierung dieser innovativen Methoden geführt.

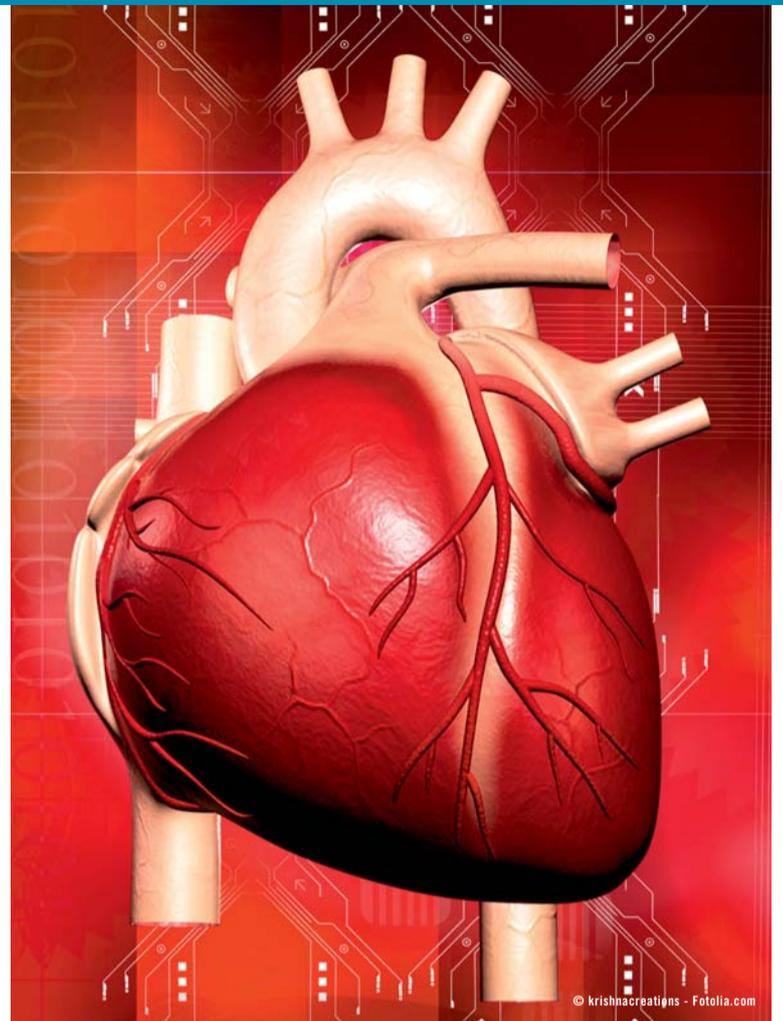
Kardiologie im Überblick

Neben dem Schwerpunktthema werden – wie in jedem Jahr – die wichtigsten aktuellen Themen aus sämtlichen Bereichen der kardiovaskulären Medizin von ausgewiesenen Experten dargestellt. Das umfassende Tagungsprogramm enthält 57 Postersitzungen und 77 Abstract-Vortragssitzungen mit einer Gesamtzahl von 1125 akzeptierten Beiträgen. Diese geben einen hervorragenden Überblick über den derzeitigen Stand der kardiovaskulären Wissenschaft, neue Ansätze in der Grundlagenforschung, der Diagnostik und der Therapie von Herzerkrankungen. Die zunehmende inhaltliche Vertiefung kardiologischer Schwerpunktthemen spiegelt sich eindrucksvoll in der großen Zahl von 34 Arbeitsgruppensitzungen wider und unterstreicht die Bedeutung einer gemeinsamen Tagung.

Umfangreicher Austausch

Darüber hinaus bietet die Frühjahrstagung den optimalen Rahmen für den fachlichen Erfahrungsaustausch zwischen Grundlagenforschern, Klinikärzten und niedergelassenen Kollegen. Eine umfangreiche Industrieausstellung ermöglicht zudem, sich einen guten Überblick zu verschaffen und interessante Fachgespräche zu führen. Neben den wissenschaftlichen Neuigkeiten werden gewiss auch berufspolitische Themen in den Pausengesprächen und bei den Abendveranstaltungen eine Rolle spielen. Zum Abschluss der Jahrestagung am Samstag werden die Highlights der Tagung von kompetenten Fachvertretern zusammengefasst.

Wir sind sicher, dass Ihnen das schöne Ambiente im Kongresszentrum Rosengarten in Mannheim gefallen wird. Der MedReport wünscht allen Kongressteilnehmern eine erfolgreiche und inspirierende Tagung.



ALLGEMEINE HINWEISE

11. bis 14. April 2012

78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

KONGRESSORT

Congress Center Rosengarten Mannheim
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim

TAGUNGSTHEMA

Interventionelle kardiovaskuläre Therapie

VERANSTALTER

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Achenbachstraße 43, 40237 Düsseldorf
Tel.: +49-211 600692-0, Fax: +49-211 600692-10
info@dgk.org

TAGUNGSPRÄSIDENTIN

Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann
Städt. Klinikum München GmbH, Herzzentrum München-Bogenhausen
Klinik für Kardiologie u. Internistische Intensivmedizin
Englschalkinger Straße 77, 81925 München
Tel.: +49-89-9270-2070, Fax: +49-89-9270-2683
ellen.hoffmann@klinikum-muenchen.de

KONGRESSORGANISATION DER GESELLSCHAFT

Elke Vasilescu · Andrea Wieland · Sabrina Hamm
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Achenbachstraße 43, 40237 Düsseldorf
Tel.: +49-211-600692-31 /-34 /-37
kongress@dgk.org

KONGRESSORGANISATION

m:con – mannheim:congress GmbH
Daniela Ruckriegel
Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim
Tel.: +49-621-4106-137, Fax: +49-621-4106-80137
daniela.ruckriegel@mcon-mannheim.de

<http://ft2012.dgk.org>

INHALT



2 Neue Biomarker und Therapieansätze bei AF MicroRNAs

Reza Wakili

3 ESC Congress 2012: „From Bench to Practice“

4 Mechanismen von Vorhofflimmern Interstitielle Veränderungen und Remodeling

Stephan Baldus

4 Renale Sympathikus-Denervation Wirkung jenseits der Hypertoniebehandlung

Mathias Lenski, Felix Mahfoud, Michael Böhm

6 Aktueller Stand und Evidenz Vorhofflohr-Verschluss

Horst Sievert, Stefan Bertog, Ilona Hofmann

7 Haben sie ausgedient? Cumarine bei kardiovaskulären Risikopatienten

Jan Steffel, Thomas F. Lüscher

8 Fortgeschrittene Herzerkrankung Regenerative Therapien

David M. Leistner, Andreas M. Zeiher

9 Stark beeinträchtigte hämostatische Funktion und Thrombusbildung in GPVI/CLEC-2-depletierten Mäusen Mechanismen der thrombozytären Adhäsion und Aktivierung

Markus Bender, Bernhard Nieswandt

10 Pro transkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) Nach wie vor nur ein Konzept für Hochrisikopatienten?

Thorsten Wahlers, Navid Madershahian, Max Scherner

12 Neue Indikationen für die CRT-Therapie

Christian Butter

13 Neue Substanzen und Wirksamkeit – ein Update Thrombozytenhemmung bei akutem Koronarsyndrom

Johann Bauersachs

14 Vorhofflimmern Operative Therapie

Nicolas Doll

14 Neue pharmakologische Therapieansätze Akut dekompensierte Herzinsuffizienz

Andreas Rolf

15 Koronare Herzkrankheit Genomische Marker zur Risikoprädiktion

Thorsten Kessler, Heribert Schunkert

16 Buchtipps · Kalender · Impressum

www.medreports.de

Neue Biomarker und Therapieansätze bei AF MicroRNAs

Reza Wakili, München

Vorhofflimmern ist immer noch die häufigste klinische Arrhythmie und die aktuell verfügbaren Therapieansätze sind weiterhin nicht zufriedenstellend. Die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen soll dazu beitragen, neue Therapieansätze zu entwickeln. Die Forschung im Gebiet der microRNAs ist in den letzten Jahren in das Zentrum der kardiovaskulären Forschung gerückt. Die wissenschaftliche Arbeit in den letzten Jahren hat neue Erkenntnisse bzgl. der möglichen Rolle der microRNAs bei Vorhofflimmern und atrialen Remodelingprozessen geliefert. Dadurch generiert sich eine interessante klinische Perspektive mit möglichen neuen Therapieansätzen und eine potenzielle Rolle als Biomarker.

Im Bereich der therapeutischen Möglichkeiten bei Vorhofflimmern wird viel geforscht und es wurden auch Fortschritte in den letzten Jahren erzielt. Der Therapieerfolg, sowohl der pharmakologischen als auch der interventionellen Therapien, ist jedoch immer noch nicht wirklich zufriedenstellend [1, 2]. Im Hinblick auf eine weitere Verbesserungen der Therapiestrategien, mit klarer Zuordnung der bestmöglichen Therapie für den individuellen Patienten sowie für das frühzeitige Erkennen eines Risikopatienten, scheint die Entschlüsselung der zugrundeliegenden Mechanismen der Vorhofflimmerentstehung und -unterhaltung sehr wichtig. Neben den Fortschritten der Genetik in den letzten Jahren bestimmte zuletzt ein komplett neues Gebiet die kardiovaskuläre Grundlagenwissenschaft: die microRNA (miRNA) [3].

Die microRNA

Bei microRNAs (miRNAs) handelt es sich um nicht-kodierende kurze, ca. 20–25 Nukleotide lange RNA-Fragmente, welche ubiquitär vorkommen und direkt in die Gen-Regulation des Transkription-Translations-Prozesses eingreifen. miRNAs sind funktionell reine Repressoren der Genexpression, d.h. sie sind in der Lage, den Umschreibevorgang der mRNA zu Proteinen zu unterbinden und damit zu einer reduzierten Expression des betreffenden Zielproteins zu führen. Es wird vermutet, dass mehr als 1000 miRNAs im menschlichen Genom kodiert werden, welche ihrerseits wiederum verschiedene multiple Proteine bzw. die zugehörige miRNAs beeinflussen [4]. Des Weiteren ergaben neueste Untersuchungen, dass miRNAs in Form von Vesikeln stabil im Blut zirkulieren und ihnen damit ggf. auch eine potenzielle Rolle als Biomarker z. B. bei der koronaren Herzerkrankung oder der Herzinsuffizienz zukommen könnte [5, 6].

Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns lässt sich grob in zwei zugrundeliegende arrhythmogene Hauptmechanismen unterteilen: Ektopie und Reentry (kreisende Erregung). Reentry basiert hauptsächlich auf funktionellen elektrophysiologischen Veränderungen (z. B. Verkürzung der Refraktärzeit), welche u. a. durch veränderte Funktion oder Expression von Ionenkanälen mit

verursacht wird, oder auf einem strukturellen Substrat (z. B. durch Narben- oder Fibrosebildung), welches eine anatomische Voraussetzung für eine kreisende Erregung schafft [7].

Rolle der miRNAs bei elektrischen Remodelingvorgängen

Im Rahmen des elektrischen Remodelings stehen v. a. die Verkürzung der Aktionspotenzialdauer im Vordergrund und die damit assoziierte Veränderung spezifischer Ionenkanalexpression und -aktivität. In diesem Zusammenhang sind bis zum heutigen Zeitpunkt bereits einige miRNAs untersucht und beschrieben worden. Hierbei konnte u. a. der miR-1 (Regulation einer I_{K1} -Untereinheit), miR-26 (Regulation einer I_{K1} -Untereinheit) und miR-328 (Regulation von I_{CaL} -Untereinheiten) eine potenzielle Rolle zugeordnet werden [3].

Rolle der miRNA in strukturellem Remodeling

Auch im Hinblick auf das atriale strukturelle Remodeling konnten verschiedene miRNAs als potenziell interessant identifiziert werden. So konnten Shan et al. zeigen, dass in einem Hundemodell mit prominenter atrialer Fibrose sowohl miR-133a als auch miR-590 in atrialen Fibroblasten vermindert waren und mit einer vermehrten Expression des TGF- β 1 und des TGF- β 1-Rezeptors einhergingen, welche als direkte Zielgene dieser miRNAs identifiziert werden konnten [3]. Duisters et al. konnten nachweisen, dass miR-133 und miR-30 auch direkt in die Fibrosekaskade eingreifen [3]. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass miR-29b einen wichtigen Regulator der atrialen Kollagenproduktion darstellt [8]. Hinsichtlich der miR-21, welche wohl indirekt (durch erhöhte

Expression) profibrotisch zu wirken scheint, konnte zudem durch die Arbeitsgruppe von Prof. U. Laufs eine potenzielle Rolle der miR-21-Hochregulation hinsichtlich des Krankheitsbildes Vorhofflimmern und atrialer Fibrose beschrieben werden [9].

Möglicher therapeutischer Einsatz

Die zukünftige Rolle der microRNA in der kardiovaskulären Medizin und auch speziell beim Vorhofflimmern erscheint potenziell sehr interessant und vielversprechend. Dies basiert v. a. auf zwei Punkten: (1) miRNAs scheinen in viele verschiedene Remodelingvorgänge einzugreifen und bieten sich damit natürlich als ein interessantes therapeutisches Ziel an. (2) miRNAs können relativ einfach und gezielt mittels Einbringen von spezifischen miRNA-Antagonisten (Antagomir, LNAs) in ihrer Funktion manipuliert werden, in dem diese komplementärsträngigen Antagonisten die miRNA spezifisch binden und damit ausschalten [10]. Besonders die Möglichkeit fibrotische Prozesse zu unterbinden, ist im Hinblick auf das Vorhofflimmern wahrscheinlich eine interessante Möglichkeit, um dem strukturellen Remodeling entgegen zu wirken.

Biomarker

Während der therapeutische Einsatz der miRNA in der Klinik noch weiter in der Zukunft liegt, ist eine Bedeutung der miRNA als Biomarker im klinischen Alltag doch denkbar. Wie anfangs beschrieben wurde die miRNA bereits als Biomarker bei verschiedenen klinischen Krankheitsbildern untersucht [5, 6, 11, 12]. Im Hinblick auf die Rolle der miRNA als AF-Biomarker untersuchte unsere Gruppe eine Reihe von Patienten mit Vorhofflimmern. In unserem Patienten-



Dr. Reza Wakili

tenkollektiv konzentrierten wir uns auf miRNAs, welche potenziell in das strukturelle atriale Remodeling eingreifen. Hierbei konnten wir nachweisen, dass eine spezifische miRNA im Plasma von Patienten mit Vorhofflimmern signifikant erniedrigt ist im Vergleich zu herzgesunden Patienten. Diese Daten legen nahe, dass diese miRNA möglicherweise als Biomarker bei Vorhofflimmern eine potenzielle Rolle einnehmen und basierend auf den grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen (profibrotische Rolle der miRNA) als Surrogatmarker für das Ausmaß der atrialen Umbauvorgänge fungieren könnte, was natürlich einen wichtigen Einfluss auf die patientenspezifische Vorhofflimmertherapie zur Folge hätte.

All diese Annahmen sind aktuell zwar rein hypothetisch, basieren hauptsächlich auf experimentellen Daten und müssen weiter untersucht werden. Doch insgesamt scheint die miRNA ein interessanter neuer Faktor bei Vorhofflimmern zu sein (Abb. 1), dem in der Zukunft ggf. eine wichtige Rolle zukommt.

LITERATUR

- Wakili R et al. Molecular mechanisms of atrial Fibrillation. Potential role of microRNAs as new therapeutic targets and potential biomarkers. Herz. 2012 Feb (in press).
- Breithardt G et al. The German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET). Herz 2008; 33(8): 548-55.
- Wang Z et al. Cardiovasc Res 2011; 89: 710-21.
- Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116: 281-97.
- Fichtlscherer S et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. Circ Res 2010; 107: 677-84.
- Sinner M et al. Recent advances in the genetics of atrial fibrillation: from rare and common genetic variants to microRNA signaling. Cardiogenetics 2011; 1(s1): e7.
- Wakili R et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. J Clin Invest 2011; 121: 2955-68.
- Wakili R et al. Heart Rhythm, Vol 8, Issue 5S, May 2011.
- Adam O et al. Bedeutung der microRNA-21 bei atrialer Fibrose und Vorhofflimmern. Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011.
- Thum T. MicroRNA therapeutics in cardiovascular medicine. EMBO Mol Med 2012; 4(1): 3-14.
- Tijssen AJ et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. Circ Res 2010; 106(6): 1035-9.
- Mínguez B, Lachenmayer A. Diagnostic and prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. Dis Markers 2011; 31(3): 181-90.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Reza Wakili
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Universität München
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München
reza.wakili@med.uni-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 11. April 2012
15:30–17:00 Uhr
Saal 5, 1. OG

Mechanismen von Vorhofflimmern

Vorsitz: D. Dobrev (Mannheim),
G. Heusch (Essen)

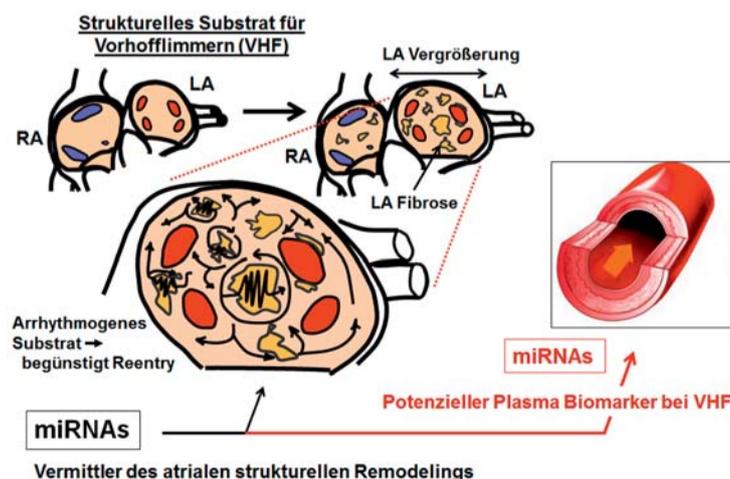


Abb. 1: Illustration der potenziellen Rolle der microRNAs bei Vorhofflimmern.

25. bis 29. August in München ESC Congress 2012: „From Bench to Practice“

Zum diesjährigen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology – ESC) in München werden über 30.000 Teilnehmer aus mehr als 150 Ländern erwartet. Erforschung, Management und Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen im Zentrum dieser weltweit wichtigsten Zusammenkunft von Kardiologen, Herzchirurgen, Pflegekräften, Allgemeinmediziner, Wissenschaftlern, Technikern, Medizinstudenten, Führungskräften aus dem Gesundheitswesen, Mitgliedern von Aufsichtsbehörden und anderen in diesem Bereich tätigen Experten. Der Kongress findet vom 25.–29. August 2012 in der Messe München statt.

Das Thema des Kongresses 2012 lautet „From Bench to Practice“. In diversen Sitzungen wird intensiv diskutiert, auf welche Weise neue Methoden möglichst schnell in der klinischen Praxis Anwendung finden können. „Wir haben uns für dieses Thema entschieden, weil noch viele neue Errungenschaften darauf warten, in die klinische Praxis umgesetzt zu werden“, erläutert Professor Michael Böhm, Vorsitzender des Programmkomitees für den ESC-Kongress.

Wie schon in den Vorjahren gibt das wissenschaftliche Programm einen Abriss über die wichtigsten Aspekte bei Diagnose, Management und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, wobei das gesamte Spektrum von der Grundlagen- über die klinische bis hin zur Bevölkerungsforschung abgedeckt wird. Die Kongressbereiche (Villages) sind nach Themen geordnet (Grundlagenforschung, Herzrhythmusstörungen usw.), sodass Teilnehmer mit einem Interessenschwerpunkt keine weiten Wege zurücklegen müssen. Jeder Bereich ist durch eine Nummer und eine Farbe gekennzeichnet.

Auf Wunsch zahlreicher Teilnehmer beginnt der diesjährige Kongress an einem Samstag und als krönender Abschluss findet am Mittwoch eine zweistündige Sitzung statt, bei der weltweit führende Experten die neuesten, auf dem Kongress vorgestellten Entwicklungen aus der Grundlagen-, der klinischen und der Bevölkerungsforschung noch einmal zusammenfassen.

In diesem Jahr sollen mehr Ergebnisse aus der klinischen Forschung präsentiert und mehr Sitzungen interaktiv gestaltet werden. Zum ersten Mal werden klinische Studien und Register zu einem bestimmen Thema in einer Update-Sitzung vorgestellt und aktuelle Ergebnisse aus der kardiovaskulären Medizin der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Auf vielfachen Wunsch wird es auch in diesem Jahr wieder zwei Arten von Fokussitzungen geben: Während „FOCUS Imaging Intervention“-Sitzungen werden Eingriffe aus Krankenhäusern in ganz Europa live per Satellit übertragen. In „FOCUS Cardiology Practice“-Sitzungen diskutiert ein internationales Experten-

gremium einen klinischen Fall, und das Publikum stimmt anschließend über die Behandlung ab.

Angesichts der Rekordsumme von 10.800 Abstracts, die letztes Jahr aus aller Welt eingesendet wurden, und über 4.200 Abstracts, die für Vorträge und Poster ausgewählt wurden,

erwarten wir auch 2012 eine starke Beteiligung. Seit dem Kongress in München 2008 gibt es einen attraktiven neuen Posterbereich, der das Engagement der ESC verdeutlicht, die besten Forschungsergebnisse weltweit zu präsentieren. Dieser Bereich ist der Weiterbildung und

dem gegenseitigen Austausch gewidmet und erweist sich stets als echter Publikumsmagnet.

Fünf Tage voller wissenschaftlicher Sitzungen, darunter mehr als 400 ESC-Sitzungen, machen den Kongress somit zur wichtigsten kardiovaskulären Veranstaltung des Jahres. „In Anbetracht der Menge an Teilnehmern und Sitzungen handelt es sich um das führende kardiovaskuläre Forum weltweit“, so Professor

Michel Komajda, Präsident der ESC. „Die Konferenz ist sehr international und die Vorträge sind von außerordentlich hoher Güte“, fügt er hinzu. „Das Thema ‚Vom Labor in die Praxis‘ macht deutlich, wie wichtig es ist, dass Ergebnisse und Fortschritte in der wissenschaftlichen Forschung möglichst umgehend zum Wohle des Patienten eingesetzt werden können.“

Quelle: ESC

Mechanismen von Vorhofflimmern

Interstitielle Veränderungen und Remodeling

Stephan Baldus, Hamburg

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung des Menschen und von entscheidender Bedeutung für die Prävalenz des ischämischen Schlaganfalls und das Fortschreiten der Herzinsuffizienz. So wesentlich diese Rhythmusstörung für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrienationen ist, so wenig verstanden ist die zugrundeliegende Pathophysiologie.

Letztlich haben moderne kathetergestützte Behandlungsstrategien wesentlich auch für das Verständnis der Pathophysiologie beigetragen: Der Erfolg der elektrischen Isolation ekotoper Trigger, z. B. aus den Pulmonalvenen, demonstriert die Bedeutung dieser Areale in der Frühform der Erkrankung – also typischerweise bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern. Die weit schwierigere Behandlung von Patienten mit länger bestehendem, meist persistierendem Vorhofflimmern zeigt aber auch, dass die Chronifizierung der Erkrankung eine hinsichtlich ihrer Pathophysiologie weitreichendere ist: Bei diesen Patienten genügt die Isolation potenzieller elektrischer Trigger der Pulmonalvenen nicht, die Therapie muss die Kompartimentierung des erkrankten Vorhofs mit einbeziehen. Auf der Suche nach pathophysiologischen Charakteristika dieser Erkrankung finden sich systemische Hinweise für entzündliche Ursachen: Wie auch für andere kardiovaskuläre Erkrankungen, z. B. die Koronarkrankheit oder die Herzinsuffizienz, fanden sich bei Patienten mit Vorhofflimmern Indikatoren für eine systemische Entzündung, wie erhöhte Leukozytenzahlen, erhöhte

Spiegel für CRP, Interleukine oder TNF-alpha und auch die leukozytäre Peroxidase MPO oder Matrix-degradierende Enzymsysteme aus Leukozyten. In Anbetracht der klinischen Assoziation zwischen Leukozytenzahl bzw. -aktivierung und der Propagation von Vorhofflimmern stellt sich die Frage, inwieweit ein mechanistischer Zusammenhang zwischen dieser Zellspezies und der Rhythmusstörung besteht. Im Wesentlichen begünstigen Leukozyten und ihre Enzymsysteme Veränderungen in der Erregungsausbreitung im Vorhof. Hier ist die Entstehung von

Fibrose von entscheidender Bedeutung. Vermehrte Deposition von insbesondere extrazellulärer Matrix ist entscheidend für den strukturellen Umbau der Vorhöfe und die damit vermehrte Inhomogenität der elektrischen Leitfähigkeit im Vorhof. Leukozyten begünstigen die Entstehung von Fibrose durch Generierung reaktiver Sauerstoffspezies, die Enzymsysteme – namentlich Matrixmetalloproteinasen – aktivieren, die für den Umbau des Vorhofs und die Deposition von Matrixproteinen verantwortlich sind. In der jüngeren Vergangenheit mehrten sich



Prof. Dr. Stephan Baldus

Befunde, die demonstrieren, dass vor allem neutrophile Granulozyten, also Zellen, die von primärer Bedeutung für die angeborene Immunantwort sind, diesen Prozess in entscheidender Weise unterhalten: Ein wichtiges Enzymsystem hierbei ist die NADPH-Oxidase, die über Bildung von freien Sauerstoffradikalen die Matrixgenerierung unterstützt. Ein weiteres Enzym, welches von Bedeutung ist für das atriale Remodeling durch Leukozyten, ist die Myeloperoxidase. Die Myeloperoxidase wird nach Aktivierung der Leukozyten aus Granula im Zellinneren freigesetzt, und propagiert in entscheidender Weise im Mausmodell sowohl Vorhoffibrose als auch die Vulnerabilität für Vorhofflimmern. Als „Aktivator“ für die Leukozyten-Degranulation in vivo avancierte Angiotensin II, ein Peptid, welches für die Pathophysiologie von Vorhofflimmern beim Menschen von anerkannter Bedeutung ist, bisher aber nicht in Zusammenhang mit der Leukozytenaktivierung im Rahmen dieser Erkrankung zu stehen schien. Interessanterweise ließ sich im Vorhof von Patienten mit Vorhofflimmern eine vermehrte Sequestration dieses

Enzyms nachweisen (Abb. 1), als Hinweis dafür, dass dieser Mechanismus auch für die Pathophysiologie beim Menschen von Bedeutung ist.

Zukünftige klinische Studien müssen zeigen, ob durch Modulation des Aktivierungszustands von Leukozyten allgemein bzw. durch Interaktion mit Enzymsystemen dieser Zellen das Entstehen bzw. Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst werden kann.

LITERATUR

- 1 Kannel WB et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82(8A): 2N-9N.
- 2 de Jong S et al. Biomarkers of myocardial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(5): 522-35.
- 3 Friedrichs K et al. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med* 2011; 17(10): 556-63.
- 4 Adam O et al. Rac1-induced connective tissue growth factor regulates connexin 43 and N-cadherin expression in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(5): 469-80.
- 5 Rudolph V et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med* 2010; 16(4): 470-4.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Stephan Baldus
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
Universitäres Herzzentrum Hamburg
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
baldus@uke.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 11. April 2012
15:30–17:00 Uhr
Saal 5, 1. OG

Mechanismen von Vorhofflimmern

Vorsitz: D. Dobrev (Mannheim),
G. Heusch (Essen)

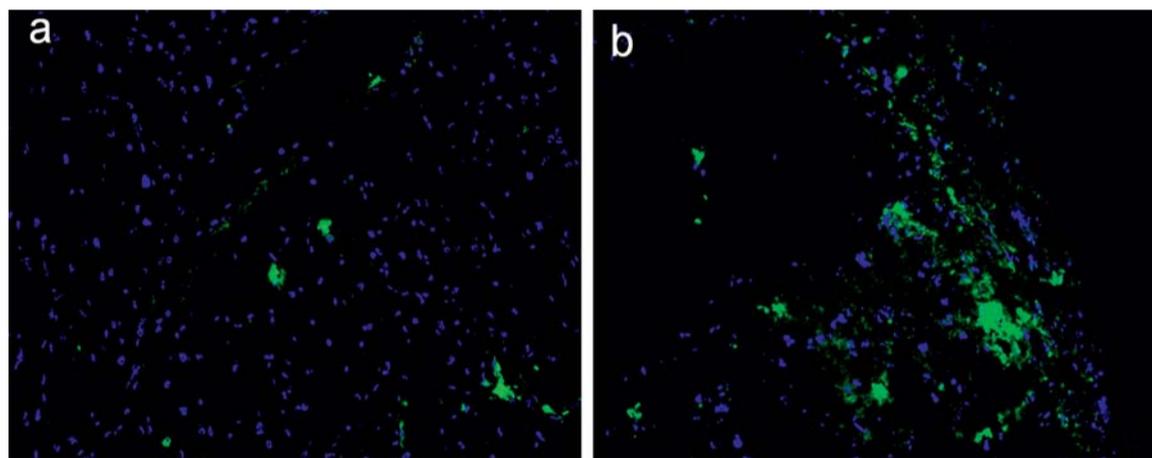


Abb. 1: Immunhistochemische Untersuchung von Vorhofgewebe eines Patienten ohne (a) und eines mit Vorhofflimmern (b), jeweils gewonnen im Rahmen einer Bypassoperation. Die Immunreaktivität für Myeloperoxidase ist in grün markiert, in blau die Zellkerne.

Renale Sympathikus-Denervation

Wirkung jenseits der Hypertoniebehandlung

Mathias Lenski, Felix Mahfoud und Michael Böhm, Homburg/Saar

Die arterielle Hypertonie gehört in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten chronischen kardiovaskulären Erkrankungen. Trotz gut verträglicher antihypertensiver Substanzen erreichen lediglich 5–17 % der behandelten Hypertoniker in Deutschland ihren Zielwertbereich im Sinne einer kontrollierten Hypertonie [1, 2]. Etwa 5–15 % aller Patienten mit Bluthochdruck weisen eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie auf. Bei der nicht einstellbaren Hypertonie kommt der Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine besondere Bedeutung zu.

Eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie ist definiert als eine nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung (>140/90 mmHg allgemein, >130–139/80–85 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus, >130/80 mmHg bei chronischer Nierenerkrankung) trotz antihypertensiver Dreifachtherapie in maximaler bzw. maximal verträglicher Dosierung, unter Einbeziehung eines Diuretikums [3, 4].

In der Pathophysiologie der medikamentös nicht einstellbaren Hypertonie sowie der Entwicklung von End-

organschäden und Komorbiditäten kommt der Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine besondere Bedeutung zu [5]. Afferente und efferente sympathische Nervenfasern stellen eine Verbindung zwischen den Nieren und dem zentralen Nervensystem her. Zur Behandlung der therapierefraktären Hypertonie steht mit der renalen Denervation eine neue interventionelle Therapieoption zur Verfügung [6, 7]. Durch eine selektive Unterbrechung dieser nervalen Verbindung mittels intravasaler (beide Aa. renales) Radiofre-

quenzablation kann die Aktivität des sympathischen Nervensystems moduliert werden [8, 9].

Symlicity-HTN-2-Studie

In die randomisierte, kontrollierte Symlicity HTN-2 Studie wurden zwischen Juni 2009 und Januar 2010 insgesamt 106 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eingeschlossen. Trotz der Einnahme von 5,3 ± 1,8 antihypertensiven Substanzen lag der Blutdruck bei 178/98 ± 16/17 mmHg [10]. Sechs Monate nach der renalen Denervation konnte

eine signifikante Reduktion des Blutdrucks um 32/12 mmHg (p<0,0001) beobachtet werden. Auch der häuslich gemessene Blutdruck konnte um 20/12 mmHg nach 6 Monaten reduziert werden. Bei 84 % der Patienten führte die renale Denervation nach 6 Monaten zu einer klinisch relevanten Blutdruckreduktion (Abnahme des systolischen Blutdrucks ≥ 10 mmHg). Ein hoher systolischer Blutdruck zum Untersuchungszeitpunkt (p<0,001) und die Einnahme von zentralwirksamen Sympatholytika (p=0,018) waren unabhängige

Prädiktoren einer deutlichen Blutdrucksenkung [11].

Ein negativer Einfluss der renalen Denervation auf die physiologische Adaptation von Blutdruck und Herzfrequenz bei körperlicher Aktivität konnte in einer Studie ausgeschlossen werden. Die bei 46 Patienten wiederholt durchgeführten spirometrischen Untersuchungen zeigten nach renaler Denervation eine signifikante Reduktion des Blutdrucks in Ruhe und während Belastung sowie eine erhaltene Blutdruckadaptation ohne Anhalt für chronotrope Inkompetenz oder negative Beeinflussung ventilatorischer Parameter (Abb. 1A und B) [12].

Hyperinsulinämie, Typ-2-Diabetes und Adipositas

Neben der Blutdruckreduktion ist durch eine Abnahme der sympathischen Aktivität eine positive Beeinflussung anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, die durch eine Überaktivität des zentralen Nervensystems charakterisiert sind, vorstellbar [13]. Eine chronische Aktivierung



Dr. Matthias Lenski



Dr. Felix Mahfoud



Prof. Dr. Michael Böhm

FORTSETZUNG VON SEITE 4
Wirkung jenseits der Hypertoniebehandlung

des sympathischen Nervensystems ist unter anderem auch mit einer Hyperinsulinämie, Typ-2-Diabetes und Adipositas assoziiert [14, 15]. Etwa 30 % der Patienten mit essenzieller Hypertonie leiden zusätzlich an einem metabolischen Syndrom und stellen somit eine Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen dar [16, 17]. Es besteht ein bidirektionaler Pathomechanismus zwischen sympathischer Überaktivität und Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie. In einer Pilotstudie führte eine renale Denervation bei 50 Patienten mit therapieresistanter Hypertonie neben einer signifikanten Blutdruckreduktion nach 3 Monaten zu einer Reduktion der Nüchterglukose, der Insulinkonzentration mit konsekutiver Abnahme der C-Peptidspiegels sowie zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität gemessen mittels HOMA-Index (Abb. 2a–d). Auch der Glukosemetabolismus im Rahmen von oralen Glukosetoleranztests ließ sich nach renaler Denervation verbessern. Der 2-Stunden-Blutzuckerwert reduzierte sich drei Monate nach der Intervention um 28 mg/dl ($p=0,012$) [18].

PCOS und OSAS

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) gehört zu den häufigsten endokrinologischen Erkrankungen der Frau. Weltweit sind ca. 5–10 % aller Frauen betroffen. Neben Veränderungen im Hormonhaushalt ist das PCOS mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, einer Insulinresistenz und erhöhten Blutdruckwerten assoziiert. Bei zwei Fallberichten führte eine renale Denervation bei Frauen mit PCOS zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität um 17 % gemessen mittels Insulinklamp sowie zu einer deutlichen Blutdruckreduktion [19]. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) hat bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eine hohe Prävalenz und ist durch eine sympathische Überaktivität charakterisiert. Im Rahmen einer Pilotstudie an 10 Patienten konnte nach renaler Denervation neben einer Blutdruckreduktion auch eine Verbesserung des OSAS-Schweregrades (gemessen anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index) sowie eine positive Beeinflussung des Glukosestoffwechsels nachgewiesen werden [20].

Zusammenfassung

Für Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ist die renale Denervation ein komplikationsarmes inter-

ventionelles Verfahren, das zu einer signifikanten und anhaltenden Blutdrucksenkung führen kann. Inwieweit sich dieses Verfahren auch zur Behandlung anderer Erkrankungen mit erhöhter sympathischer Aktivität (z. B. chronische Niereninsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz etc.) eignet, wird in laufenden Studien untersucht. Klinische Register und kontinuierliche Nachbeobachtungen der behandelten Patienten sind notwendig, um die Langzeiteffekte und die Sicherheit des neuen Verfahrens abschließend beurteilen zu können. Das German Renal Denervation (GREAT) Registry ist initiiert worden um Patienten nach renaler Denervation systematisch nachverfolgen zu können.

LITERATUR

- Lowel H et al. [Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies]. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 2586-91.
- Wolf-Maier K et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004; 43:10-7.
- DHL DH e.V. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2009; 38:137-88.
- Calhoun DA et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117: e510-26.

- Mahfoud F, Böhm M. [Interventional renal sympathetic denervation - a new approach for patients with resistant hypertension]. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 2422-5.
- Mahfoud F et al. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. Deutsches Arzteblatt international 2011; 108: 725-31.
- Mahfoud F et al. [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment]. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 2418.
- Krum H et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275-81.
- Schlaich MP et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. N Engl J Med 2009; 361: 932-4.
- Esler MD et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903-9.
- Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 2011; 57: 911-7.
- Ukena C et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1176-82.
- Sobotka PA et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. Clin Res Cardiol 2011; 100: 1049-57.
- Huggett RJ et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. Circulation 2003; 108: 3097-101.
- Vollenweider P et al. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. J Clin Invest 1993; 92: 147-54.
- Mancia G et al. The sympathetic nervous system in human hypertension. Acta phys-

ologica Scandinavica Supplementum 1997; 640: 117-21.

- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-6.
- Mahfoud F et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 2011; 123: 1940-6.
- Schlaich MP et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? J Hypertens 2011; 29: 991-6.
- Witkowski A et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension 2011; 58: 559-65.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Matthias Lenski
 Klinik für Innere Medizin III
 Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
 Universitätsklinikum des Saarlandes
 Kirrberger Straße
 66421 Homburg/Saar
 matthias.lenski@uniklinikum-saarland.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 12. April 2012
 11:00–12:30 Uhr
 Saal 5, 1. OG

Nicht-koronare Katheter-Interventionen

Vorsitz: U. C. Hoppe (Köln),
 R. H. Strasser (Dresden)

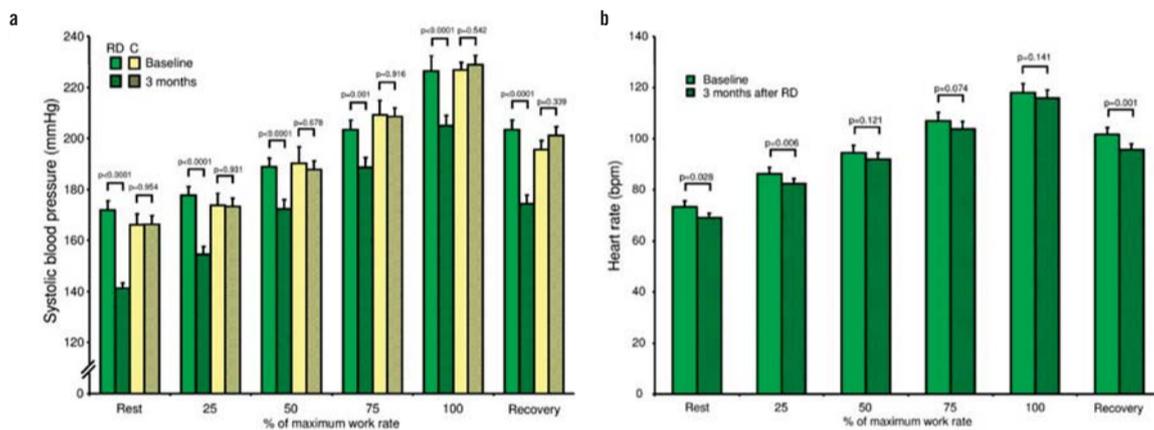


Abb. 1: Systolischer Blutdruck bei unterschiedlichen Belastungsstufen (Quartilen der maximal erreichten Belastungsstufe) und während Erholungsphase der Kontroll- (C) und der renalen Denervationsgruppe (RD) zu Untersuchungsbeginn (einfarbig) und nach 3 Monaten (schraffiert) (a). Herzfrequenz der RD-Gruppe bei unterschiedlichen Belastungsstufen (Quartilen der maximal erreichten Belastungsstufe) zu Untersuchungsbeginn (einfarbig) und nach 3 Monaten (schraffiert) (b).

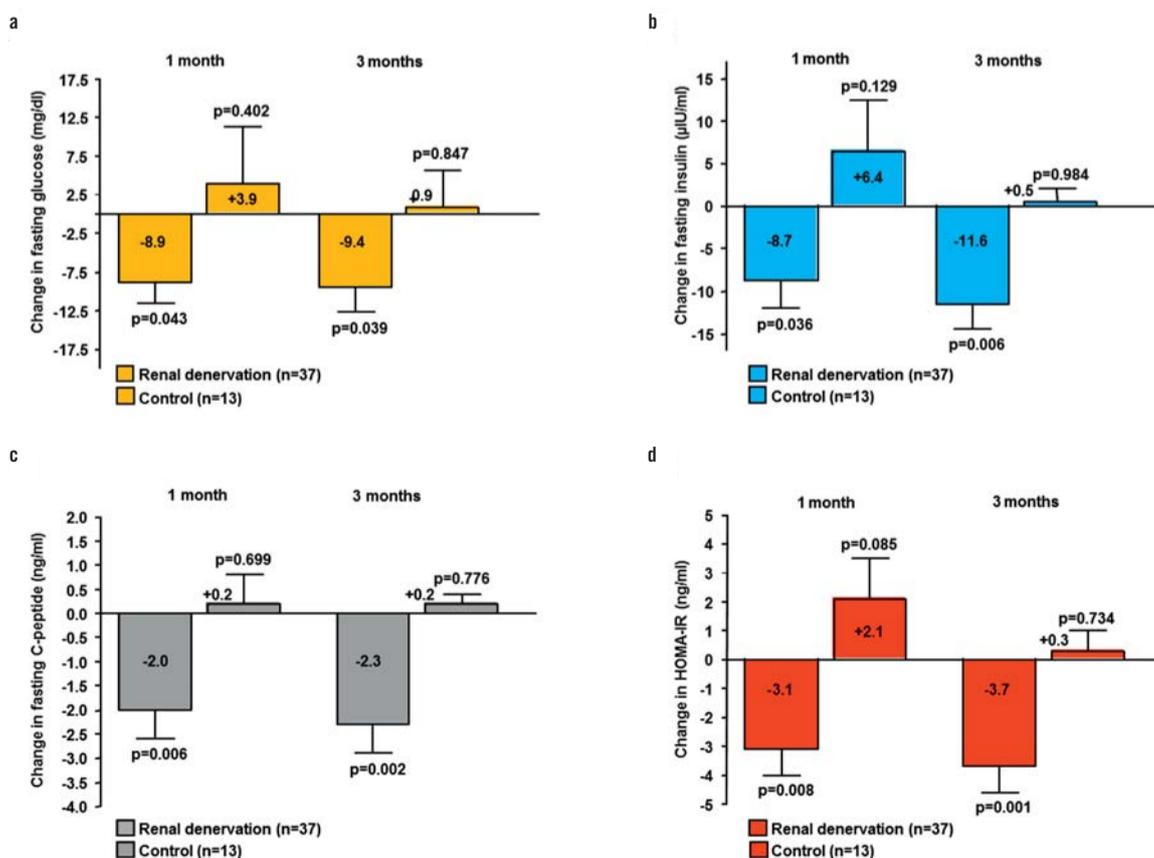


Abb. 2: Veränderungen der Nüchterglukose- (a), der Nüchterninsulin- (b) und der C-Peptidkonzentration (c) sowie der Insulin-Resistenz (HOMA-IR) (d) 1 und 3 Monate nach renaler Denervation verglichen zum Untersuchungsbeginn.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 12. April 2012
 13:00–14:30 Uhr
 Saal 22, 2. OG

SATELLITENSYMPOSIUM

BVS – Innovation in der interventionellen Gefäßtherapie

Vorsitz: Prof. Dr. Hugo A. Katus, Heidelberg
 Prof. Dr. Heinz-Peter Schultheiss, Berlin

13:00

Begrüßung und Einführung
 Prof. Dr. Hugo A. Katus, Heidelberg

13:05

DES – der derzeitige Goldstandard
 Prof. Dr. Julinda Mehilli, München

13:25

Der Einfluss der Vasomotion
 Prof. Dr. Thomas Münzel, Mainz

13:45

Bioresorbable Vascular Scaffold – the forth revolution
 Prof. Dr. Patrick Serruys, Rotterdam, NL

14:05

Erste Erfahrungen mit BVS in Deutschland
 Priv.-Doz. Dr. Christoph K. Naber, Essen

14:25

Abschlussdiskussion
 Prof. Dr. Heinz-Peter Schultheiss, Berlin

Mit freundlicher Unterstützung der
 Abbott Vascular Deutschland GmbH



Aktueller Stand und Evidenz

Vorhofohr-Verschluss

Horst Sievert, Stefan Bertog und Ilona Hofmann, Frankfurt a. Main

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Schlaganfallursachen. In der Regel bilden sich die Thromben im Vorhofohr (90 % bei Patienten mit non-valvulärem und 57 % bei Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern). Die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ist mit einer dramatischen Reduktion (60–70 %) von Schlaganfällen verbunden. Eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist jedoch mit erheblichem logistischem Aufwand verbunden und erfordert die Bereitschaft zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Außerdem führt sie zu einem höheren Blutungsrisiko. Deshalb werden bis zu 50 % aller Patienten mit Vorhofflimmern nicht mit Antikoagulationen behandelt. Neuere Antiko-

agulationen wie zum Beispiel der Thrombin-Antagonist Dabigatran, haben ein größeres therapeutisches Fenster und erfordern deshalb keine regelmäßige Überwachung. Sie sind jedoch gleichermaßen mit einem hohen Blutungsrisiko behaftet und haben wichtige, insbesondere gastrointestinale, Nebenwirkungen. Die Katheterablation des Vorhofflimmerns kommt derzeit nur bei symptomatischen Patienten in Betracht. Sie vermindert auch nicht das Risiko von Thromboembolien. Deshalb müssen diese Patienten weiter antikoaguliert werden. Deshalb besteht ein Bedarf an alternativen Methoden zur Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Diese Alternative steht in Form des

perkutanen Vorhofohrverschlusses zur Verfügung.

Es werden derzeit zwei Vorhof-Occcluder eingesetzt, der WATCHMAN® Atrial Appendage Occluder (Atritech Inc., Plymouth, MN, USA) und der Amplatzer® Cardiac Plug (AGA Medical, Minneapolis, MN, USA). Weitere befinden sich in vor-klinischen und klinischen Studien. Die Durchführbarkeit und Sicherheit der WATCHMAN-Implantation wurde zunächst in kleinen Studien nachgewiesen und die gleichwertige Stellung mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin in der Schlaganfall-Prävention zuletzt in PROTECT-AF gezeigt. In PROTECT-AF wurden 707 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zum perkutanen



Prof. Dr. Horst Sievert

Vorhofverschluss oder Behandlung mit Warfarin randomisiert (2:1). Bezüglich des primären Endpunktes (Schlaganfall, periphere Embolie oder Tod durch kardiovaskuläre Ursachen) war der perkutane Vorhofverschluss der Therapie mit Warfarin gleichwertig (3,0 pro 100 Patienten-Jahre beziehungsweise 4,9 pro 100 Patienten-Jahre). Hämorrhagische Schlaganfälle waren deutlich und signifikant seltener bei Patienten, bei denen das Vorhofohr verschlossen wurde. Ein erfolgreicher Verschluss definiert durch weniger als 5 mm Farb-Dopplersignal unmittelbar neben dem Occcluder konnte nach 6 Monaten bei 92 % erreicht werden. Antikoagulationen wurden bei 92 % aller Patienten, die mit dem Occcluder behandelt wurden, nach 6 Monaten abgesetzt. Inzwischen konnten die Ergebnisse des Vorhofohrverschlusses nochmals deutlich verbessert werden (CAPS Registry).

Der Amplatzer Cardiac Plug (ACP) ist der andere derzeit in der konischen Routine eingesetzte Vorhofohr-Occcluder. Derzeit wird mit die-

sem Occcluder eine randomisierte Studie durchgeführt. Eine neue Methode des Vorhofohrverschlusses ist eine minimal invasive transperikardiale Ligatur. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass kein Fremdkörper im Herzen zurück bleibt.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Horst Sievert
CardioVasculäres Centrum Frankfurt
Sankt Katharinen
Seckbacher Landstraße 65
60389 Frankfurt
horstsievertMD@aol.com

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 12. April 2012
11:00–12:30 Uhr
Saal 5, 1. OG

Nicht-koronare Katheter-Interventionen

Vorsitz: U. C. Hoppe (Köln),
R. H. Strasser (Dresden)

ANKÜNDIGUNG

6. bis 8. Dezember 2012 in Berlin

36. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention

KONGRESSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. med. Ulrich Kintscher
Prof. Dr. med. Ulrich Wenzel

www.hypertonie-2012.de

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 12. April 2012
13:00–14:30 Uhr
Saal 5, 1. OG

LUNCHSYMPOSIUM

Therapeutische Strategien – am Puls der Zeit

Vorsitz: Prof. Dr. Dr. Gerd Heusch, Essen; Prof. Dr. Erland Erdmann, Köln

Einleitung

Prof. Dr. Erland Erdmann, Köln

Der kardiovaskuläre Risikopatient von heute – Deutschland im internationalen Vergleich

Dr. Anselm Kai Gitt, Ludwigshafen

Symptomatik und gleichzeitig Prognose verbessern durch exklusive Herzfrequenzreduktion – evidenzbasiert therapieren

Prof. Dr. Carsten Tschöpe, Berlin

Herzfrequenz im klinischen Alltag

Prof. Dr. Thomas Münzel, Mainz

Neue Konzepte in der poststationären Patientenversorgung

Prof. Dr. med. Christiane E. Angermann, Würzburg

Zusammenfassung

Prof. Dr. Dr. Gerd Heusch, Essen

Mit freundlicher Unterstützung der
SERVIER Deutschland GmbH



AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Ivabradin nun auch für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zugelassen

Bereits seit sechs Jahren wird der I_f -Kanal-Hemmer Ivabradin (Procoralan®) mit großem Erfolg zur Prognoseverbesserung und Symptomreduktion bei symptomatischen KHK-Patienten im Sinusrhythmus eingesetzt. Ab sofort besteht nun auch für Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz die Indikation zu einer Therapie mit Ivabradin. In der SHIT-Studie profitierten Herzinsuffizienz-Patienten mit erhöhter Herzfrequenz durch die zusätzliche Ivabradin-Gabe sowohl von einem signifikanten Rückgang der Gesamtmortalität als auch aller kardiovaskulären Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte.

Derzeit leiden alleine in Deutschland ca. 1,6 Millionen Menschen an chronischer Herzinsuffizienz mit einer jährlichen Zuwachsrate von etwa 250.000 Patienten. Obwohl die Einführung von Betablockern, ACE-Hemmern, AT1-Rezeptorblockern und Aldosteron-Antagonisten zu einer Verbesserung der Prognose geführt hat, ist in fortgeschrittenen Stadien die 1-Jahres-Sterblichkeit mit bis zu 50 % unverändert hoch, woraus sich ein dringender Bedarf an neuen, gut verträglichen Medikamenten zur Senkung von Mortalität und Morbidität ableitet.

Am 9. Februar 2012 hat die europäische Zulassungsbehörde EMA grünes Licht für den Einsatz von Ivabradin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II–IV und systolischer Dysfunktion im Sinusrhythmus gegeben, wenn eine Ruhe-Herzfrequenz von ≥ 75 /Min vorliegt.

Die neue Indikation basiert auf den positiven Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten SHIT-Studie mit 6558 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVEF ≤ 35 %) und einer erhöhten Herzfrequenz [1]. Darin hatten Swedberg et al. gezeigt, dass nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von knapp zwei Jahren durch Ivabradin zusätzlich zu einer bereits bestmöglichen Standardtherapie einschließlich Betablocker und

ACE-Hemmer der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz signifikant um 18 % gesenkt wurde ($p < 0,0001$). Auch die wichtigen Endpunkte Tod aufgrund von Herzinsuffizienz (-26 %, $p = 0,014$) und Hospitalisierung aufgrund von sich verschlechternder Herzinsuffizienz (-26 %, $p < 0,0001$) wurden signifikant reduziert.

Eine auf Anregung der EMA angestrebte Analyse ergab, dass bei Anlegen einer Ausgangs-Herzfrequenz von ≥ 75 /Min. – was bei zwei Drittel der SHIT-Patienten der Fall war – der zusätzliche Therapienutzen von Ivabradin sogar noch ausgeprägter war und sämtliche Endpunkte einschließlich der Gesamtmortalität signifikant verbessert wurden [2]. Der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund verschlechterter Herzinsuffizienz (-24 %, $p < 0,0001$) fiel nun noch deutlicher zugunsten von Ivabradin aus. Kardiovaskuläre Todesfälle und auch die Gesamtsterblichkeit waren um jeweils 17 % seltener ($p = 0,0166$ bzw. $0,0109$) – vor dem Hintergrund einer in SHIT bereits optimalen medikamentösen Therapie zur Besserung der Prognose ein bemerkenswertes Ergebnis, das die EMA konsequenterweise zur Indikationserweiterung für Ivabradin veranlasste.

Neben dem großen prognostischen Nutzen ist Ivabradin zugleich auch

symptomatisch hocheffektiv, so verbesserte sich die NYHA-Klasse der Patienten bereits in der SHIT-Primäranalyse signifikant häufiger, wenn die Patienten zusätzlich Ivabradin erhielten (28 vs. 24 %, $p = 0,001$) [1]. Dies resultiert nach den Ergebnissen einer SHIT-Substudie in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p < 0,001$) [3]. Die in einer weiteren Substudie unter Ivabradin beobachtete Umkehr des kardialen Remodeling und Besserung der linksventrikulären Funktion (je $p < 0,001$) machen die verbesserte Prognose dieser kardiovaskulären Risikopatienten zudem auch mechanistisch plausibel [4].

Dosierungsempfehlung:

Die Therapie sollte mit täglich 2 x 5 mg/Tag Ivabradin begonnen und bei Bedarf, d. h. einer Herzfrequenz von > 60 /Min., nach zwei Wochen auf 2 x 7,5 mg/d erhöht werden. Sinkt die Herzfrequenz auf < 50 /Min., wird die Dosis halbiert. Bei Über-75-Jährigen kann mit der halben Anfangsdosis begonnen werden.

LITERATUR

- Swedberg K et al. Lancet 2010; 376: 875–85.
- Fachinformation Procoralan®, Februar 2012.
- Ekman I et al. Eur Heart J 2011; 32: 2395–404.
- Tardif JC et al. Eur Heart J 2011; 32: 2507–15.

Haben sie ausgedient? Cumarine bei kardiovaskulären Risikopatienten

Jan Steffel und Thomas F. Lüscher, Zürich



Priv.-Doz. Dr.
Jan Steffel

Prof. Dr.
Thomas F. Lüscher

Zusammenfassend werden die neuen Antikoagulanzen also bei einer Vielzahl Patienten mit Vorhofflimmern oder venöser Thromboembolie die etablierten Vitamin-K-Antagonisten ersetzen. Gleichwohl sind letztere weiterhin für einige Patientenpopulationen indiziert, so dass sie uns für eine Reihe Patienten auch in den nächsten Jahren noch erhalten bleiben werden.

KORRESPONDENZADRESSE
Priv.-Doz. Dr. med. Jan Steffel
Klinik für Kardiologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich, Schweiz
jan.steffel@usz.ch

Vortrag gehalten anlässlich der 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, 1. bis 4. 2. 2012, St. Gallen

Zur Schlaganfallsprophylaxe beim Vorhofflimmern sowie zur Behandlung und Langzeitprophylaxe von venösen Thromboembolien kommen momentan vor allen Dingen Vitamin-K-Antagonisten zum Einsatz. Obwohl unter optimalen Bedingungen effektiv und verhältnismäßig sicher, ist diese Therapie in der klinischen Praxis nicht selten problematisch.

Dies ist zum einen auf die häufige Interaktion mit Medikamenten und Lebensmittels zurückzuführen, welche über Beeinflussung der Pharmakokinetik und -dynamik zu teilweise erratischen und unvorhersehbaren Veränderungen in der antikoagulatorischen Wirkung dieser Substanzen führen können. Letzteres ist aufgrund der geringen therapeutischen Breite der Vitamin-K-Antagonisten besonders problematisch. Als Folge ist die Antikoagulation häufig qualitativ suboptimal.

Um diese Limitationen zu überwinden wurden Alternativen zur Gerinnungshemmung entwickelt, von denen die Faktor-Xa-Hemmer sowie die direkten Thrombinhemmer zur Prävention und Behandlung von venösen Thromboembolien sowie zur Schlaganfallsprophylaxe beim Vorhofflimmern am weitesten fortgeschritten sind. In der Re-Ly-Studie traten bei über 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern unter Dabigatran (Pradaxa®) 150 mg 2/d verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten weniger Schlaganfälle bei gleichzeitig weniger intrakraniellen Blutungen auf. Ähnliches konnte für Rivaroxaban (Xarelto®) in der ROCKET-AF-Studie an über 14.000 Patienten demonstriert werden. In der ARISTOTLE-Studie schließlich zeigte sich ebenfalls sowohl eine Reduktion der Schlaganfälle, als auch der schweren und intrakraniellen Blutungen bei über 18.000 Patienten. In allen drei Studien zeigte sich darüber hinaus zumindest ein Trend zur Reduktion der Gesamtmortalität. Ebenso konnte bisher die Effektivität und

Sicherheit von Rivaroxaban (EINSTEIN-Studien) sowie von Dabigatran (RECOVER-Studien) in der Behandlung und Langzeitprävention von venösen Thromboembolien demonstriert werden.

In Anbetracht der eindrücklichen Resultate dieser großen Landmark-Studien stellt sich die Fragen, ob die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit venöser Thromboembolie oder Vorhofflimmern noch zeitgemäß ist. In der Tat werden zweifelsohne eine Vielzahl von Patienten aufgrund der einfacheren, sicheren und effektiven Anwendung in Zukunft mit einer der neuen Substanzen behandelt werden. Ein flächendeckender, „undifferenzierter“ Einsatz bei allen Patienten erscheint jedoch nicht ratsam, da in verschiedenen Situationen weiterhin die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten zu bevorzugen sein kann. Beispielsweise zeigten Subgruppenanalysen der Re-Ly-Studie, dass Patienten mit sehr gut eingestelltem INR relativ gesehen wahrscheinlich den geringsten Nutzen von einer Umstellung auf den direkten Thrombinhemmer erfahren würden. Obgleich selbst bei diesen Patienten noch eine Reduktion der Häufigkeit von Hirnblutungen besteht, sind sicherlich dies nicht die ersten Patienten, die auf eine der neuen Substanzen umgestellt werden müssen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit INR-Selbstmessung, welche in der Regel eine exzellente INR-Kontrolle aufweisen.

Die Therapie von Patienten mit schlechter Medikamentencompli-

ance unter Vitamin-K-Antagonisten wird auch mit den neuen Antikoagulanzen problematisch. Zum optimalen Management wird es daher unerlässlich sein, diese Patienten in die Mitverantwortung für den Erfolg einer wie auch immer gearteten Antikoagulationsbehandlung zu nehmen. Im Zweifelsfall wird hier wahrscheinlich den Vitamin-K-Antagonisten der Vorzug gegeben werden, da mit diesen zumindest ein Feedback der mangelnden Compliance gegeben werden kann. Patienten mit schlecht eingestelltem INR bei gleichzeitig sehr guter Compliance (wie es in der klinischen Praxis häufig auftritt) sind hingegen sehr gute Kandidaten für die neuen Antikoagulanzen.

Auch Patienten, welche eine dreifache gerinnungshemmende Therapie (Aspirin, Clopidogrel und orale Antikoagulation) benötigen, z. B. bei Vorhofflimmern und St. n. akutem Koronarsyndrom, weisen bei jeder Art der oralen Antikoagulation ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. Hierbei liegen gegenwärtig noch nicht genügend Daten vor, um eines der neuen Antikoagulanzen klar empfehlen zu können, so dass auch hier eine Therapie mit Vitamin K durchgeführt werden sollte.

Schließlich werden die oralen Antikoagulanzen sicher in den Situationen erhalten bleiben, in denen die neuen Substanzen bisher nicht untersucht wurden. Dazu gehört vor allem der Einsatz nach mechanischem Herzklappenersatz sowie in Spezial-situationen wie angeborene Thrombophilie und anderen.

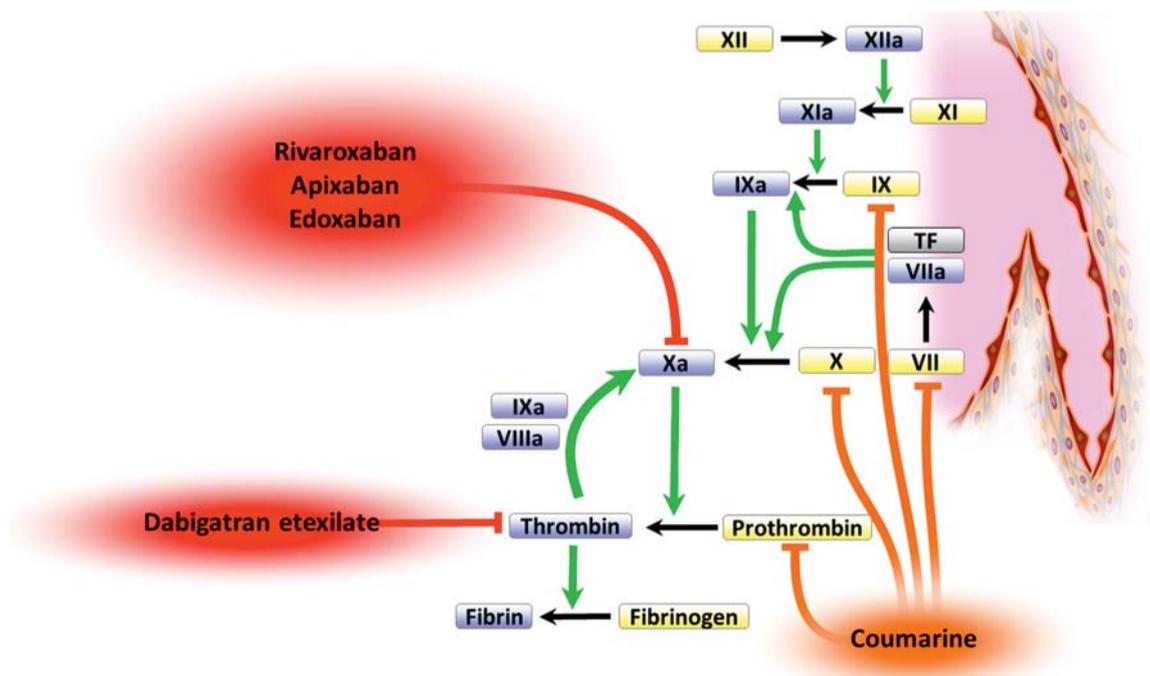


Abb. 1: Gerinnungskaskade und Ansatzpunkte der neuen Antikoagulanzen. Modifiziert nach Steffel und Braunwald, Eur Heart J. 2011 Mar 18. [Epub ahead of print].

Fortgeschrittene Herzerkrankung Regenerative Therapien

David M. Leistner und Andreas M. Zeiher, Frankfurt am Main



Dr. David M. Leistner Prof. Dr. Andreas M. Zeiher

Die koronare Herzerkrankung und ihre Manifestation als akuter Myokardinfarkt führen weiterhin die Todesursachenstatistik der westlichen Welt an. Obwohl mit der katheterbasierten Revaskularisierung eine kausale Behandlungsoption des akuten Myokardinfarkts in Deutschland breite Anwendung findet, bleibt die Entwicklung einer Postinfarkt-Herzinsuffizienz durch sogenanntes „Adverse Remodelling“ – ein pathologischer Zustand, bei dem durch fortschreitende linksventrikuläre Dilatation und linksventrikuläre Funktionsverschlechterung eine Pumpschwäche entsteht – eine wesentliche Komplikation nach Myokardischämie. Nachdem vor einigen Jahren das Dogma der fehlenden postnatalen kardialen Regenerationsfähigkeit ad acta gelegt werden konnte, erleben wir nun den Beginn der Ära regenerativer Therapien in der Kardiologie.

Durch die Gabe von Stamm- und Vorläuferzellen konnte tierexperimentell eine funktionelle kardiale Regeneration erreicht werden, so dass klinische zellbasierte Therapien mit dem Ziel entwickelt wurden, die Entstehung einer Postinfarkt-Herzinsuffizienz zu verhindern. Zahlreiche verschiedene adulte Stamm- und Progenitorzellen – aus diversen Organsystemen stammend – wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur funktionellen myokardialen Regeneration, und zur Verbesserung der Vaskularisierung mittlerweile untersucht.

Klinische Stammzelltherapie bei ischämischen Herzerkrankungen Applikation

Das Ziel der klinischen Stammzelltherapie besteht darin, mittels eines möglichst minimalen Eingriffs eine optimale Anzahl an Stammzellen in das Zielgebiet zu applizieren. Grundsätzlich sind hierfür drei Ansätze denkbar (Abb. 1). Ein einfacher und physiologischer Ansatz ist die intrakoronare Infusion im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung, die in den meisten bisher durchgeführten klinischen Studien angewandt wurde. Um ein sofortiges Auswaschen der Zellen zu verhindern, wird das Zielgefäß dabei mehrfach während der Zellinfusion für wenige Minuten mit einem Ballon verschlossen (sogenannte „Stop-Flow-Technik“; Abb. 1a).

Alternative Ansätze sind die direkte intramyokardiale Injektion der Zellen in das Zielgebiet, entweder minimal-invasiv über einen Katheter (Abb. 1b) oder direkt epikardial beispielsweise im Rahmen einer Bypass-Operation (Abb. 1c).

Zelltypen

Am besten untersucht in Studien zur Verbesserung der Herzfunktion sind autologe mononukleäre Zellen (BM-MNC) aus dem Knochenmark. BM-MNCs haben den Vorteil, dass sie einfach und in großer Anzahl per Aspiration von Knochenmark zu gewinnen sind, und mittels Dichtenzentrifugation schnell und unkompliziert aufbereitet werden können. Parallel dazu stellt ihre Verwendung auch einen pragmatischen Ansatz dar: Obwohl im Tierversuch zahlreiche verschiedene Zelltypen positive Effekte auf die myokardiale Kontraktilität und Neovaskularisation aufwiesen, so ist letztlich nicht klar, welche Zelltypen beim Menschen für die gewünschten Effekte ideal geeignet sind [1]. Daher ist die Verwendung aller im Knochenmark vorkommenden mononukleären Zellen ein möglicher Therapieansatz.

Randomisierte klinische Studien – akuter Myokardinfarkt

Nachdem klinische Pilotstudien die Sicherheit und Machbarkeit der intrakoronaren Therapie mit autologen mononukleären Zellen aus dem Knochenmark nahegelegt hatten, und zusätzlich positive Effekte auf die linksventrikuläre Pumpfunktion nach erfolgreich reperfundiertem Myokardinfarkt zeigten, wurden randomisierte, zum Teil auch placebo-kontrollierte Studien durchgeführt. Diese erbrachten jedoch heterogene Ergebnisse.

Während die BOOST-Studie [2] (n=60) als erste randomisierte, kontrollierte Studie und die REPAIR-AMI-Studie [3] (n=204), die bisher größte randomisierte und placebo-kontrollierte Studie, positive Effekte

auf die linksventrikuläre (LV) Pumpfunktion nach 4–6 Monaten nachweisen konnten, kam es in beiden Studien nicht zu einer signifikanten Reduktion der LV-Volumina. Im Detail betrachtet fand sich bei REPAIR-AMI eine Zunahme der LV-Volumina in der Placebogruppe, während die BM-MNC-Gruppe keine LV-Dilatation erfuhr, so dass zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten der BM-MNC-behandelten Patienten nachweisbar war [3]. Zudem erfolgte die Verbesserung der LV-Funktion nicht auf Kosten einer Volumenzunahme, wie eine Analyse der Remodellingparameter ergab, sowie überwiegend bei den Patienten, welche initial eine stärker eingeschränkte LV-Funktion aufwiesen [3] (Abb. 2). Einen vergleichbaren positiven Effekt auf die Remodellingparameter konnte auch die kürzlich publizierte BONAMI-Studie [4] nachweisen, wobei der primäre Endpunkt, eine Verbesserung der Vitalität, das Signifikanzniveau knapp verfehlte [4]. In drei anderen randomisierten Studien konnte hingegen kein Effekt der applizierten autologen mononukleären Knochenmarkzellen auf die globale LV-Funktion nachgewiesen werden: In der Studie von Janssens et al. [5] fand sich allerdings eine Abnahme der Infarktgröße nach 6 Monaten, wobei hier die Zellgabe innerhalb von 24 Stunden nach erfolgreich reperfundiertem Myokardinfarkt erfolgte, während alle anderen Studien die intrakoronare Zellinfusion 3–8 Tage nach Myokardinfarkt durchgeführt haben. Die andere negative Studie, die ASTAMI-Studie [6] (n=100), untersuchte die LV-Funktion mittels MRT erst 2–3

Wochen nach Infarkt, während initial nur eine Echokardiographie durchgeführt wurde.

Während die zuvor erwähnten Studien alle Patienten mit erfolgreich interventionell revascularisiertem Myokardinfarkt einschlossen, untersuchte die FINCELL-Studie [7] den Effekt von autologen BM-MNC im Vergleich zu Placebo bei Patienten nach akuter Thrombolysetherapie. Unmittelbar vor der intrakoronaren Zell- oder Placeboinfusion wurde die „Culprit lesion“ mit einem Medikamenten-beschichteten Stent behandelt. Nach 4 Monaten fand sich eine signifikant stärkere Verbesserung der LV-Funktion bei den mit Zellen behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe [7].

Randomisierte klinische Studien – chronische Postinfarkt-Herzinsuffizienz

Eine völlig andere Herausforderung für regenerative Therapieverfahren stellt die Zelltherapie bei Patienten mit chronischer Postinfarkt-Herzinsuffizienz dar. Im Gegensatz zum akuten Myokardinfarkt weisen Patienten mit Postinfarkt-Herzinsuffizienz nicht nur eine abgeheilte Infarktnarbe auf, sondern die Herzinsuffizienz als „Systemerkrankung“ hat weitere Konsequenzen wie z. B. eine funktionelle Beeinträchtigung der BM-MNC [8]. Problematisch ist auch, dass die applizierten Zellen im abgeheilten Infarkt keine oder nur sehr wenige „Homingsignale“ (Signale zum Einwandern der Zellen) antreffen.

Gegenwärtig gibt es daher nur wenige randomisierte Studien, die den Effekt einer Stammzelltherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht haben. Während in der TOPCARE-CHF-Studie [9] die intrakoronare Injektion von BM-MNC eine moderate, jedoch signifikante Verbesserung (+2,9 %) der LV-Funktion nach 3 Monaten gezeigt hatte, ergab die Studie von Ang et al., die autologe BM-MNC während einer Bypass-Operation entweder direkt in das Narbengewebe intramyokardial injizierte, oder aber in den die Narbe versorgenden Bypass während anhaltender Kardioplegie infundierte, weder eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe noch ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen

Applikationsarten [10].

Diese bisher publizierten Daten zeigen daher, wie schwierig es ist, mit den gegenwärtigen Methoden der Zelltherapie die Postinfarkt-Herzinsuffizienz günstig zu beeinflussen. Daher sind Maßnahmen der Zell- und/oder Gewebepreparation erforderlich, die das „Homing“ und das Überleben der Zellen im Zielgebiet verbessern. Daneben geht natürlich auch die Suche nach potenteren Zelltypen, einschließlich allogener Zellen, weiter [1].

Zukunftsperspektive

Auch wenn die ersten klinischen Studien für die kardiale Zelltherapie mit BM-MNC nach akutem Myokardinfarkt optimistisch stimmen, limitieren sich regenerative Therapiestrategien aktuell vor allem dadurch, dass das Überleben und das „Homing“ der Stammzellen im Milieu des ischämischen Gewebes limitiert ist.

Daher werden gegenwärtig einige vielversprechende Ansätze aus dem experimentellen Bereich bereits in klinischen Studien geprüft wie zum Beispiel die Vorbehandlung von Zellen mit Wachstumsfaktoren zur Verbesserung der kardialen Ausdifferenzierung oder auch eine Vorbehandlung der Zielareale (Präkonditionierung) mit extrakorporalen Schockwellen zur Verbesserung der Homings [11]. Erste Ergebnisse einer jüngst abgeschlossenen klinischen Studie unserer Arbeitsgruppe (CELLWAVE-Studie) beweisen die Effektivität der Schockwellen-Präkonditionierung des Myokards vor BM-MNC-Gabe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

LITERATUR

- Leistner DM, Zeiher AM. Novel avenues for cell therapy in acute myocardial infarction. *Circ Res* 2012; 110: 195-7.
- Wollert KC et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.
- Schachinger V et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1210-21.
- Roncalli J et al. Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 1748-57.
- Janssens S et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 113-21.

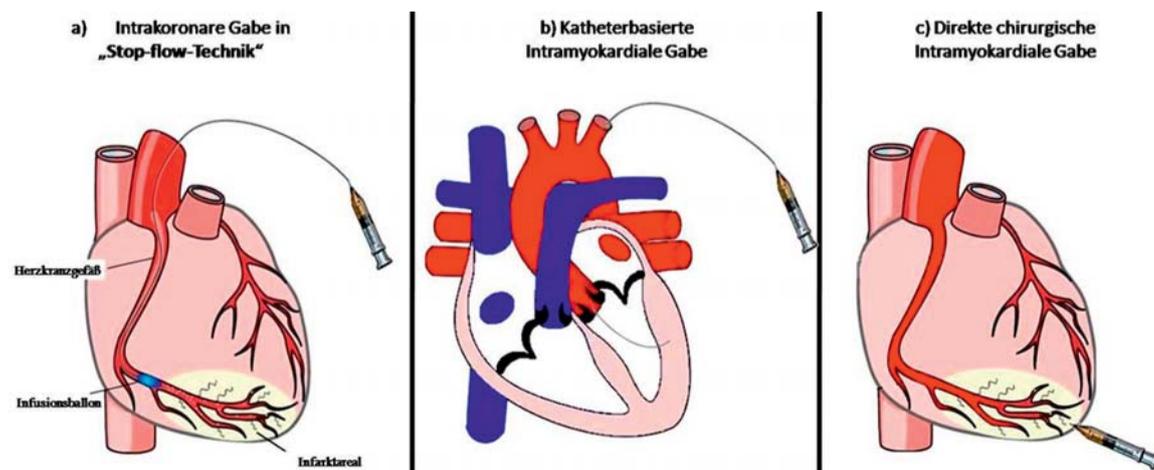


Abb. 1: Verschiedene Applikationswege bei der kardialen Stammzelltherapie.

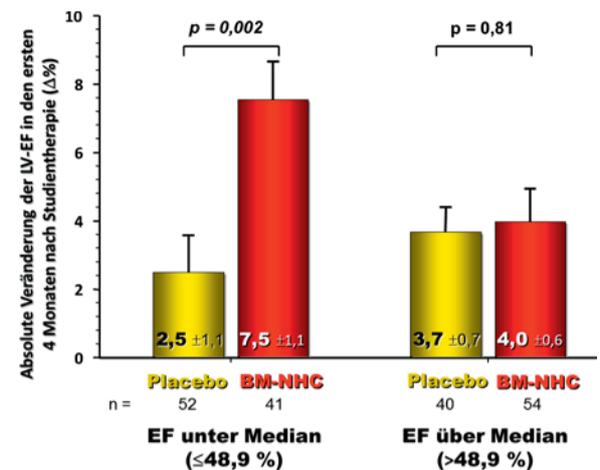


Abb. 2: REPAIR-AMI-Studie: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Studieneinschluss (3–6 Tage nach erfolgreich per Stent-PCI revascularisiertem Myokardinfarkt) als Einflussfaktor für einen Effekt der BM-MNC-Studientherapie auf den primären Studienendpunkt (Veränderung der systolischen Funktion 4 Monate nach AMI) (Abk.: BM-MNC = Knochenmark-mononukleäre Zellen, PCI = Perkutane Koronarintervention, (LV)-EF= (linksventrikuläre) Ejektionsfraktion).

Stark beeinträchtigte hämostatische Funktion und Thrombusbildung in GPVI/CLEC-2-depletierten Mäusen

Mechanismen der thrombozytären Adhäsion und Aktivierung

Markus Bender und Bernhard Nieswandt, Würzburg

Adhäsions- und Aktivierungsrezeptoren auf Thrombozyten und deren intrazelluläre Signalwege spielen eine wichtige Rolle in der Blutstillung sowie in thrombotischen und entzündlichen Prozessen. Die Untersuchung und Aufklärung molekularer Mechanismen mit Hilfe genetisch modifizierter Mauslinien kann als Basis für die Entwicklung neuer antithrombotischer Medikamente bzw. Therapiestrategien dienen.

Die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an einer verletzten Gefäßwand ist essenziell für die normale Hämostase (Blutstillung), jedoch kann eine pathologische Thrombusbildung, z. B. nach der Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques, zu einem Verschluss von Gefäßen führen, die lebenswichtige Organe versorgen. Solche thrombotischen Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) zählen zu den Haupttodesursachen in der westlichen Welt. Nach einer Gefäßverletzung wird die initiale, reversible Thrombozytenadhäsion durch den Rezeptorkomplex Glykoprotein (GP) Ib-V-IX vermittelt, der mit immobilisiertem von-Willebrand-Faktor (vWF) interagiert (Abb. 1). Dadurch wird die Interaktion des zentralen Thrombozyten-spezifischen Kollagenrezeptors GPVI mit der freigelegten subendothelialen Matrix ermöglicht. Dieser Prozess ist von entscheidender Bedeutung in der Frühphase der Thrombusbildung, da dieser Ablauf die thrombozytäre Aktivierung und die sich anschließende stabile Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten an der Verletzungsstelle induziert. Dieser Prozess wird unterstützt durch die GPVI-vermittelte Synthese von Thromboxan A₂, der Freisetzung von Granula-gespeichertem ADP und der Generierung von Thrombin. Diese Agonisten stimulieren G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und führen letztendlich zu einer Konformationsänderung von Integrinen (α₂β₁, αIIbβ₃), welche wiederum zu einer starken Thrombozytenadhäsion und zum Thrombuswachstum beitragen. Einigen Oberflächenproteinen wurde eine Funktion in der Thrombozyteninteraktion während des Thrombuswachstums zugeschrieben, wie z. B.

CD40L, SLAM (signaling lymphocyte activation molecule), Gas6 (growth arrest-specific gene 6) und semaphorin 4D [1]. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass der kürzlich identifizierte Thrombozytenrezeptor, CLEC-2, bei der Stabilisierung eines Thrombus in vitro und in vivo eine Rolle spielt [2]. GPVI und CLEC-2 sind die beiden einzigen ITAM (immunoreceptor tyrosine activation motif) bzw. hem-ITAM-Rezeptoren auf der Oberfläche von Mausthrombozyten. Sowohl GPVI als auch CLEC-2 können von der Thrombozytenoberfläche mittels In-vivo-Verabreichung von spezifischen monoklonalen anti-GPVI (JAQ1) [3] bzw. anti-CLEC-2 (INU1) [2] Antikörpern herunterreguliert werden. Die Behandlung der Mäuse mit diesen Antikörpern führte zu einem Knockout-ähnlichen Phänotyp für mehrere Tage. Die Herunterregulierung dieser Rezeptoren in vivo resultierte in keiner (anti-GPVI) [3] oder nur leicht erhöhten (anti-CLEC-2) [2] Blutungszeit, wohingegen die pathologische Thrombusbildung in arteriellen Thrombosemodellen beeinträchtigt

war. Diese Antikörper-vermittelte Herunterregulierung von GPVI bzw. CLEC-2 könnte einen vielversprechenden Ansatz für zukünftige antithrombotische Therapien darstellen. Die gleichzeitige Gabe von anti-GPVI- und anti-CLEC-2-Antikörpern zeigte, dass spezifisch beide Signalwege und damit das komplette ITAM-vermittelte „signaling“ in Mausthrombozyten abgeschaltet werden konnte, ohne andere Signalwege zu beeinflussen. Die kombinierte, therapeutische GPVI/CLEC-2-Defizienz hatte zur Folge, dass die arterielle Thrombusbildung stark beeinträchtigt war, was die in vivo Ergebnisse der einzeldefizienten Mäuse übertraf. Interessanterweise verursachte die Dysfunktion der (hem)ITAM-Rezeptoren in Mausthrombozyten einen profunden Blutungsdefekt, was in den einzeldefizienten Mäusen nicht beobachtet wurde. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Behandlung mit anti-GPVI- oder anti-CLEC-2-Antikörpern ein gewisses Risiko für unkontrollierte Blutungen bergen könnte, wenn der andere (hem)ITAM-Rezeptor in seiner Funktion beeinträchtigt ist. Die-



Dr. Markus Bender Prof. Dr. Bernhard Nieswandt

Rezeptor ist wichtig für die Stabilisierung des Thrombus, jedoch ist dessen Ligand auf Thrombozyten bisher unbekannt.

LITERATUR

- 1 Brass LF, Zhu L, Stalker TJ. Novel therapeutic targets at the platelet vascular interface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: s43-s50.
- 2 May F et al. CLEC-2 is an essential platelet-activating receptor in hemostasis and thrombosis. *Blood* 2009; 114: 3464-72.
- 3 Nieswandt B et al. Long-term antithrombotic protection by in vivo depletion of platelet glycoprotein VI in mice. *J Exp Med* 2001; 193: 459-69.
- 4 Nieswandt B et al. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1: 92-104.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Markus Bender
Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin
Rudolf-Virchow-Zentrum
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
markus.bender@virchow.uni-wuerzburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 14. April 2012
08:30–10:00 Uhr
Saal 4, 1. OG

Periinterventionelle antithrombozytäre Therapie – from bench-to bedside
Vorsitz: M. Gawaz (Tübingen), H. A. Katus (Heidelberg)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 13. April 2012
17:30–19:00 Uhr
Saal 5, 1. OG

SATELLITENSYMPOSIUM

Paradigmenwechsel – Wann und wie behandeln wir die Mitralklappeninsuffizienz bei Herzinsuffizienz

Vorsitz: Prof. Dr. med. Peter Boekstegers, Siegburg
Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter, München

17:30
Begrüßung
Prof. Dr. med. Peter Boekstegers, Siegburg

17:35
Wann – Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz und Echokardiografie
Dr. med. Ralph Stephan von Bardeleben, Mainz

17:55
Wie – Behandlung mit Defibrillator und CRT
Dr. med. Christian Butter, Bernau b. Berlin

18:15
Wie – Moderne herzchirurgische Verfahren
Prof. Dr. med. Jan Gummert, Bad Oeynhausen

18:35
Wie – Status und Entwicklungen perkutan-interventioneller Techniken
Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Schäfer, Hamburg

18:55
Abschlussdiskussion
Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter, München

Mit freundlicher Unterstützung der
Abbott Vascular Deutschland GmbH

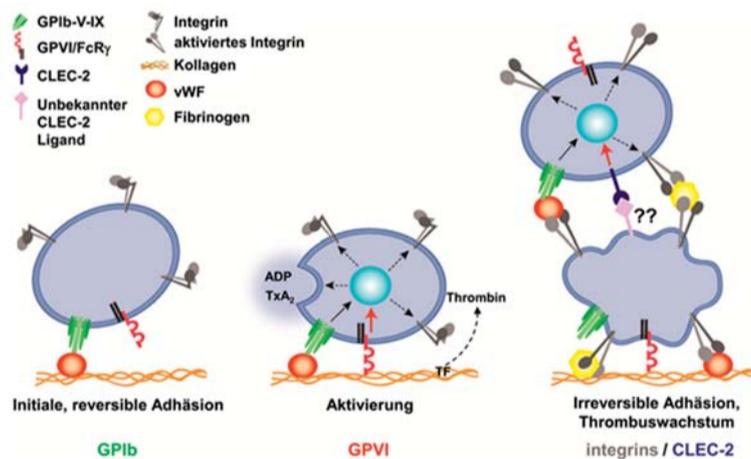


Abb. 1: Vereinfachtes Modell der Rolle von Adhäsions- und Aktivierungsrezeptoren in der Thrombusbildung (modifiziert nach Nieswandt et al. [4]).

FORTSETZUNG VON SEITE 8

Regenerative Therapien bei fortgeschrittener Herzerkrankung

- 6 Lunde K et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1199-209.
- 7 Huikuri HV et al. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2723-32.
- 8 Kissel CK et al. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2341-9.
- 9 Assmus B et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222-32.

- 10 Ang KL et al. Randomized, controlled trial of intramuscular or intracoronary injection of autologous bone marrow cells into scarred myocardium during CABG versus CABG alone. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 663-70.
- 11 Aicher A et al. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation* 2006; 114: 2823-30.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Andreas M. Zeiher
Medizinische Klinik III – Kardiologie
Goethe-Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
zeiher@em.uni-frankfurt.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 13. April 2012
08:30–10:00 Uhr
Saal 4, 1. OG

Koronarintervention: Update 2012
Vorsitz: C. W. Hamm (Bad Nauheim), V. Schächinger (Fulda)

Pro transkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) Nach wie vor nur ein Konzept für Hochrisikopatienten?

Thorsten Wahlers, Navid Madershahian und Max Scherner, Köln



Prof. Dr.
Thorsten Wahlers

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz geht zurück auf die Vorarbeiten von Dr. Anderson, der 1989 eine bovine Perikardklappe handgemacht auf einen Stent nähte und mittels eines 30 mm-Ballons im Tierexperiment erstmals zur Anwendung brachte. Im Jahre 2002 folgte die erste kathetergestützte Klappenimplantation beim Menschen, sie wurde von Professor Cribier publiziert. Flächendeckend wurde der kathetergestützte, transfemorale und transapikale Aortenklappenersatz ab etwa 2006/2007 eingeführt und in der Bundesrepublik in größerem Ausmaße zur Anwendung gebracht.

Die Kölner Erfahrungen mit dieser Therapieform beginnen im Jahre 2008, in dem wir als eines der ersten Zentren in Nordrhein-Westfalen am Herzzentrum des Universitätsklinikums Köln transapikal Katheterklappen eingesetzt haben. Seit dieser Zeit konnten Erfahrungen in Kooperation von Kardiologie und Herzchirurgie bei mehr als 300 Patienten gewonnen werden. Der Eingriff erfolgt seither bei Hochrisikopatienten, die für einen konventionellen Eingriff nicht in Frage kommen. Die in im Jahre 2008 formulierten Einschlusskriterien für diese Therapieform werden auch weiterhin zur Indikationsstellung herangezogen.

TAVI-Indikation

Zu den TAVI-Indikationen zählen das fortgeschrittene Patientenalter, Patienten mit eingeschränkter Ven-

trikelfunktion und Voroperationen sowie alle die Patienten, die ein erhöhtes Risiko für einen konventionellen Eingriff aufweisen, was sich im logistischen EuroScore von mehr als 20 % widerspiegelt sowie die Patienten, die Kontraindikationen hinsichtlich des Einsatzes der extrakorporalen Zirkulation aufweisen. Diese in Köln seit 2008 gehandhabte Praxis der Indikationsstellung findet dann auch ihren Niederschlag im Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention, welches von Figulla et al. 2009 in der Zeitschrift Kardiologie publiziert wurde. Unter Zugrundelegung dieser Indikationsstellung wurden nicht nur bei uns, sondern in vielen Zentren der Bundesrepublik umfangreiche Erfahrungen gesammelt, die die gute Durchführbarkeit dieser Therapieform unterstreichen. Zahlreiche

Registerstudien, die von den Klappenfirmen Edwards und Medtronic geführt werden, konnten Letalitäten von 8 bis ca. 13 % aufzeigen. Verschiedene Untersuchungen (Lange et al., München) belegen, dass sich das Patientengut der transfemorale und transapikale Patienten unterscheidet. Transapikale Patienten haben im Vergleich zu den transfemorale Patienten ein oftmals komplexeres Spektrum an Begleiterkrankungen, zu denen die pAVK, die Voroperation etc. zählen. Dies resultiert in vielen Studien in einem etwas geringeren Risiko der transfemorale Klappen im Vergleich zu den transapikalen Aortenklappen. Weitere Erkenntnisse hinsichtlich des Risikos einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation lassen sich darüber hinaus aus Beobachtungsstudien wie der Source-Studie ableiten. Diese Studie untersucht unter anderem das Überleben in verschiedenen Risikokollektiven nach dem EuroScore. Sie weist nach, dass die Patienten mit einem EuroScore <20 % ein signifikant besseres Überleben aufweisen als die Patienten mit einem EuroScore von 20 bis 40 %, respektive mehr als 40 %.

TAVI auch bei Jüngeren?

Auf der Basis dieser Daten kann man damit gegebenenfalls die Annahme ableiten, die Indikationsstellung für den kathetergestützten Eingriff auch auf jüngere Patienten auszudehnen, die einen niedrigeren EuroScore haben. Dies mag mit der Grund dafür sein, dass die Zahlen des kathetergestützten Eingriffes in der Bundesrepublik von 2006 bis 2011 signifikant zugenommen haben.

Die Abbildung 1 der Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vom Februar 2012 zeigt, dass im Jahr 2011 5083 Klappen kathetergestützt

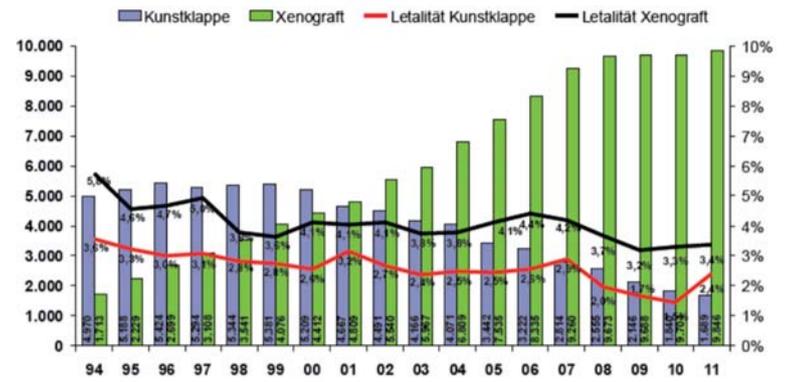


Abb. 2: Isolierte Aortenklappenchirurgie 1994–2011, ohne kathetergeführte Eingriffe (Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vom Februar 2012).

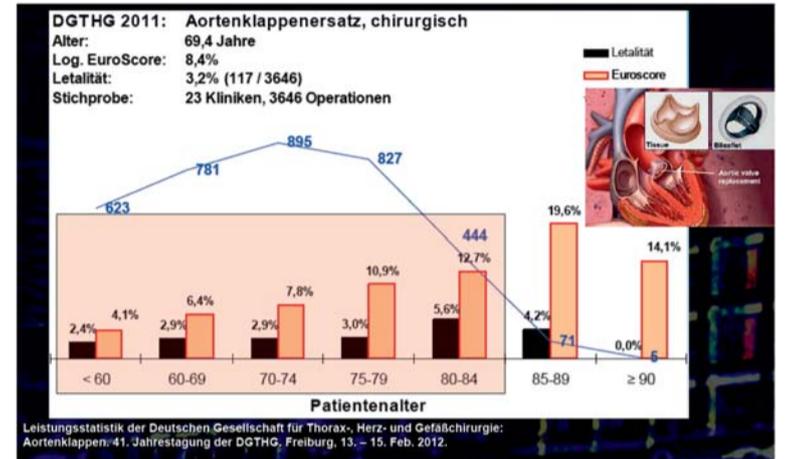


Abb. 3: Chirurgischer Aortenklappenersatz: Alter, Letalität und EuroScore.

implantiert wurden, während 11.572 Klappen konventionell operiert wurden. Dies zeigt auf, dass mehr als ein Drittel aller Aortenklappen katheterbasiert implantiert wurden und man muss sich deshalb die Frage stellen, inwieweit das Risiko des kathetergestützten Eingriffes dem des konventionellen Eingriffes vergleichbar ist.

Konventionelle Ergebnisse

Die Abbildung 2 aus der Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zeigt die Ergebnisse des konventionellen Aortenklappenersatzes. Trotz gestiegenen Patientenalters beträgt die Letalität einer Kunstklappe im Jahr 2011 nur 2,4 %, während sie für die Bioklappe 3,4 % beträgt. Konventionelle Bioprothesen weisen heutzutage eine sehr hohe Freiheit von struktureller Degeneration auf, die bei Patienten über 65 Jahren bei ca. 82 % und bei Patienten über 70 Jahren bei bis zu 99 % nach 18 Jahren liegt. Die konventionelle Aortenklappenoperation weist damit exzellente Behandlungsergebnisse und Letalitäten in allen Altersgruppen bis 85 Jahre auf.

Die Letalität in den verschiedenen Altersgruppen schwankt zwischen 2,4 und 5,6 % und liegt damit deutlich unter der mittleren Letalität der Patienten mit einem kathetergestütz-

ten Eingriff, wenngleich auch der logistische EuroScore der Patienten mit einem kathetergestützten Eingriff mit 15,5 % signifikant höher ist im Vergleich zu 8,4 % der Patienten mit einem konventionellen Aortenklappenersatz (Abb. 3, 4).

Langzeitprobleme der Katheterklappen

Derzeit liegen noch keine Langzeitergebnisse für Klappen, die katheterinterventionell implantiert wurden, vor. Die längsten Nachbeobachtungszeiten erreichen 4 bis 5 Jahre und aus dem konventionellen Aortenklappenbereich weiß man, dass die sogenannte strukturelle Degeneration oftmals erst nach 7 bis 12 Jahren zu beobachten ist. Kathetergestützte Klappen weisen ein theoretisch höheres Risiko der Degeneration auf, da durch den Faltungsprozess der kathetergestützten Klappe eine verhältnismäßig höhere Belastung des Materials resultiert, als dies bei den konventionellen Bioprothesen der Fall ist. Untersuchungen der Klappenhersteller belegen, dass hierbei dem Schrumpfungsgrad hinsichtlich der zur Anwendung kommenden Einführungsbestecke eine besondere Bedeutung zukommt.

Paravalvuläres Leck/Schrittmacherrate

Konventionelle Bioprothesen lassen sich mit großer Sicherheit implantieren und der prozentuale Anteil perivalvulärer Leckagen im internationalen Schrifttum ist verschwindend gering. Im Gegensatz dazu weisen kathetergestützte Klappen eine perivalvuläre Leckrate zwischen 5 bis 25 % nach je Klappentyp auf, wobei dem Design der Klappe hier eine besondere Bedeutung zukommt. Untersuchungen von Patienten mit perivalvulärem Leck belegen, dass das Langzeitüberleben der Patienten

ANKÜNDIGUNG

11. bis 13. Oktober 2012 in Hamburg

2012 – Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe „Herzschrittmacher und Arrhythmie“

TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Dr. Jost Henner Wirtz, Dinslaken
Prof. Dr. Nicolas Doll, Stuttgart

VERANSTALTER

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf
Tel.: +49-211-600692-0, Fax: +49-211-600692-10
info@dgk.org

<http://ht2012.dgk.org/>

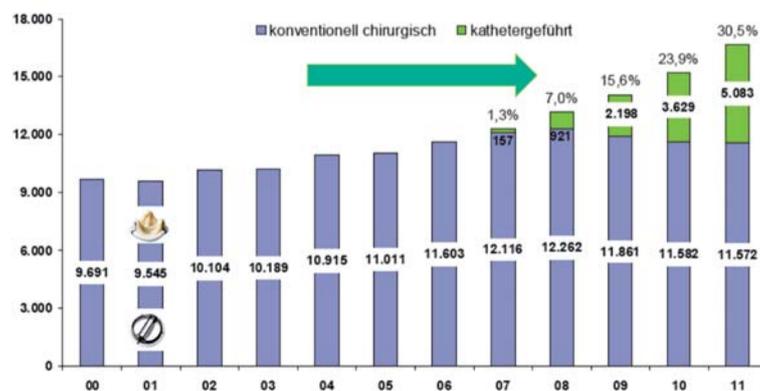


Abb. 1: Isolierte Implantation einer Aortenklappenprothese 2000–2011 (Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie vom Februar 2012).

FORTSETZUNG VON SEITE 10

TAVI – Nach wie vor nur ein Konzept für Hochrisikopatienten?

mit einer Aortenregurgitation Grad II signifikant schlechter ist als das Überleben der Patienten mit einer geringeren oder keiner Aortenregurgitation. Gleiches gilt für die Nierenfunktion der Patienten im Langzeitverlauf.

Schrittmacherpflichtigkeit

Das Einbringen einer kathetergestützten Klappe führt durch die relative Dehnung bzw. Überdehnung der Aortenbasis zu einer vermehrten Quote von AV-Blockierungen postoperativ. Während beim konventionellen Aortenklappenersatz die perioperative Wahrscheinlichkeit der Implantation eines Schrittmachers bei 2 bis 5 % liegt, nimmt diese beim kathetergestützten Klappenersatz signifikant zu. Die Zahlen in der Literatur schwanken zwischen 8 und

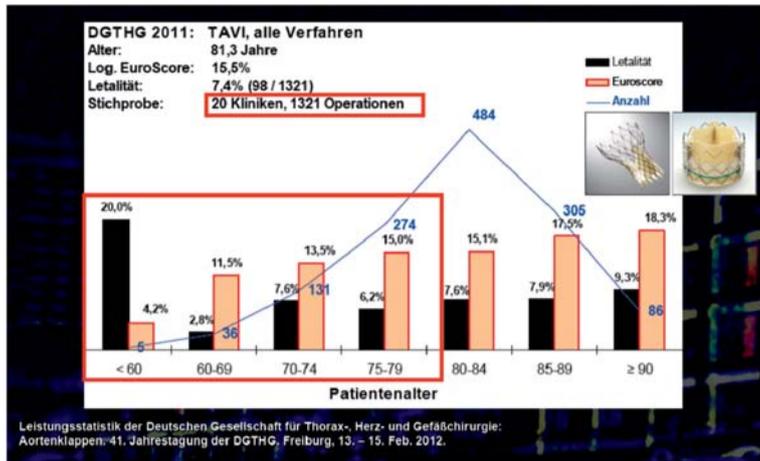


Abb. 4: TAVI (alle Verfahren): Alter, Letalität und EuroScore.

15 % bei der sogenannten Edwards-Sapien-Bioprothese und liegen zwischen 15 und 25 % bei der sogenannten CoreValve-Bioprothese.

Zusammenfassung

In Wertung der dargestellten Ergebnisse ist die kathetergestützte Aortenklappenimplantation eine

segsreiche Bereicherung des Behandlungsarmamentariums in der kardiovaskulären Medizin. Die Implantation einer kathetergestützten Aortenklappenprothese führt zu einer signifikanten Lebensverlängerung und Lebensqualitätsverbesserung im hohen Lebensalter. Die Ergebnisse, die bei älteren Patienten

erzielbar sind, sind nicht 1:1 auf jüngere Patienten zu übertragen, da noch eine Vielzahl von implantatbedingten Problemen zu klären ist. Hierzu gehören die paravalvuläre Leckrate, die höhere Rate von Schrittmacherimplantationen als auch die ungeklärte Degenerationsrate von klappengestützten Prothesen im Langzeitverlauf.

In Wertung dieser Probleme sollte diese Therapieform damit überlegt bei jedem Patienten zur Anwendung gebracht werden und die Ergebnisse sorgfältig dokumentiert werden, um eine belastbare Langzeitperspektive für unsere Patienten definieren zu können. Das 2011 inaugurierte Aortenklappenregister sowie die gesetzlich verpflichtende Qualitätssicherung Aortenklappen des Aquainstitutes sind hier wichtige Bausteine zur weiteren Evaluierung dieser Therapieform.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Thorsten Wahlers
Dr. med. David Madershahian
Dr. med. Max Scherner
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Herzzentrum der Uniklinik Köln
Kerpener Straße 62
50924 Köln
thorsten.wahlers@uk-koeln.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 13. April 2012
11:30–13:00 Uhr
Saal 4, 1. OG

Interventionelle Herzklappen-therapie

Gemeinsame Sitzung mit der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Vorsitz: J. Cremer (Kiel), H.-R. Figulla (Jena)

AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

Copeptin us – verbesserte Risikostratifizierung des AMI beim Erstkontakt

Schnelle Entscheidungen zählen bei der Verdachtsdiagnose des AMI zu den wichtigen Maßnahmen in der Notaufnahme. Bei unklaren Befunden – wie einem NST-ACS mit negativem Troponin – zieht sich der Prozess bis zur eindeutigen Diagnose nicht selten über einen viel längeren Zeitraum hin als die nach den aktuellen Leitlinien mit drei Stunden bis zur zweiten Troponinmessung geforderte Zeitspanne. Gründe für Verzögerungen sind vielfältig und individuell. Sie binden oder blockieren aber definitiv Ressourcen, die anderen Prozessen nicht zur Verfügung stehen. Studien beweisen, dass Copeptin, stabiler Proteinanteil des Vasopressins, hier einen signifikanten Zusatznutzen in der frühen Infarktidiagnose bringt und zur Risikostratifizierung sowie der Beurteilung der Langzeitprognose beiträgt.

Vasopressin wird unmittelbar nach lebensbedrohlichem Stress, Hypovolämie oder hypotonen Kreislaufepisoden von der Hypophyse freigesetzt und zeigt seine höchsten Werte vor dem Auftreten des Myokardnekrosemarkers Troponin (Abb. 1). Bleibt bei Patienten mit Verdacht auf AMI aber ohne Troponin-Nachweis der Copeptin-Wert unterhalb dem Cut-off (0,014 pmol/l), kann mit einer Sensitivität von 98,8 % und einem negativen Vorhersagewert (NPV) von 99,7 % ein Herzinfarkt ausgeschlossen werden [2]. Eine Kombination des Copeptins mit dem Troponin als Organnekrosemarker ist einer alleinigen Messung der Marker überlegen (Abb. 2).

Copeptin und hochsensitive Troponine

Mit Einführung hochsensitiver Assays, durch die Troponin in noch geringeren Mengen nachgewiesen werden kann, hat eine Verunsicherung der Krankenhausärzte begonnen – zumal die aktuelle Leitlinie keine Empfehlung über den Anstieg bei der 2. Troponinmessung ausspricht, sondern nur ein undefiniertes Delta anführt. Eine Folge davon sind unnötige Koronarangiographien bei Diagnosen, die klinisch kein ACS sind.

Als einziger neuer Marker zeigt auch hier Copeptin einen zusätzlichen Nutzen zum hscTnT (high-sensitivity cardiac troponin) und verbessert einerseits die Ausschlussdiagnose eines AMI, darüber hinaus ermöglicht Copeptin die unmittelbare Risiko-

stratifizierung in der Behandlung der Patienten (Tab. 1). So zeigte eine retrospektive Studie an 503 ACS-Patienten einerseits, dass bei 41,1 % aller Patienten mit Verdacht auf akutes Koronarsyndrom ein AMI zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung mit

der kombinierten Bestimmung von Copeptin + hscTnT ausgeschlossen werden kann [3]. Darüber hinaus spiegelt Copeptin im Sinne einer klaren Entscheidungsfindung das Risikowider, das letztlich zwischen der Notwendigkeit zur akuten Koronarinter-

Tab. 1: Ausschluss eines AMI aufgrund von hscTnT- und Copeptin-Werten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Cut-offs: hscTnT <14 ng/l, Copeptin <14 pmol/l).

	STEMI- und NSTEMI-Gruppe hscTnT %	NSTEMI-Gruppe hscTnT + Copeptin %	NSTEMI-Gruppe hscTnT + Copeptin %
Diagnostische Sensitivität	91,9	97,8	97,7
Diagnostische Spezifität	68,1	55,9	55,9
Positiver Vorhersagewert	51,7	45,1	34,4
Negativer Vorhersagewert (NPV)	95,8	98,6	99,03

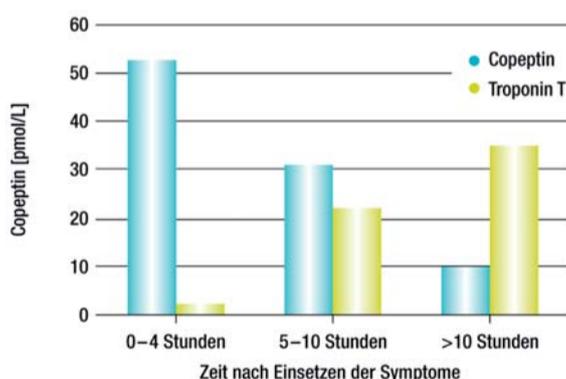


Abb. 1: Mediane Copeptin- und Troponin-T-Werte bei Erstuntersuchung bezogen auf die Zeit nach Symptombeginn [2].

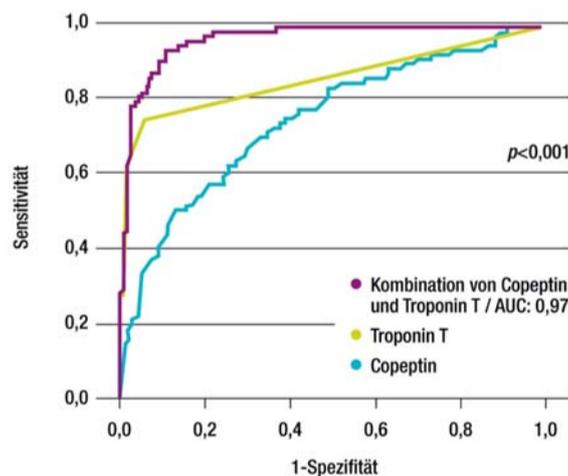


Abb. 2: ROC-Kurven und AUC-Werte für Copeptin und Troponin sowie für die Kombination beider Marker zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung für die Diagnose AMI [2].

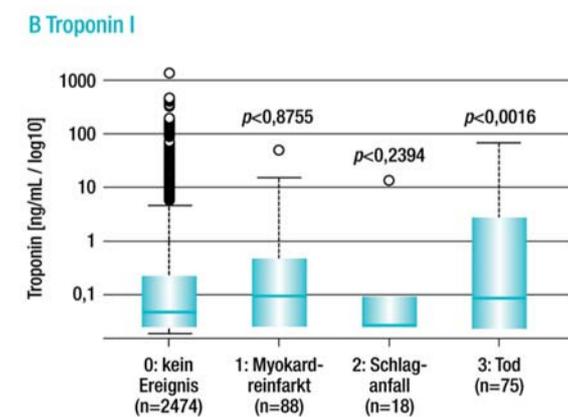
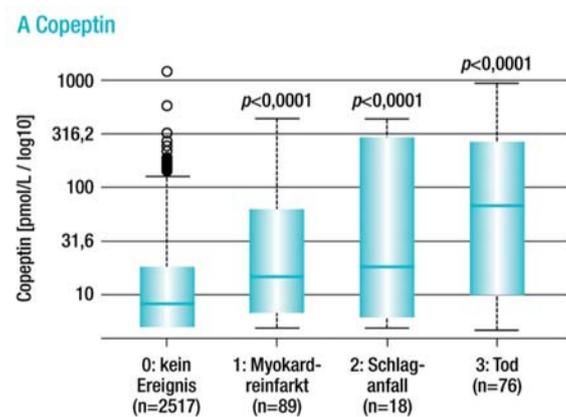


Abb. 3: Eine zu Beginn des Erstereignisses erhöhte Copeptin-Konzentration erwies sich in allen 3-Monats-Follow-up-Kategorien als zuverlässiger Risikomarker verglichen zu solchen Patienten, die kein erneutes Ereignis erlitten und bereits zu Beginn ein niedrigeres Copeptin aufwiesen [4].

vention versus der elektiven entscheidet.

Die beschriebene kombinierte Biomarker-Strategie könnte in einer überfüllten Notaufnahme oder Chest Pain Unit einen enormen Zeitgewinn bedeuten und helfen, einen verlän-

geren Aufenthalt in der Notaufnahme zu vermeiden. Dieses schlägt sich langfristig auch in einer verbesserten Kosteneffektivität durch Vermeidung unnötiger Aufnahmen sowie einer beschleunigten Diagnostik nieder. Ferner deuten neue Studienergebnisse zum Copeptin darauf hin, dass ein erhöhter Copeptin-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme wichtige prädiktive Informationen zur Langzeitprognose der Erkrankung liefert. So weisen Patienten mit erhöhtem Copeptin ($\geq 20,4$ pmol/l) 3 Monate nach AMI eine signifikant höhere Rate an fatalen Ereignissen (Reinfarkt, Tod und Schlaganfall) auf im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Werten. Die Überlegenheit zeigte sich auch gegenüber dem Ausgangswert des Troponin-I (Abb. 3).

Dr. med. Antje Müller-Schubert, Thermo Fisher Scientific, Thermo Scientific Biomarkers

LITERATUR

- 1 Keller T et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. JACC 2010; 55(19): 2096-106.
- 2 Reichlin T et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. JACC 2009; 65(1): 60-8.
- 3 Giannitsis et al. Combined testing of high-sensitivity troponin and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Clin Chem 2011; 57(10): 1452-5.
- 4 von Haehling et al. Copeptin as a prognostic factor of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2012 Jan 25. [Epub ahead of print].

Neue Indikationen für die CRT-Therapie

Christian Butter, Bernau b. Berlin



Priv.-Doz. Dr.
Christian Butter

Nach ihrer Erstbeschreibung Ende der 90er Jahre hat die als „Cardiale Resynchronisationstherapie“ bezeichnete Stimulationsform inzwischen einen festen Stellenwert in der Therapie ausgewählter Patienten mit schwerer systolischer Dysfunktion erhalten. In den ESC-Guidelines zum „Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy“ wurde 2007 erstmals eine Klasse-IA-Indikation für eine hochsymptomatische systolische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III und IV, einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$, einem enddiastolischen Durchmesser von mehr als 55 mm bei normalem Sinusrhythmus und einer QRS-Breite von ≥ 120 ms beschrieben.

Diese Indikationsstellung beruht im Wesentlichen auf Studien, die als Einschlusskriterium eine QRS-Breite von ≥ 120 ms hatten wie PATH-CHF, CONTAK CD und besonders COMPANION und CARE HF. Diese konnten neben funktionellen Verbesserungen unter Resynchronisation zeigen, dass sich in CARE HF unter alleiniger biventrikulärer Schrittmachertherapie ohne Defibrillator-Backup eine hochsignifikante Reduktion der Gesamtmortalität im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie erzielen lässt, wodurch ein eindeutiger Beweis des prognoseverbessernden Prinzips der Resynchronisation gelang. Anders ausgedrückt verlängert sich das mittlere Überleben von Patienten, die sich bei einem Lebensalter < 66 Jahre mit einem dilatierten linken Ventrikel und einer EF $< 35\%$ in der NYHA-Klasse III-IV befinden, von 5 Jahren auf mehr als 8 Jahre durch CRT. Neun Patienten müssen 3 Jahre mit CRT behandelt werden, um einen weiteren überleben zu lassen. Im „Focused Update – Device Therapy in Heart Failure“ der European Society of Cardiology von 2010 bleibt die Indikation für die NYHA-Klasse III und IV ab einer QRS-Breite von 120 ms nahezu unverändert, angemerkt wird die besondere Evidenz für den Linksschenkelblock.

Die wesentlichsten Veränderungen in den Guidelines von 2007 zu 2010

bestehen in der erstmaligen Akzeptanz der CRT-Therapie bei wenig symptomatischen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und breitem QRS-Komplex als Klasse-IA-Indikation für die NYHA-Klasse II, EF $< 35\%$, QRS > 150 ms bei Sinusrhythmus und optimaler Medikation.

Auch wenn theoretische Überlegungen es nahelegen, dass eine frühzeitige Resynchronisation möglicherweise ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz verhindern, einem „remodeling“ vorbeugen sowie Hospitalisierung und Sterblichkeit reduzieren, konnten erst die letzten multizentrischen Studien REVERSE, MADIT-CRT und RAFT essenzielle

Daten beisteuern und die Grundlage der erweiterten CRT-Indikation bilden.

Problematisch ist die Wahl der Endpunkte bei den o. g. sogenannten „Präventionsstudien“: Asymptomatische und oligosymptomatische Herzinsuffizienzpatienten haben im kurzfristigen Verlauf unter leitliniengemäßer Therapie eine vergleichsweise niedrige Mortalitätsrate. Kaum spürbare Symptome lassen sich kaum verbessern. Aufwendige und anspruchsvolle Funktionsuntersuchungen wie die Spiroergometrie lassen sich bei Studien mit über 1000 Patienten nicht realisieren. Folglich werden kombinierte Endpunkte gewählt, bei denen die Hospitalisa-

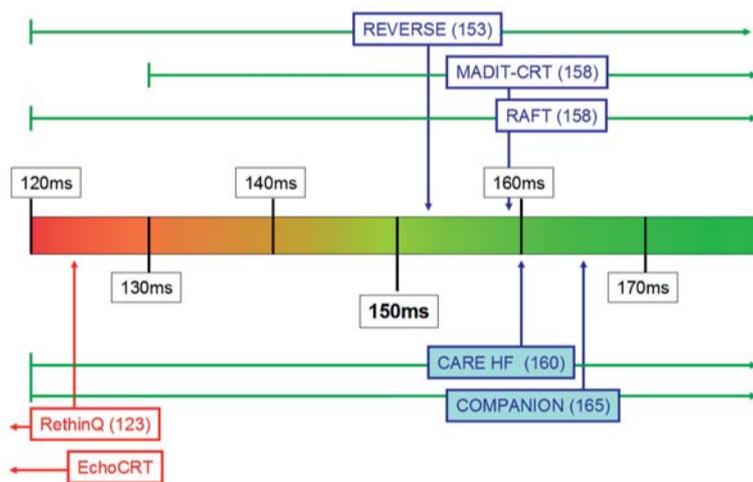


Abb. 1: CRT-Studien, mittlere QRS-Breite (vertikale Pfeile) und Einschlusskriterien (horizontale Pfeile).

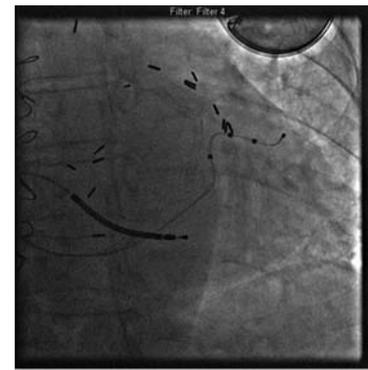
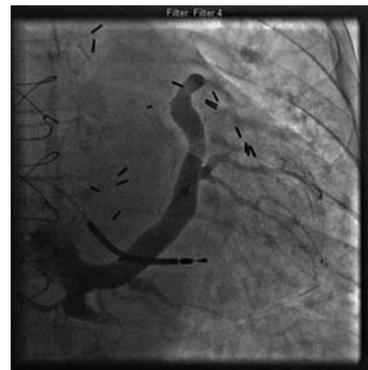


Abb. 2: Koronarvenenangiographie (li.) und implantierte quadropolare CS-Elektrode (re.), die 10 verschiedene Programmieroptionen bietet.

tion aufgrund von Herzinsuffizienz einen bedeutsamen Parameter darstellt.

Andererseits ist ein breiter QRS-Komplex bei Herzinsuffizienz langfristig mit erhöhtem Risiko für klinische Verschlechterung und Sterblichkeit assoziiert. Auch wenn REVERSE (European), MADIT-CRT und RAFT gerne als Präventionsstudien bezeichnet werden, so unterscheidet sich jedoch ihr Patientenkollektiv deutlich, was bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden muss.

Zusammengefasst kann man festhalten, dass jeder Patient mit einer EF $< 35\%$, Sinusrhythmus und einer QRS-Breite von mindestens 150 ms und einer Linksschenkelblock-Morphologie ein CRT-System benötigt, egal in welchem NYHA-Stadium er sich gerade befindet. Er wird immer profitieren.

Hat er eine QRS-Breite zwischen 120 und 150 ms und ist hochsymptomatisch (mind. NYHA III) kann man den Guidelines mit einer IA-Indikation folgen und ein CRT-System implantieren, sollte aber Zweifel bezüglich eines klinischen Erfolgs haben. In dieser Gruppe sind sicher zusätzliche Informationen wie MRT (Narbe?, Ischämie?) oder Echokardiographie hilfreich, um einen möglichen Responder oder Non-Responder zu identifizieren.

Ob die IA-Indikation im Bereich zwischen 120 und 130 ms überhaupt ausreichend wissenschaftlich unterlegt ist, bleibt zu hinterfragen. Selbst ungünstige desynchronisierende

Effekte können hier durch eine linksventrikuläre Stimulation hervorgerufen werden.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass ein frühzeitiger Einsatz eines CRT oder CRT-D-Systems mit potenziellen Problemen für den Patienten behaftet ist, die mit der Dauer des Implantates zunehmen (Implantation von 3 Sonden, Problematik der anhaltenden Funktionsfähigkeit der Coronarsinuselektrode, Fehlfunktionen der ICD-Elektrode mit evtl. traumatisierenden inadäquaten Schocks). Keine Indikation besteht zurzeit bei einer QRS-Breite von weniger als 120 ms. Ob die Studiendaten, die erst in den nächsten Jahren zu erwarten sein werden, hier zu einer Erweiterung der Indikation führen, wird abzuwarten sein.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Butter
Kardiologie
Herzzentrum Brandenburg in
Bernau bei Berlin
Ladeburger Straße 17
16321 Bernau b. Berlin
c.butter@immanuel.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 14. April 2012
08:30–10:00 Uhr
Saal 5, 1. OG

Interventionelle Therapie bei VT und Herzinsuffizienz

Vorsitz: D. Andresen (Berlin),
B. Nowak (Frankfurt am Main)

ANKÜNDIGUNG

15. bis 19. Juli 2012

XXIV. International Congress of The Transplantation Society

TAGUNGSORT

ICC – Internationales Congress Centrum Berlin

TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Peter Neuhaus
Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

www.transplantation2012.org



Übergewicht bei Kindern – eine Gefahr für die Nieren

Übergewicht und Adipositas hat in den vergangenen Jahren sowohl in Deutschland als auch weltweit nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern und Jugendlichen drastisch zugenommen. Die Zahl der Betroffenen steigt weiterhin. Es ist allgemein bekannt, dass übergewichtige Patienten jeden Alters ein größeres Risiko für Bluthochdruck (Hypertonie), Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen. All das sind auch Risikofaktoren für die Erkrankung der Nieren. „Da immer mehr jüngere Patienten an Nierenversagen leiden und dialysepflichtig werden, sind die Nephrologen in der Pflicht, ihre Aufmerksamkeit sowohl in der Forschung als auch in der Diagnose, Therapie und vor allem der Prävention verstärkt auch auf die Kinder und Jugendlichen zu richten,“ mahnt Prof. Dr. Jan Galle (Lüdenscheid), Sprecher der Deut-

schen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). Laut KIGGS-Studie [1] des Robert-Koch-Instituts sind derzeit in Deutschland etwa 1,9 Mio. Kinder zwischen drei und 17 Jahren übergewichtig, 800.000 adipös.

In der Wissenschaft wurde in letzter Zeit bereits ein größeres Augenmerk darauf gelegt, welche Auswirkungen Adipositas ggf. auf die Niere hat. So wurde beispielsweise in einer japanischen Studie [2] untersucht, ob übergewichtige Kinder genauso wie Erwachsene ein höheres Risiko für Nierenschäden aufweisen. Eingeschlossen wurde 1830 japanische Schulkinder zwischen 6 und 14 Jahren, die in einem Screening Programm für Nierenerkrankungen dreimal mit einem auffälligen Urinbefund getestet wurden. Bei 27 Kindern wurde durch eine dauerhafte Eiweißausscheidung im Urin (persistierende Proteinurie) und ein ver-

mehrtes Vorkommen von roten Blutkörperchen im Urin (Hämaturie) eine Nierenentzündung (Nephritis) oder ein Verdacht auf Nierenentzündung diagnostiziert. Sie wurden im Hinblick auf den Body Mass Index (BMI), den Blutdruck und den Cholesterinspiegel mit 588 Kindern verglichen, die keine Harn-Anomalien aufwiesen. Der BMI und der systolische Blutdruck waren bei den Kindern mit auffälligem Urinbefund signifikant höher als bei denen mit unauffälligem Befund. Als ein Ergebnis der Studie ist also festzuhalten, dass Fettleibigkeit auch in der Kindheit mit der Entwicklung von Nierenschädigungen in Verbindung gebracht werden kann.

LITERATUR:

- 1 www.kiggs.de
- 2 Kaneko K et al. *Pediatr Rep* 2011; 3(4): e27.

Quelle: DGfN

Neue Substanzen und Wirksamkeit – ein Update Thrombozytenhemmung bei akutem Koronarsyndrom

Johann Bauersachs, Hannover



Prof. Dr.
Johann Bauersachs

Die duale Plättchenhemmung ist therapeutischer Standard bei bzw. nach einem akutem Koronarsyndrom (ACS), insbesondere wenn eine Koronarintervention (PCI) erfolgt. Während Acetylsalicylsäure (ASS) irreversibel die thrombozytäre Cyclooxygenase (COX)-1 hemmt und dadurch eine Thrombozytenaktivierung durch verschiedene Agonisten verhindert, hemmen die P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten selektiv die ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Guidelines on myocardial revascularization, 2010) fordern eine differenzierte antithrombotische Therapie bei Patienten mit ACS.

Die Wahl, Initiierung und Dauer der antithrombotischen Strategie sind dabei abhängig von der klinischen Evaluation des individuellen Ischämie- und Blutungsrisikos eines Patienten. Zusätzlich zu ASS stehen drei P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten zur Auswahl: die beiden Thienopyridine Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) und Prasugrel (Efient®) sowie das Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidin Ticagrelor (Brilique®). Aufgrund der nötigen Aktivierung von Clopidogrel durch mehrere Stoffwechselschritte ist die resultierende Inhibition hochvariabel. Prasugrel weist aufgrund nur eines intrahepatischen Metabolisierungsschrittes eine effektivere Hemmung der Thrombozyten auf. Ticagrelor liegt nach Resorption bereits in aktivem Zustand vor und

Ticagrelor wurde in der Zulassungstudie PLATO gegenüber Clopidogrel evaluiert, wobei alle Entitäten des ACS unabhängig von einer invasiven oder konservativen Behandlungsstrategie eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 18.624 Patienten randomisiert, 37,7 % davon mit der finalen Diagnose STEMI, 42,7 % mit NSTEMI und 16,7 % mit instabiler Angina Pectoris. Unabhängig von der Art des ACS wurden nicht mehr als 81,5 % aller Patienten im Verlauf einer Koronarangiographie unterzogen, wovon 61,0 % mit einer PCI und 10,2 % mit einer Bypass-Operation revascularisiert wurden. Ticagrelor war mit einer hochsignifikant niedrigeren Rate des kombinierten Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität, nicht-fataler Myokardinfarkt,

Risiko einer TIMI-Major-Blutung unter Prasugrel deutlich an, wobei trotzdem die Bypass-operierten Patienten unter Prasugrel eine geringere Mortalität hatten als unter Clopidogrel. Die Analyse der Blutungsdaten aus der PLATO-Studie wird erschwert durch die Einführung einer neuen Blutungsdefinition und den hohen Anteil an Bypass-Operationen, sodass sich auf den ersten Blick kein relevanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Substanzen ergibt (Major-Blutungen nach studieneigenen Kriterien: Ticagrelor 11,6 %, Clopidogrel 11,2 %). Betrachtet man die interventionell und nicht mit Bypass-OP versorgten Patienten in der PLATO-Studie, so zeigt sich auch hier eine Zunahme der Major-Blutungen (TIMI-Major-Blutung: Ticagrelor 2,8 %, Clopidogrel 2,3 %, p=0,025).

Hingegen zeigt sich in der PLATO-Studie eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes bei Patienten mit NSTEMI (primärer Endpunkt: Clopidogrel 13,9 %, Ticagrelor 11,5 %, p<0,05), nicht jedoch bei Patienten mit instabiler AP ohne Troponin-Erhöhung (primärer Endpunkt: Clopidogrel 9,1 %, Ticagrelor 8,6 %, nicht signifikant). Auch die Reduktion der Mortalität war überwiegend im Bereich der NSTEMIs zu finden; Ticagrelor verfügt daher mit dem Empfehlungsgrad IB über die höchste Empfehlungsstufe für Patienten mit NSTEMI.

Patienten mit Niereninsuffizienz (MDRD-GFR <60 ml/min) in der PLATO-Studie profitierten überdurchschnittlich von der Therapie mit Ticagrelor (MDRD<60: Primärer Endpunkt: Risikoreduktion 23 %, p<0,05; MDRD≥60: Risikoreduktion 10 %, nicht signifikant).

Zusammenfassung

Nach differenzierter Betrachtung der vorliegenden Studiendaten, Sub-Studien und aktuellen Leitlinienempfehlungen haben wir uns zu einem strukturierten Vorgehen entschlossen (siehe Abbildung „Hannoveraner Schema“). Wie auch von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und dem britischen NICE-Institut bewertet, ist Prasugrel das Medikament der Wahl bei Patienten mit STEMI, NSTEMI bei bekanntem Diabetes sowie stattgehabter Stentthrombose. Ticagrelor zeigt bei

NSTEMI im Gegensatz zu Prasugrel einen klaren Vorteil gegenüber Clopidogrel. Bei instabiler Angina Pectoris ohne Troponin-Erhöhung scheint eine stärkere Thrombozytenhemmung als ASS + Clopidogrel nicht hilfreich. Prasugrel zeigte keine klare Überlegenheit bei drei Patientengruppen (Z. n. Apoplex/TIA, Gewicht <60 kg bzw. Alter ≥75 Jahre), welche zudem ein erhöhtes Blutungsrisiko hatten. Auch für Ticagrelor ergibt sich kein klarer klinischer Netto-Benefit für die Patienten ≥75 Jahre.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Johann Bauersachs
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
bauersachs.johann@mh-hannover.de

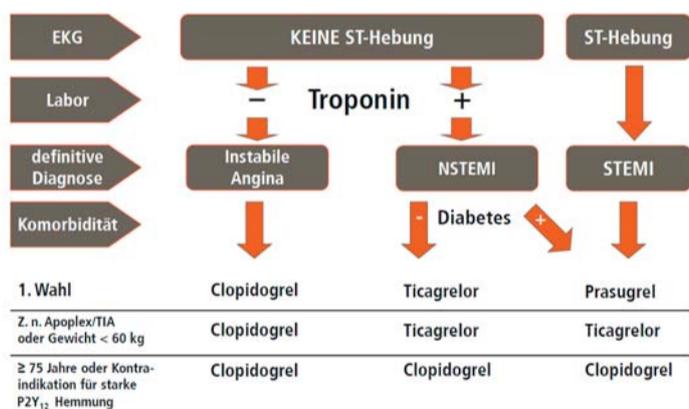
PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 14. April 2012
08:30–10:00 Uhr
Saal 4, 1. OG

Periinterventionelle antithrombozytäre Therapie – from bench-to bedside

Vorsitz: M. Gawaz (Tübingen),
H. A. Katus (Heidelberg)

Hannoveraner Schema der P2Y₁₂ Hemmung nach PCI bei ACS



Klinik für Kardiologie und Angiologie
Medizinische Hochschule Hannover

MH
Medizinische Hochschule Hannover

Abb. 1: Hannoveraner Schema der P2Y₁₂-Hemmung nach Koronarintervention (PCI) bei akutem Koronarsyndrom (ACS).

bindet im Gegensatz zu den Thienopyridinen reversibel an den Thrombozyten.

Klinische Endpunkt-Studien

In der TRITON-TIMI-38-Studie mit Prasugrel vs. Clopidogrel bei ACS wurden eine NSTEMI-Kohorte und eine STEMI-Kohorte untersucht, wobei nur Patienten eingeschlossen werden sollten, bei denen eine PCI beabsichtigt war. In der Analyse aller 13.608 Patienten mit ACS ergab sich unter Prasugrel eine signifikant niedrigere Rate des kombinierten Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität, nicht-fataler Myokardinfarkt, Schlaganfall) um 23 % nach 30 Tagen und um 19 % nach 15 Monaten im Vergleich zu Clopidogrel (jeweils p<0,001).

Schlaganfall) um 16 % nach 12 Monaten im Vergleich zu Clopidogrel verbunden. Außerdem zeigte sich eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 21 % unter Ticagrelor (p=0,001).

Blutungen

Fast unweigerlich führt eine stärkere Thrombozytenhemmung zu einer gesteigerten Blutungsrate. In der TRITON-Studie waren die nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten schweren Blutungen nach TIMI-Kriterien unter Prasugrel häufiger als unter Clopidogrel, vor allem handelte es sich hierbei um spontan im Laufe der Behandlung auftretende Blutungen (Prasugrel 1,6 %, Clopidogrel 1,1 %, p=0,01). Mussten Patienten Bypass-operiert werden, so stieg das

Subgruppenanalysen

In der TRITON-Studie war neben dem primären kombinierten Endpunkt nach 30 Tagen bzw. 15 Monaten auch die Mortalität in der STEMI-Kohorte nach 30 Tagen signifikant und nach 15 Monaten tendenziell reduziert (kardiovaskuläre Mortalität 30 Tage: Prasugrel 1,4 %, Clopidogrel 2,4 %, p=0,047). Die Beurteilung der STEMI-Subgruppe der PLATO-Studie gestaltet sich schwieriger, da in unterschiedlichen Präsentationen verschiedene Zahlen veröffentlicht wurden. In der definitiven Publikation (Circulation 2010) zeigt sich nach 12 Monaten Therapie mit Ticagrelor eine klare Tendenz, jedoch keine statistisch signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunktes und der Mortalität im Vergleich zu Clopidogrel.

In der TRITON-Studie konnte mit Prasugrel eine besonders ausgeprägte Reduktion des kombinierten Endpunktes bei Patienten mit bekanntem Diabetes erzielt werden (Gruppe ohne Diabetes: Risikoreduktion 14 %, p=0,02; Diabetes-Gruppe: Risikoreduktion 30 %, p<0,001), welche mit Ticagrelor in der PLATO-Studie nicht in gleichem Ausmaß beobachtet wurde.

Leider sind die Daten der Patienten mit NSTEMI aus TRITON nicht separat veröffentlicht. Es scheint jedoch in diesem Kollektiv nur zu einer moderaten Risikoreduktion mit Prasugrel bei deutlicher Steigerung der Blutungen zu kommen.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 13. April 2012
17:30–19:00 Uhr
Saal 12, Dorint Hotel

SATELLITENSYMPOSIUM

Systolische Herzinsuffizienz bei Risikopatienten – Versorgungssituation und neue Wege einer evidenzbasierten Therapie

Vorsitz: Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar
Prof. Dr. Roland Willenbrock, Halle/Saale

17:30

Selektiver Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist – State of the Art-Therapie für Postinfarktpatienten mit eingeschränkter Pumpfunktion

Assoc. Prof. (McGill Montréal) Dr. Waßmann, München

18:00

REFLECT-HF – Querschnittstudie zur Versorgungslage von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in Deutschland

Prof. Dr. Carsten Tschöpe, Berlin

18:30

Evidenzbasierte Therapie – Eine Chance für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Prof. Dr. Johann Bauersachs, Hannover



Mit freundlicher Unterstützung der Pfizer Pharma GmbH

Vorhofflimmern

Operative Therapie

Nicolas Doll, Stuttgart

Heute stellt das Vorhofflimmern weltweit die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung dar, allein in Deutschland sind derzeit weit mehr als eine Million Menschen betroffen – mit steigender Tendenz. Vorhofflimmern ist dabei assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. So tragen regelmäßige Hospitalisierung, eine Einschränkung der Herzleistung sowie schwere Komplikationen nach thromboembolischen Ereignissen sowohl zur deutlich verminderten Lebensqualität der Patienten als auch zu einer beachtlichen Kostenintensivität dieses Beschwerdebildes in unserem Gesundheitswesen bei [1].

In den aktuellen Leitlinien der HRS/EHRA/ECAS steht die chirurgische Therapie von Vorhofflimmern (VHF) bisher hinter der medikamentösen und katheterinterventionellen Therapie als Alternative lediglich solchen Patienten zur Verfügung, die sich sowieso einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen oder die nach einer oder mehreren erfolglosen Katheterablation(en) ein chirurgisches Verfahren bevorzugen bzw. für eine Katheterablation aus anderen Gründen nicht in Frage kommen [2].

Dieser Stufenplan ist sicher nicht Folge einer schlechteren Erfolgsrate der chirurgischen Verfahren. Im Gegenteil: Bei paroxysmalem Vorhofflimmern kann die Herzchirurgie eine Erfolgsrate von über 90 % auf einen stabilen Sinusrhythmus bei Patienten, die nur aufgrund des Vorhofflimmerns behandelt werden, in Aussicht stellen. Zwar erreicht bei

dieser Patientengruppe die Katheterablation ähnlich gute Erfolge, bei genauerer und ehrlicher Betrachtung aber erst nach wiederholten Interventionen. Ganz anders sieht es jedoch in der Patientengruppe mit persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern aus. Hier gelingt es mit chirurgischen Ablationstechniken in über 80 % der Fälle einen stabilen Sinusrhythmus herzustellen. Eine Katheterablation schafft das in nicht einmal in der Hälfte dieser Fälle. Die Sicht auf anatomische Strukturen eröffnet zudem einen weiteren Vorteil der Chirurgie: Das linke Herzohr als einer der Hauptemboliequellen kann im Rahmen eines solchen Eingriffes entfernt werden. Sollte also der gewünschte Erfolg des Verfahrens ausbleiben und kein stabiler Sinusrhythmus erreicht werden, sinkt das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses dennoch drastisch [3, 4].

Mit entscheidend für den o. g. Stufenplan war vielmehr das Argument der Invasivität. Selbstverständlich stellte früher ein chirurgisches Verfahren, bei dem unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) der Brustkorb und anschließend das Herz eröffnet werden musste, in den meisten Fällen weder für den Patienten noch für den behandelnden Kardiologen eine erwägenswerte Alternative zur oftmals ambulant durchführbaren Katheterablation dar. Seit Einführung der Maze-Prozedur durch Cox haben die chirurgischen Techniken jedoch einen enormen Wandel erfahren. Durch die Entwicklung alternativer Energieformen, hauptsächlich in Form von Kryo-, Hochfrequenz- und Ultraschallenergie sowie moderner Ablationssonden und minimalinvasiver Zugänge kann heute auf den Einsatz der HLM komplett verzichtet werden. Abladiert wird epikardial ohne



Prof. Dr. Nicolas Doll

das Herz zu eröffnen. Es ist heute möglich, Patienten komplett endoskopisch über jeweils drei kleine, ca. 1 cm lange Inzisionen rechts- und linksthorakal in 2 Stunden zu abladieren, ohne dass dafür der Brustkorb eröffnet werden muss. Dabei erfolgt epikardial eine komplette elektrische Isolierung der Lungenvenen sowie eine Substratmodifikation im Sinne einer „Box-Lesion“. Und selbstverständlich überprüft auch der Chirurg noch intraoperativ den Erfolg seiner Therapie durch Nachweis eines Entrance-/Exit-Blocks sowie durch Impuls-Laufzeit-Kontrollen. Zudem kann eine Detektierung von autonomen Ganglien durch Hochfrequenzstimulation erfolgen, die anschließend durch Ablation ebenfalls, zumindest vorübergehend, inaktiviert werden. Dadurch kann in der wichtigen frühpostoperativen Phase die Inzidenz von VHF nochmals gesenkt werden. Eine Entfernung des linken Herzohres ist selbstverständlich auch über diese endoskopischen Techniken möglich.

Mit diesem neuen Verfahren steht heute also eine extrem schonende und risikoarme Therapiealternative mit sehr guten Erfolgsaussichten zur Verfügung. In aller Regel verlassen die Patienten die Klinik nach drei Tagen.

Durch diese minimalinvasiven Verfahren sollte es gelingen, die guten Ergebnisse chirurgischer Ablationstechniken wieder in den Fokus der VHF-Therapieoptionen zu rücken. Häufig noch anzutreffendes Revier-

denken sollte der optimalen Therapiewahl weichen. Bei einem derart multifaktoriellen Krankheitsbild wie dem VHF ist eine generelle Therapieempfehlung zweifellos schwierig und sollte genau deshalb nach Abwägung aller individuellen Besonderheiten gemeinsam erfolgen.

LITERATUR

- 1 Maglio C et al. Health care utilization and care of costs of care in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1-169.
- 2 Calkins H et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical Ablation of atrial fibrillation: Recommendation for personnel, policy, procedures and follow-up, European Society of Cardiology, *Europace* 2007; 9: 335-79.
- 3 Cappato R et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111(9): 1100-5.
- 4 Khargi K et al. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2004; 27: 258-65.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Nicolas Doll
Sana Herzchirurgie Stuttgart GmbH
Herdweg 2, 70174 Stuttgart
n.doll@sana-herzchirurgie.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 12. April 2012
11:00–12:30 Uhr
Saal 4, 1. OG

Interventionelle Therapie von Vorhofflimmern

Vorsitz: E. Hoffmann (München),
K.-H. Kuck (Hamburg)

ANKÜNDIGUNG

6. bis 9. Oktober 2012

Kongress für Nephrologie 2012

4. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

TAGUNGSORT

Congress Center Hamburg

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl
Universitätsklinikum, Hamburg-Eppendorf

CO-PRÄSIDENT

Priv.-Doz. Dr. med. Karl Wagner
Asklepios Klinik Barmbek
Klinik für Nephrologie, Diabetologie, Dialyse

TAGUNGSSEKRETÄR

Prof. Dr. med. Ulf Panzer
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
III. Medizinische Klinik

VERANSTALTER

Aey Congresse GmbH
Seumestraße 8
10245 Berlin
Tel.: 030-29006594, Fax: 030-29006595
nephrologie2012@aey-congresse.de
www.aey-congresse.de

Neue pharmakologische Therapieansätze

Akut dekompenzierte Herzinsuffizienz

Andreas Rolf, Bad Nauheim

Das klinische Erscheinungsbild, mit dem sich Patienten mit akut dekompenzierter Herzinsuffizienz in der Klinik präsentieren, ist vielseitig. Eine sinnvolle Systematik ist die Unterscheidung in Patienten mit/ohne pulmonale Kongestion und mit/ohne Hypotonie. Dieser klinischen Einteilung liegen hämodynamische Veränderungen zugrunde, die zur Therapiesteuerung mit Rechtsherzkatheter oder PiCCO®-System überwacht werden sollten.

Cardiac output (CO), systemischer Widerstand (SVR), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP), pulmonalarterieller Druck (PAP) und Druck im rechten Vorhof (RAP) dienen neben der klinischen Beurteilung auch als Endpunkte in Phase-II-Studien neuerer Therapieansätze in der Behandlung von ADHF. Ein großes Dilemma der Herzinsuffizienz-Forschung besteht darin, dass zwar interessante neue Substanzen zur Verfügung stehen, die einen positiven Effekt auf die Hämodynamik haben, bislang aber keinen Mortalitätsvorteil zeigen konnten oder im Falle einzelner Substanzen trotz positiver Beeinflussung der Hämodynamik sogar zu einer Erhöhung der Mortalität beitragen.

Natriuretische Peptide

Die natriuretischen Peptide Nesiritide und Ularitide sind rekombinante, humane BNP-Analoga. Nesiritide hat einen positiven Effekt auf

CO, PCWP, SVR und PAP und wirkt dabei effektiver als Nitroglycerin (VMAC-Studie) [1–3]. Die Patienten werden im Vergleich zu Nitro subjektiv schneller beschwerdefrei, ein Vorteil der nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar war. Rhythmusstörungen treten unter Nesiritide weniger häufig auf als unter Dobutamin (PRECEDENT) [4]. Typische Nebenwirkung ist die Hypotonie. Initiale Bedenken der Sicherheit des Präparats und eine höhere Rate an Nierenversagen und Mortalität [5, 6] haben sich nicht bestätigt, allerdings konnte auch kein positiver Effekt auf harte klinische Endpunkte erzielt werden (FUSION 2 und ASCEND-HF) [7, 8]. Ularitide hat ähnlich positive Effekte auf die Hämodynamik bei gleichem Effekt auf das klinische Bild und nicht signifikant aber im Trend eine bessere Mortalität als Placebo (SIRIUS I und II). Nesiritide ist bereits in einigen Ländern markteingeführt.

Levosimendan

Der Calciumsensitizer Levosimendan erhöht die Affinität des Troponin C zu Ca^{2+} und wirkt dadurch positiv inotrop ohne zur einer intrazellulären Überladung mit Ca^{2+} zu führen. Der O_2 -Verbrauch wird nicht erhöht. Eine Besonderheit Levosimendans ist, dass die Substanz auch im Rahmen ischämischer kardiogener Schocks auf Sicherheit und Verträglichkeit getestet wurde. Im Vergleich zu Placebo kam es hier nicht zu einer erhöhten Rate ischämischer Ereignisse bei verbesserter Mortalität nach 180 Tagen [9]. Die Daten zur Mortalität sind widersprüchlich, in der LIDO-Studie konnte eine im Vergleich zur Dobutamingabe verbesserte Mortalität nachgewiesen werden, die SURVIVE-Studie konnte keinen Mortalitätsvorteil gegenüber Dobutamin zeigen [10, 11]. Eine Metaanalyse von insgesamt 19 Studien bestätigte einen Mortalitätsvor-



Dr. Andreas Rolf



Koronare Herzkrankheit

Genomische Marker zur Risikoprädiktion

Thorsten Kessler und Heribert Schunkert, Lübeck

Die positive Familienanamnese hat seit jeher einen hohen Stellenwert in der Anamnese und Risikoprädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen. In der Vergangenheit sind die Versuche, diese Erkrankungen auf genetische Defekte zurückzuführen, allerdings, bis auf wenige Ausnahmen, frustan verlaufen.

Der wichtigste Schritt zur erfolgreichen Identifikation genetischer Risikofaktoren war ein veränderter experimenteller Ansatz: Während man in den Anfängen versuchte, genetische Einflüsse auf bekannte Pathomechanismen nachzuweisen, war dieser Ansatz nur in wenigen Fällen, z. B. bei Genen, deren Produkte den Lipidstoffwechsel beeinflussen, erfolgreich. Ein vielversprechender Ansatz, die Untersuchung von betroffenen Geschwisterpaaren, war unter anderem aufgrund der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen ebenfalls nur begrenzt erfolgreich.

Erst der biotechnologische Fortschritt, der die Untersuchung mehrerer Hunderttausend genomischer

Marker in einem hypothesenfreien Ansatz ermöglichte, die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die Weiterentwicklung statistischer Rechenmethoden haben es ermöglicht, dass wesentliche Fortschritte hinsichtlich der Identifikation genetischer Risikofaktoren gemacht werden konnten.

Erblichkeit des Myokardinfarkts

In den letzten Jahren wurden durch genomweite Assoziationsstudien und darauf aufbauende Metaanalysen mit Zehntausenden von Fällen und Kontrollen über 30 Risikovarianten identifiziert, indem für genetische Marker eine genomweit signifikante Assoziation mit der koronaren

Herzkrankheit und/oder dem Myokardinfarkt gezeigt wurde.

Viele dieser Marker können einem Gen zugeordnet werden (Tab. 1); jedoch ist interessanterweise eine der ersten entdeckten genomischen Regionen, Chromosom 9p21.3, bisher nicht eindeutig einem kodierenden Gen zugeordnet worden.

Für die meisten dieser Gene bzw. deren Genprodukte ist bisher kein Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit oder dem Myokardinfarkt bekannt. Die Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien bieten daher die Grundlage für experimentelle Ansätze, die bisher

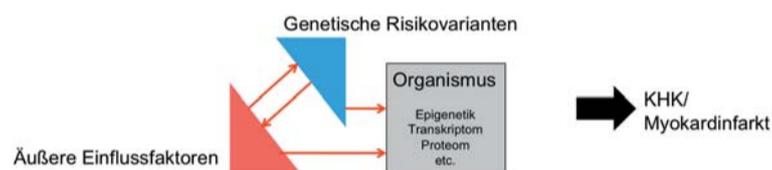


Abb. 1: Neue Risikoscores müssen äußere Einflussfaktoren, genetische Risikovarianten, deren Interaktion und die Folgen für den Organismus berücksichtigen, um das individuelle Risiko genauer vorherzusagen. Nach heutigem Stand können weniger als 10 % der Heritabilität von KHK bzw. Myokardinfarkt durch die bisher identifizierten Loci erklärt werden. Daher sind weitere Anstrengungen zur Entdeckung genetischer Risikovarianten, z. B. durch Interaktionsstudien und die Nutzung neuer Sequenzieretechniken, notwendig.

unbekannte pathophysiologische Mechanismen in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen aufdecken können. Dies ist vor allem interessant, weil so neue Ansätze für Therapie und Prävention entwickelt werden können.

Traditionelle Risikoscores, wie sie im Klinikalltag verwendet werden, besitzen vor allem für ältere Individuen eine hohe Wertigkeit in der Risikoprädiktion. Dabei ist es bislang nur unzureichend möglich, das individuelle Risiko für Menschen der mittleren Altersgruppe zu bestimmen. Hier könnten Risikoscores, die das individuelle genetische Risiko berücksichtigen, die Trennschärfe erhöhen.

Individuelles genetisches Risiko und Bluthochdruck

Die bisher identifizierten Risikovarianten führen für sich genommen zu einer moderaten Erhöhung des Risikos. Dieses Risiko ist wiederum davon abhängig, wie viele Allele der Variante vorhanden sind. Pro Allel steigt das Risiko zu erkranken, je nach Variante, um 10–30 %. Dabei sind die Risikoallele in unserer Population sehr häufig. Es ist also naheliegend, dass der Mensch ein genetisches

Gesamtrisiko besitzt, das sich aus vielen einzelnen Bausteinen zusammensetzt, je nachdem, wie viele Risikoallele er besitzt.

Die Herausforderung für die Zukunft wird es daher sein, Berechnungsmethoden zu entwickeln, die das individuelle Risiko unter Berücksichtigung genetischer Risikofaktoren, traditioneller Risikofaktoren wie Rauchen, Hypercholesterolemie, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Lebenswandel, sowie aber auch deren Interaktion vorhersagen können. Ein Beispiel für die Interaktion traditioneller Risikofaktoren mit genetischen Risikoallelen konnte kürzlich gezeigt werden: In einer Untersuchung an 200.000 Europäern konnten 16 genomische Loci identifiziert werden, die mit einer Blutdruckerhöhung assoziiert sind und es ist bekannt, dass selbst leichte Blutdruckerhöhungen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet sind (Ehret et al. Nature, 2011).

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Thorsten Kessler
Prof. Dr. med. Heribert Schunkert
Medizinische Klinik II / Kardiologie,
Angiologie, Intensivmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
Zentralklinikum (Haus 40)
23538 Lübeck
heribert.schunkert@uk-sh.de

Vortrag gehalten anlässlich der Hypertonie Köln 2011, 35. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL* – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 24. bis 26.11.2011, in Köln.

FORTSETZUNG VON SEITE 14
Akut dekompensierte Herzinsuffizienz

teil gegenüber Dobutamin, nicht aber gegenüber Placebo [12]. Insgesamt hat die Substanz eine stark positive Wirkung auf CO, SVR und PCWP, der selbst bei therapierefraktärem Schock unter anderen Substanzen noch zum Tragen kommt [13–16]. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat dieser Studienlage mit einer IIa-Empfehlung Rechnung getragen, die sonst neben Dobutamin kein anderes Inotropikum erreicht. Levosimendan ist in Österreich, nicht aber in Deutschland markteingeführt.

Vasopressinantagonist Tolvaptan

Aufgrund der neurohumoralen Aktivierung des Sympathikus und RAAS kommt es bei ADHF regelmäßig zu einer hypotonen Hyperhydratation mit niedrigen Serum-Natriumspiegeln. Eine Hyponatriämie ist ein ungünstiger prognostischer Faktor bei ADHF [17] und wird durch Diuretikagabe noch verstärkt. Der Vasopressinantagonist Tolvaptan erhöht die Wasserausscheidung bei neutraler Wirkung auf die Salurese, so dass es insgesamt zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum kommt. Gleichzeitig ist ein positiver Effekt auf den PCWP nachweisbar. Eine Verbesserung der linksventri-

kulären Funktion oder der Mortalität konnte bislang nicht nachgewiesen werden (EVEREST trial) [18–20]. Tolvaptan ist in Deutschland markteingeführt.

Weitere Substanzen

Weitere Substanzen sind in Phase-II-Studien und zeigen vielversprechende Therapieansätze. Istaroxime, ein Na/K-ATPase/SERCA-Aktivatoren, zeigt in ersten Studien eine Steigerung des CO, eine Senkung des PCWP bei gleichzeitig positivem Effekt auf den systolischen Blutdruck, letzteres ist ein Vorteil gegenüber allen vorgenannten Substanzen [21, 22].

Myosin-Enhancer erhöhen die myokardiale Kontraktilität ohne negativen Effekt auf den O₂-Verbrauch bei unveränderter SO₂ im Koronarvenensinus.

Relaxin ein rekombinantes, natürliches Peptid mit vasodilatatorischer und renoprotektiver Wirkung konnte in einer Phase-IIb-Studie einen positiven Effekt auf die subjektiv beurteilte Dyspnoe sowie einen Trend zur im Vergleich zu Placebo besseren Mortalität zeigen [23]. Eine Phase-III-Studie rekrutiert aktuell Patienten.

Cinaciguat ist ein NO-unabhängiger Aktivator der löslichen Guanylatcyclase (sGC) und damit ein potenter Vasodilatator. Eine erste Studie hat

einen positiven Effekt auf PCWP, PAP, RAP, PVR, SVR und CO gezeigt [24]. Allerdings kommt es auch zur systemischen Hypotension.

Rolofylline, ein Adenosinrezeptoragonist mit theoretisch nephroprotektiven Eigenschaften, konnte hingegen in der PROTECT-Studie keine positiven Effekte zeigen. Weder in den Endpunkten Mortalität noch Verschlechterung der Nierenfunktion war ein Vorteil gegenüber Placebo erkennbar. Stattdessen wurden in der Rolofylline-Gruppe mehr neurologische Komplikationen (Schlaganfall/Krampfanfall) registriert.

Fazit

Um die neuen Substanzen in der Routine zu etablieren sind weitere Phase-III-Studien erforderlich. Es wäre erfreulich, wenn sich mit den neuen Therapieansätzen auch mortalitätsverbessernde Ergebnisse zeigen würden.

Literatur beim Verfasser

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Andreas Rolf
Kerckhoff-Klinik
Benekestraße 2–8
61231 Bad Nauheim
a.rolf@kerckhoff-klinik.de

Vortrag gehalten anlässlich der DIVI 2011, 11. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, 30. 11. bis 3. 12. 2011 in Leipzig.



CME-Punkte

Die 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. vom 11. - 14. April 2012 in Mannheim ist von der Weiter- und Fortbildungs-Akademie „Kardiologie“ bewertet und von der Landesärztekammer Baden-Württemberg mit folgenden Fortbildungspunkten anerkannt worden:

11.04.2012 3 CME-Punkte (Kategorie B) 13:30–17:00 Uhr
12.04.2012 6 CME-Punkte (Kategorie B) 08:00–17:30 Uhr
13.04.2012 6 CME-Punkte (Kategorie B) 08:30–17:30 Uhr
14.04.2012 3 CME-Punkte (Kategorie B) 08:30–11:30 Uhr

Industrie-Symposien, für die eine Zertifizierung beantragt wurde, sind in der Kategorie A jeweils mit 2 CME-Punkten anerkannt.

Zur Registrierung geben Sie bitte Ihr LÄK-EFN-Barcode-Etikett am Akademie-Counter ab.

BUCHTIPPS

Ursula Wilkenshoff, Irmtraut Kruck

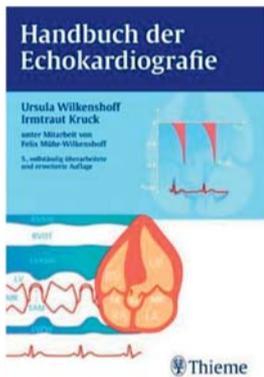
Handbuch der Echokardiografie

5. Auflage, vollst. überarb. und erweitert, 2011
308 S., 202 Abb., Ringbuch
ISBN: 9783131380159
Preis: 49,99 €

Mit dem genauen Blick für das Wesentliche!

Optimal abgestimmt auf die Verwendung am Untersucherplatz:

- schneller Zugriff auf Informationen zu allen wichtigen kardiologischen Krankheitsbildern
- Definitionen, Symptome, Auskultationsbefunde und EKG-Veränderungen auf den Punkt gebracht
- prägnante Erläuterungen zu den einschlägigen echokardiografischen Befunden
- relevante Leitlinien berücksichtigt
- anschauliche Grafiken und praxisbezogene Darstellung des Untersuchungsgangs: auch für den Einsteiger die optimale Hilfe



Rainer Klinge, Sybille Klinge

EKG-Auswertung leicht gemacht**Praxisbuch – mit System üben und verstehen**

7. Auflage, überarb., 2011
280 S., 201 Abb., kart.
ISBN: 9783135968070
Preis: 49,99 €

Vom Original(-EKG) lernen!

Das EKG ist nach wie vor unverzichtbar bei Diagnose und Beurteilung von Herzkrankheiten. Obwohl alltäglicher Standard und das Einmaleins in der kardiologischen Routine, ist die EKG-Interpretation anspruchsvoll: Learning by doing!

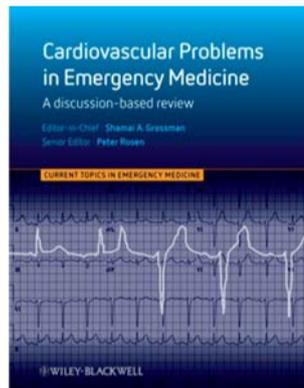


Shamai Grossman, Peter Rosen

Cardiovascular Problems in Emergency Medicine: A Discussion-based Review

February 2012, Paperback, 408 pages
Wiley-Blackwell
ISBN: 978-0-470-67067-5
Preis: 83,99 €

Cardiovascular Problems in Emergency Medicine takes you on rounds with the leading teachers of emergency medicine. Transcripts of in-depth telephone conferences on 27 real-life cardiovascular cases provide a unique and fascinating insight into the way complex cases are diagnosed and managed by some of the most experienced and respected practitioners in the field. Each chapter is then complemented by an authoritative, fully-referenced review of the current literature on the topic. With its unique approach, and the range of cases covered, Cardiovascular Problems in Emergency Medicine is an invaluable source of information for all emergency physicians, both qualified and in training.

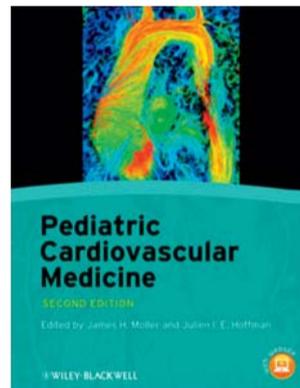


James H. Moller, Julian I. E. Hoffman

Pediatric Cardiovascular Medicine

2. Auflage (24. Februar 2012)
gebundene Ausgabe: 1094 Seiten
John Wiley & Sons
ISBN-10: 1444335898
Preis: 270,99 €

This new edition, revised and updated by contributors representing today's global thought leaders, offers increased coverage of the most important current topics, such as pediatric electrophysiology, congenital heart disease, cardiovascular genetics/genomics, and the identification and management of risk factors in children, while maintaining the clinical focus. Published with a companion website that features additional images for download, self-assessment questions designed to aid readers who are preparing for examinations, and other features, Pediatric Cardiovascular Medicine, Second Edition, is the perfect reference for residents, fellows, pediatricians, as well as specialists in pediatric cardiology.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Rüdiger Zart (-431)
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

MEDIA BERATUNG

Miryam Preusser
Tel.: 06201 / 606-127
miryam.preusser@wiley.com

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 11/36. Jahrgang
Berlin, im März 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

 **WILEY-BLACKWELL**

KALENDER KARDIOLOGIE

04. – 05.05.2012:

8. Norddeutsche Herztage

Hamburg
<http://www.cti-kongresse.de>

04. – 05.05.2012:

32. Jahrestagung des Landesverbandes für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen Rheinland-Pfalz e.V.

Kaiserslautern
<http://www.rheinland-pfalz.dgpr.de>

07. – 11.05.2012:

VII. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Münster
info@akademie-niere.de

09. – 12.05.2012:

33rd Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society

Boston (BCEC), MA
<http://www.hrsonline.org>

09. – 11.05.2012:

Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke 2012 Scientific Sessions

Atlanta (Omni Hotel at CCN Center), USA
<http://www.heert.org>

11. – 12.05.2012:

15. Frühjahrstagung des Herzzentrums Leipzig 2012

Leipzig
<http://www.fruehjahrstagung.de>

11. – 13.05.2012:

Psychokardiologische Grundversorgung – Block 5

Göttingen
<http://www.akademie.dgk.org>

15. – 18.05.2012:

European Association of Percutaneous Cardio Interventions – EuroPCR 2012

Paris, Frankreich
<http://www.europcr.com>

17. – 20.05.2012:

The 2nd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

Berlin
<http://www.cppcongress.com>

23. – 26.05.2012:

46th Annual Meeting of the Association of European Paediatric Cardiology – AEPC

Istanbul (Harbiye Cultural Center), Türkei
<http://www.aepc2012.org>

30.05. – 02.06.2012:

Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Salzburg (S. Congress), Österreich
<http://www.atcardio.at>

02. – 03.06.2012:

Der Springende Punkt – Intensivmedizin rund ums Herz

Kiel
<http://www.derspringendepunkt-kiel.de>

02. – 05.06.2012:

17th International Vascular Biology Meeting 2012

Wiesbaden
<http://www.ivbm2012.net>

10. – 13.06.2012:

20th European Conference on General Thoracic Surgery

Essen
<http://www.ests.org>

13. – 16.06.2012:

18th CARDIOSTIM 2012 – World Congress

Nizza (Acropolis CC), Frankreich
<http://www.cardiostim.fr>

15. – 16.06.2012:

39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V.

Berlin
<http://www.dgpr2012.de>

21. – 23.06.2012:

9. Leipziger Echokardiographie-Symposium

Leipzig
<http://www.eibercom.de>

22. – 23.06.2012:

Schlafmedizin Quo vadis? Schlaf und Schlaganfall – Bedeutung in der Prävention, Therapie und Rehabilitation

Regensburg
<http://www.uniklinikum-regensburg.de>

