

# MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 7-2012

**11. bis 14. 4. 2012 in Mannheim**

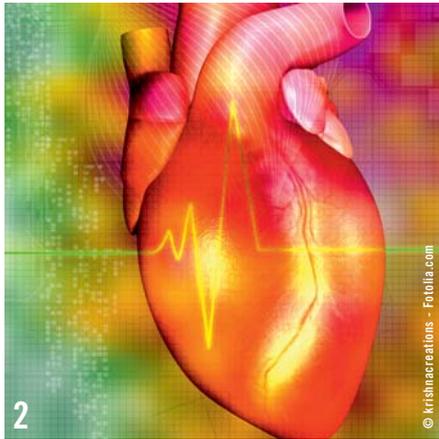
**78. Jahrestagung der  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.**

**Katheterbasierte Mitralrekonstruktion**

**Update Koronarchirurgie**

**Neue Stent- und Ballon-Technologien**





2

**EDITORIAL**  
**Im Blickpunkt**  
**Interventionelle kardiovaskuläre Therapie**

**4 Katheterbasierte Mitralrekonstruktion**  
**Freund oder Feind des Herzchirurgen?**  
 Friedrich-Wilhelm Mohr

**6 FITT-STEMI-Studienprojekt**  
**STEMI-Wiedereröffnung in 90 Minuten:**  
**Fakt oder Fiktion?**  
 Karl Heinrich Scholz



8

**Arterienkrankungen und katheter-**  
**gestützte Interventionen**  
 Christoph A. Nienaber

**10 Update und neue Techniken**  
**Koronarchirurgie**  
 Ardawan Julian Rastan

**12 Kardiale Kontraktilitätsmodulation**  
**Rolle der CCM bei der Herzinsuffizienz**  
 Martin Borggrefe



14

**Neue Stent- und Ballon-Technologien**  
 Julinda Mehilli

**16 Indikationen und Outcome**  
**Operative Assistsysteme**  
 Jan Gummert

**17 Die Kawasaki-Erkrankung –**  
**eine Arteriitis mit Folgen**  
 Matthias Gorenflo

**18 Was gibt es zu beachten?**  
**Koronarintervention bei Nieren-**  
**erkrankungen**  
 Ralf Westenfeld

**19 AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE**  
**Nobori 2-Register bestätigt die**  
**Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von**  
**Nobori® DES im klinischen Alltag**

**20 SONDERBERICHT**  
**Ivabradin in der Therapie der chronischen**  
**Herzinsuffizienz**  
**Prognose und Symptomatik verbessern**



22

**Update 2012 – pAVK**  
**Interventionelle Gefäßtherapie**  
 Sigrid Nikol

**24 Karotisstenting 2012**  
**Klinische Ergebnisse, Bedeutung**  
**randomisierter Studien, was sagen die**  
**Leitlinien?**  
 Klaus Mathias

**25 Rivaroxaban bei Patienten mit akutem**  
**Koronarsyndrom**  
 Martin Moser



27

**Psychosoziale Risikofaktoren –**  
**was ist gesichert?**  
 Karl-Heinz Ladwig

**28 SONDERBERICHT**  
**Vorhofflimmern 2012**  
**Wer profitiert von Dronedaron?**

**30 Neue Vasodilatoren – Relatin**  
**Akute (dekompensierte) Herzinsuffizienz:**  
**Einfluss der Medikation auf die Prognose**  
 Karl Werdan

**33 Therapieresistente Hypertonie**  
**Einfluss der renalen Denervation auf die**  
**orthostatische Regulation**  
 Matthias Lenski et al.



34

**SONDERBERICHT**  
**Kardiale Resynchronisations-Therapie**  
**(CRT) bei Herzinsuffizienz**  
**Die moderne Welt der CRT hat vier Pole**  
**statt zwei!**



36

**Möglichkeiten und Grenzen**  
**Senkung des Cholesterins mit alternativen**  
**Methoden**  
 Stefan Lorkowski



38

**Leipziger Gesundheitsprojekt Schule**  
**Einfluss eines täglichen Schulsport-**  
**unterrichts auf das kardiovaskuläre Risiko**  
**im Kindes- und Jugendalter**  
 Ulrike Maria Müller et al.

**39 NEUES AUS DER GESUNDHEITSPOLITIK**  
**Wegweisendes White Paper der European**  
**Society of Cardiology.**  
**In der gegenwärtigen Lage ist die**  
**Unterstützung der Industrie für**  
**CME weiterhin unverzichtbar**

**40 Buchtipps**

**40 Impressum**

Titel: © krishnacreations - Fotolia.com

## Im Blickpunkt

# Interventionelle kardiovaskuläre Therapie

**Eines besonders großen Teilnehmerzuspruchs konnte sich die diesjährige Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) erfreuen. Mit 1825 Vorträgen und Posterpräsentationen und insgesamt mehr als 8200 aktiven Teilnehmer aus 27 Ländern hat die 78. Jahrestagung der DGK, die vom 11. bis 14. April traditionell im Congress Center Rosengarten in Mannheim stattfand, neue Rekorde aufgestellt. Schwerpunktthema des Kongresses waren in diesem Jahr die interventionellen kardiovaskulären Therapien. Tagungspräsidentin war Prof. Dr. Ellen Hoffmann aus München.**

Die interventionelle kardiovaskuläre Therapie hat sich in den vergangenen Jahren rasant entwickelt und in der Herz-Medizin enorme therapeutische Fortschritte gebracht. 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. Jetzt geht es darum, sicher zu stellen, dass alle Patienten, die von einer interventionellen kardiovaskulären Therapie profitieren können, diese auch erhalten. Auf der anderen Seite ist man bemüht um ein gesundheitsökonomisch verantwortungsvolles und effizientes Vorgehen, das den unqualifizierten, nicht angemessenen Einsatz der neuen Behandlungsmethoden vermeidet. Hier hat die evidenzbasierte Medizin einen zentralen Stellenwert. Die Sicherheit und der Nutzen für die Patienten, der Akut- und Langzeit-Erfolg müssen besonders gut nachgewiesen werden. Das wird in der deutschen Kardiologie durch den konsequenten Einschluss der Patienten in klinische Studien und Register gesichert. Das Hauptthema wurde 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.

### Steigender Bedarf in der Versorgung

Die Kardiologie steht vor großen Herausforderungen. Vorbeugende Maßnahmen, die künftige Versorgungslücken in der deutschen Herz-Medizin verhindern sollen, sind umso wichtiger, als der Bedarf auf diesem Gebiet ständig steigt – trotz aller bisherigen

Erfolge der Kardiologie. Professor Ertl, Präsident der DGK, erinnerte an die aktuellen Zahlen: „Die Lebenserwartung bei Männern erhöhte sich in Deutschland zwischen 1980 und 2002 um 5,75 Jahre. Den wichtigsten Beitrag dazu leistete die sinkende Sterblichkeit bei Krankheiten des Kreislaufsystems: Sie ist für 2,62 Jahre der gewonnen Lebenserwartung verantwortlich.“ Ein weiteres Beispiel: Die Sterblichkeit bei Herzinfarkten ist in Deutschland von 2000 bis 2010 von 203,8 auf 162,8 pro 100.000 Einwohner gesunken. „Solche Entwicklungen sind natürlich sehr erfreulich, sie dürfen aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass es aus kardiologischer Sicht noch sehr viel zu tun gibt“, so Professor Ertl. Jedes Jahr sterben weltweit 17 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Krank-

heiten, nahezu die Hälfte aller Todesfälle in Europa gehen darauf zurück. Die koronare Herzkrankheit ist in Europa weiterhin führende Todesursache bei Männern über 45 Jahren und bei Frauen über 65 Jahren. Die neusten Zahlen des Statistischen Bundesamtes von 2011 bestätigen die unverändert hohe Häufigkeit an kardiovaskulären Todesfällen in Deutschland von rund 40 Prozent aller Todesfälle. Ein Problem dabei: Wir werden immer älter, und dadurch steigt der Anteil von Herzkrankheiten betroffener Patienten. Professor Ertl: „Eine spezielle Herausforderung ist die Herzinsuffizienz, die einzige schwere Herzerkrankung, deren Häufigkeit kontinuierlich steigt. Als wichtigste Ursache gilt die koronare Herzkrankheit. Überspitzt gesagt: Dank der Fortschritte der modernen Kardiologie überleben wir den Herzinfarkt, und entwickeln in der Folge eine Herzinsuffizienz.“

Herz-Kreislauf-Krankheiten bedeuten darüber hinaus eine enorme Kostenbelastung. Eine aktuelle Studie des World Economic Forum und der Harvard University geht davon aus, dass in den nächsten 20 Jahren nicht übertragbare Krankheiten die Welt-



Abb. 1: Prof. Dr. Ellen Hoffmann, Präsidentin der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim bei der feierlichen Eröffnungsveranstaltung.

wirtschaft mehr als 30 Billionen US-Dollar kosten werden. Etwa 50 Prozent der Todesfälle aufgrund von nichtübertragbaren Krankheiten werden durch Herz-Kreislauf-Krankheiten verursacht.

### Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung

Vorgestellt wurde in Mannheim auch das neue deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). Der Aufbau des DZHK soll bis 2015 abgeschlossen sein, es wird dann von Bund und Ländern rund 40 Millionen Euro pro Jahr erhalten. Ziel des Projekts ist es, neue Strategien aus der Grundlagenforschung in die Klinik zu bringen, aber auch, große klinische Studien durchzuführen. Von besonderem Interesse sind dabei Fragestellungen, um die sich die Industrie nicht bemüht. Das DZHK soll einen bundesweiten Verbund bilden, mit dem man beispielsweise große klinische Studien leichter realisieren kann. Durch koordinierte Förderung soll eine nationale Studienlandschaft aufgebaut werden. Rund 30 Konsortien haben sich für die Mitarbeit am DZHK beworben. Davon wurden sieben Standorte mit 25 Partnern in universitären und außeruniversitären Einrichtungen ausgewählt. Die Standorte sind Berlin/Potsdam, Frankfurt am Main/Mainz/Bad Nauheim, Göttingen, Greifswald, Hamburg/Kiel/Lübeck, Heidelberg/Mannheim und München. Die Geschäftsstelle hat ihren Sitz in Berlin. Finanziert werden die neuen Zentren zu 90 Prozent vom Bund und zu zehn Prozent von den Ländern.

### Mehr Nachwuchs für die Kardiologie

Neben den wissenschaftlichen Neuigkeiten wurden auch berufspolitische Themen auf dem Kongress angesprochen. Unter anderem zählt die wissenschaftliche Nachwuchsförderung zu den zentralen Aufgaben der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Nicht nur mit Stipendien und Preisen versucht man jungen Kardiologinnen und Kardiologen die Forschung schmackhaft zu machen. Wie Professor Georg Ertl ausführte, widmet sich auch eine eigene Arbeitsgruppe der Vereinbarkeit von Beruf und Familie.

Sowohl für die Wissenschaft als auch die für klinische Versorgung werden hochqualifizierte junge Kardiologinnen und Kardiologen dringend benötigt. Leider sei die Nachwuchssituation in der Kardiologie gegenwärtig angespannt. Professor Ertl: „Wir sehen nun mit einer gewissen Sorge, dass, besonders was hochqualifizierten und kompetitiven Nachwuchs angeht, nicht so viel nachkommt, wie wir uns das wünschen würden.“ Während der Engpass an den Univer-



Abb. 2: Die Posterausstellung ist gerade auch für junge Nachwuchswissenschaftler eine wichtige Plattform, Forschungsergebnisse der Fachwelt zu präsentieren und zu diskutieren.

sitätskliniken noch nicht spürbar sei, klagen die Krankenhäuser der Peripherie mittlerweile bereits über einen Nachwuchsmangel. Eine wichtige Ursache hierfür liegt in den veränderten gesellschaftlichen Realitäten: Die Karrieremodelle der jungen Menschen sehen heute anders aus als in den früheren Generationen. Freizeit und vor allem die Familie hat heute einen höheren Stellenwert. Die jungen Menschen sind nicht mehr bereit, ihre Familien aufs Spiel zu setzen, um ihre Karriere in der Medizin voran zu treiben. Das sei durchaus zu respektieren, meint auch Professor Ertl.

Um hier Auswege zu bieten, verfolge die DGK unterschiedliche Strategien. Eine wichtige Rolle spielen dabei Programme, die jungen Ärztinnen und Ärzten den Einstieg in die Forschung schmackhaft machen sollen. Ein Beispiel ist das Otto-Hess-Promotionsstipendium, benannt nach einem kürzlich verstorbenen Schweizer Kardiologen mit großen Verdiensten um die Nachwuchsförderung. Mit dem Stipendium werden Promovierende mit interessanten Dissertationsthemen gefördert: Wenn man ein gutes Dissertations-Thema und ein interessantes Konzept für das Mentoring vorlegt, erhält man über ein Jahr eine Unterstützung von 500 Euro pro Monat. Ziel ist es, begabte Promovierende dazu zu bewegen, auch in der Forschung zu bleiben. Ähnliche Ziele verfolgt die DGK mit einem breiten Angebot an Preisen, Stipendien und Reisekostenzuschüssen. So bietet Die DGK-Arbeitsgruppe „German Chapter auf Young Cardiologists“ jungen Leuten die Möglichkeit, früh in die wissenschaftlichen Organisationen einzusteigen. Auch über Drittmittel finanzierte

Stellen an den Kliniken sollen zur Entspannung der Lage beitragen, indem sie jungen Kardiologinnen und Kardiologen erlauben, sich eine Zeit lang ausschließlich der Forschung zu widmen.

Ein weiterer Schwerpunkt der DGK ist die Frauenförderung. „Die Medizin wird weiblich“, so titelte das Deutsche Ärzteblatt bereits 2008. Inzwischen nehmen mehr Frauen als Männer ein Medizinstudium auf, der Frauenanteil im Medizinstudium liegt bei über 60 Prozent. Da muss man sich natürlich die Frage stellen, wie eine Frau Kinderwunsch mit einer wissenschaftlichen oder kardiologisch-klinischen Karriere vereinbaren kann. Das sei bei den heutigen Strukturen, nicht zuletzt auch für die niedergelassenen Kardiologinnen, sehr schwierig, so Professor Ertl. „Darauf müssen wir uns einstellen. Wir haben daher in der DGK eine Projektgruppe gegründet, die sich damit beschäftigt, wie die jungen Leute in Zukunft arbeiten wollen. Ziel dieser Gruppe ist es, die unmittelbar Betroffenen selbst Lösungen ausarbeiten zu lassen. Man kann nicht erwarten, dass einem die Gesellschaft alle Probleme abnimmt, andererseits muss man aber auch die Chance bekommen, selbst kreativ zu werden. In Deutschland ist es zum Beispiel nach wie vor schwierig, zu einer flexiblen Kinderbetreuung zu kommen. Es wird zwar besser, aber es ist bei weitem noch nicht so, wie in Ländern, in denen es da mehr Tradition gibt.“

Quelle: DGK

# Katheterbasierte Mitralkonstruktion

## Freund oder Feind des Herzchirurgen?

Friedrich-Wilhelm Mohr, Leipzig



Prof. Dr. med. Friedrich-Wilhelm Mohr

**In den letzten Jahren sind neue erfolgreiche interventionelle Verfahren zur Therapie der Mitralsuffizienz entstanden. Diese Verfahren basieren entweder auf einer direkten Rekonstruktion der Mitralklappe oder auf einer Modifikation des Mitralklappenannulus. Insbesondere das Mitra-Clip-Verfahren findet in der interventionellen Kardiologie als auch in der Herzchirurgie zunehmende Beachtung. Diese Entwicklung wird insbesondere auf der Seite der Herzchirurgie mit Vorbehalt und einem gewissen Abstand betrachtet, da sie den strengen Kriterien eines „klassischen Herzchirurgen“ nicht gerecht wird.**

Um die Frage zu beantworten, ob diese Verfahren eher als „feind- oder freundselig“ angesehen werden sollten, erlaube ich mir, etwas weiter auszuholen. Die Mitralklappeninsuffizienz stellt das zweithäufigste, klinisch relevante Klappenvitium im Erwachsenenalter mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 2–3 % dar. Neben degenerativen Veränderungen, sind die kardiale Ischämie, spontane Abrisse der Chordae tendineae und die Erweiterung des Mitralklappenannulus im Rahmen eines dilatierten linken Ventrikels mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion weitere Ursachen für eine klinisch relevante Mitralklappeninsuffizienz. Die Erkrankung ist mit einer jährlichen Sterblichkeitsrate von ca. 6–7 % assoziiert.

### Chirurgische Mitralkonstruktion

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Mitralkonstruktion, gegebenenfalls mittels

des minimal invasiven Operationsverfahrens. Der Anteil an Rekonstruktionen hat bei den Mitralklappenoperationen in Deutschland deutlich zugenommen und wird mittlerweile deutlich häufiger als eine Mitralklappenersatzoperation durchgeführt. Die Langzeitergebnisse nach Mitralkonstruktion sind dem Klappenersatz überlegen und sie gilt daher als Therapie der Wahl bei der Mitralklappeninsuffizienz. Sie ist bisher die einzige nachgewiesene Therapiemöglichkeit, um die Entwicklung der Herzinsuffizienz und damit ein signifikant geringeres Überleben zu verhindern.

In den letzten Jahren hat sich die minimal invasive Operation über eine rechts-laterale Minithorakotomie sowie eine femoralen Kanülierung etabliert. Große Serien zeigen die Sicherheit und Effektivität dieser Operation. So liegt (abhängig von der Erfahrung der Chirurgen) die minimal invasive Rekonstruktionsrate für Patienten mit führender

Mitralsuffizienz bei über 80 %, bei isolierter Mitralsuffizienz sogar bei bis zu 97 %. Das Langzeitüberleben ist anhand der Kaplan-Meier-Analyse bei fünf Jahren mit über 82 % vergleichbar mit dem der Normalbevölkerung. Ebenso zeigt sich eine sehr niedrige Reoperationsrate dieser Patienten, mit nahezu 97 % Erfolg nach fünf Jahren.

Für das Erreichen dieser exzellenten Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf die hohe Rekonstruktionsrate und -qualität, ist eine besondere chirurgische Expertise in dem gesamten Spektrum der unterschiedlichen Rekonstruktionstechniken und auch in der endoskopischen Technik notwendig, um den Vorteil der intraoperativen Darstellung der Mitralklappe durch die direkte perpendikuläre Sicht auf die Mitralklappenebene entsprechend nutzen zu können. Die femorale Kanülierung trägt über die Verbesserung der intraoperativen Übersicht zu dieser Entwicklung bei. Weitere Vorteile dieser Methode sind: eine sehr kleine Wundfläche, eine schnelle Rekonvaleszenz, die reduzierte postoperative Schmerzintensität sowie eine vorteilhaftere Kosmetik. Basierend auf diesen Ergebnissen stellt die (minimal invasive) Mitralklappenrekonstruktion den aktuellen Goldstandard in der „modernen“ operativen Therapie der Mitralsuffizienz dar. Dieser Standard kann und wird nicht von jedem

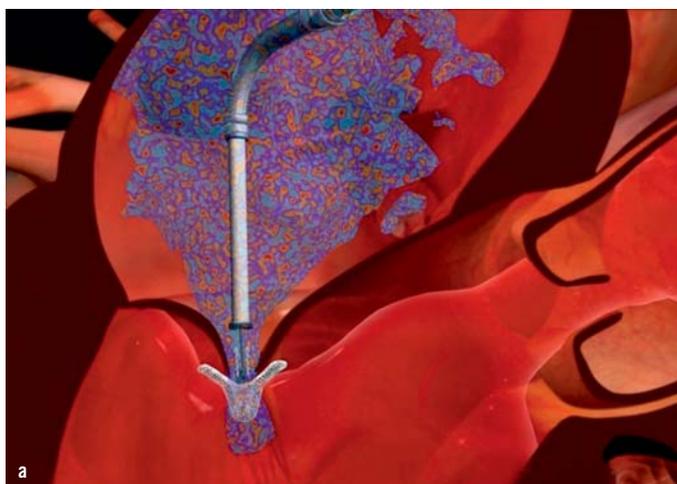


Abb. 1: MitraClip: Die Mitralsegel (Querschnitt) legen sich in den noch geöffneten Clip (a). Die ursprünglich ovale Öffnung der Mitralklappe erhält die Form einer Acht (b).  
Fotos: Abbott Vascular.

einzelnen Herzchirurgen erreichbar sein, da entsprechende Spezialkenntnisse und auch ausreichende Fallzahlen erforderlich sind, um diesen Exzellenzlevel zu erreichen. Eine entsprechende Fokussierung Einzelner mit entsprechender Zertifizierung durch die Fachgesellschaften erscheint mir zukünftig ein sinnvoller Weg.

### Alternative Verfahren

Wie einleitend erwähnt, konnten in den letzten fünf Jahren mehrere „alternative“ Verfahren wie beispielsweise die perkutane Implantation eines Clips an die Mitralsegel, die Implantation eines Anuloplastiedevices in den Koronarsinus oder auch die transapikale Implantation von einzelnen Sehnenfäden zur Behandlung der Mitralsuffizienz entwickelt werden. Insbesondere die Implantation eines Mitralklappen-Clips hat – eine sorgfältige Indikationsstellung vorausgesetzt – das Potenzial, langfristig eine wichtige Nische in der Therapie der Mitralklappeninsuffizienz zu füllen. Das interventionelle Mitralklappen-Clip-Verfahren sollte unserer Meinung nach insbesondere für Patienten mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko und/oder deutlich reduzierter Ejektionsfraktion, bei geeigneter Klappenpathologie (Typ IIIb nach Carpentier) und -morphologie, evaluiert werden. Aktuell ist das einzige, kommerziell erhältliche System ein Clip, der in Anlehnung an eine operative Rekonstruktionsmethode nach Alfieri an beide Mitralsegel gesetzt wird. Das vom italienischen Herzchirurgen Alfieri entwickelte Konzept basiert auf einer Vernähung des mittleren Segments der beiden Mitralsegel (Alfieri-Stich), wodurch ein sogenanntes „double orifice“ entsteht und es somit zu einer signifikanten Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz kommen kann. Der Mitral-Clip imitiert diese chirurgische Methode und kann perkutan, transfemorale

und transseptal eingesetzt werden (Abb. 1). Erste Erfahrungen mit dieser Therapiemethode zeigen ein geringes periprozedurales Risiko sowie eine initiale Erfolgsrate von über 70 %. Darüber hinaus finden sich Hinweise, dass auch durch eine nur geringe Reduktion der Mitralsuffizienz eine Verbesserung der Belastbarkeit sowie des klinischen Zustandes des Patienten erreicht werden kann. So zeigt eine von der Hamburger-Gruppe durchgeführte prospektive Untersuchung an 51 Hochrisiko-Patienten den Vorteil der hohen periprozeduralen Sicherheit dieses Verfahrens mit 0 % operativer Letalität bei einem „periprocedural success“ von 96 %. Dies spiegelt unserer Meinung nach die Anwendbarkeit dieser Methode besonders bei Hochrisiko-Patienten wider, d. h. bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion <30 %, beziehungsweise Patienten mit einem logistischen EuroSCORE >20 %.

Nichtsdestotrotz und in Anbetracht der positiven ersten Erfahrungen wird die Katheter-basierte, perkutane Rekonstruktion der Mitralklappe in prospektiven, kontrollierten klinischen Studien ihre Wertigkeit bzgl. Kurz- und Langzeiterfolg unter Beweis stellen müssen, um eine „Vergleichbarkeit“ zur chirurgischen Therapie herzustellen. Die kürzlich publizierte EVEREST-II-Studie erfüllt aus meiner Sicht diese Kriterien nicht, zumal zur Bestimmung des kombinierten primären Endpunkts – zum Nachteil der Chirurgie – sehr weiche Daten wie z. B. Blutverlust herangezogen wurden. Hier ist sicher in der Zukunft eine genauere Definition der Indikation und der Langzeitergebnisse, z. B. bei Patienten mit Typ IIIb MR (mitral regurgitation) mit entsprechend langfristigem echokardiographischen Follow-up im randomisierten Vergleich, zu erwarten. In jedem Fall ist zum jetzigen Zeitpunkt eine „Heart Team“-Entscheidung zwischen Kardiologen und Herzchirurgen zu

fordern, so dass dem Patienten eine abgewogene Meinung entsprechend des individuellen Risikoprofils präsentiert wird.

Die bisherigen Techniken zur Anuloplastik über den Koronarsinus haben die Erwartungen insgesamt nicht erfüllt, dagegen ist abzuwarten, wie sich perkutane direkte Anuloplastiesysteme, wie z. B. die der Firma Valtech, in der praktischen Anwendung bewähren. Gleiches gilt für den transapikalen Chordaersatz der Firma Neochord bzw. der Chordaoplastiken transatrial. Hier haben sich langfristig die verschiedenen chirurgischen Techniken zum Chordaersatz seit über 20 Jahren bewährt und die Rekonstruktionsergebnisse bei einem Bileaflet-Prolapse oder bei einem Morbus Barlow deutlich verbessert, so dass vergleichbare Ergebnisse zu den häufigsten und einfach zu reparierenden Läsionen des hinteren Mitralsegels erzielt wurden.

### Fazit

Aus chirurgischer Sicht ist wichtig, dass Weiterentwicklungen der neuen Verfahren in intensiver und fächerübergreifender Zusammenarbeit zwischen der interventionellen Kardiologie, der Ultraschalldiagnostik und der Herzchirurgie erfolgen. Obgleich diese Methoden bisher seitens der Chirurgie eher belächelt werden, sollten wir diese Methode nicht als „Feind“ sehen, sondern sie uns unbedingt zum „Freund“ machen, uns einbringen, um die weitere Weichenstellungen aktiv mitgestalten zu können.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Friedrich-Wilhelm Mohr  
Herzzentrum Leipzig  
Klinik für Herzchirurgie  
Strümpellstraße 39  
04289 Leipzig  
mohrf@medizin.uni-leipzig.de

## ANKÜNDIGUNG

25. bis 29. August 2012 in München

## ESC Congress 2012

### VERANSTALTUNGSORT

International Congress Centre Messe München

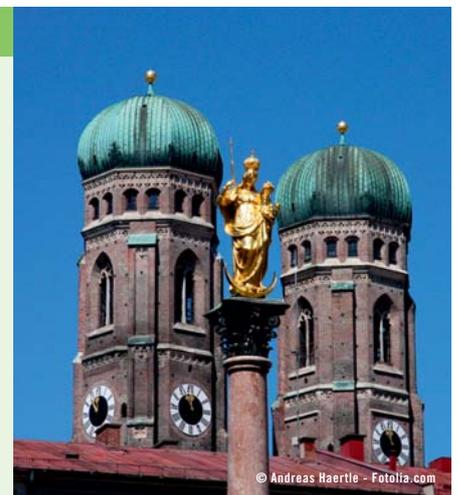
### KONTAKT

European Society of Cardiology

<http://www.escardio.org/Pages/contactus.aspx>

Tel.: +33-4-929476-00

[www.escardio.org/congresses/esc-2012/Pages/welcome.aspx](http://www.escardio.org/congresses/esc-2012/Pages/welcome.aspx)



# FITT-STEMI-Studienprojekt

## STEMI-Wiedereröffnung in 90 Minuten: Fakt oder Fiktion?

Karl Heinrich Scholz, Hildesheim

**Beim akuten Koronarsyndrom (ACS) kommt es in durch Einriss eines atheromatischen Plaques am Kranzgefäß zur Thrombusbildung mit intermittierendem oder vollständigem Gefäßverschluss. Man unterscheidet ACS mit persistierender ST-Hebung oder neu aufgetretenem Linksschenkelblock (ST-Elevation Myocardial Infarction: „STEMI“) und ACS ohne anhaltende ST-Hebung („NSTEMI“ und Instabile Angina pectoris). Voraussetzung für die leitliniengerechte Behandlung ist eine schnelle und sichere Diagnose mittels 12-Kanal-EKG.**

Bei Patienten mit typischer Symptomatik, aber ohne ST-Hebungen stehen zunächst die Monitorüberwachung und die Einschätzung des Risikos im Vordergrund, dies geschieht heute in vielen Kliniken in sogenannten „Chest-Pain-Units“ (CPU). Bei Patienten mit ST-Hebungen hat die unmittelbare Wiedereröffnung des verschlossenen Herzkranzgefäßes oberste Priorität. Die perkutane koronare Intervention (PCI) ist dabei der Lysetherapie klar überlegen. Die Leitlinien verlangen beim STEMI eine Versorgung mit PCI innerhalb von 90 Minuten nach Erstkontakt mit dem Rettungsdienst („Contact-to-balloon-Zeit“; C2B) [1, 2].

Bei vielen STEMI-Patienten können diese Zeitanforderungen aktuell jedoch nicht eingehalten werden. Durch Schaffung einer entsprechenden Basisstruktur und durch Etablierung systematischer Maßnahmen im Qualitätsmanagement (QM) kann die Prozessqualität bei der STEMI-Behandlung jedoch deutlich verbessert werden [3]. Von großer Bedeutung ist dabei die enge Einbeziehung des Rettungssystems und die Nutzung der Prähospitalphase. Unabdingbar ist die Festlegung auf ein fixes Ablaufprotokoll für die Diagnosestellung und die Alarmierungs- und Therapiekette innerhalb einer Herzinfarktversorgungseinheit. Wichtige Ziele sind: schnellstmögliche STEMI-Diagnose, d. h. systematisch prähospital 12-Kanal-EKG, gezieltes Umgehen der Nicht-Interventions-Klinik und systematisches „Bypassen“ der Notaufnahme der Interventionsklinik mit Direktübergabe durch den Rettungsdienst im Katheterlabor [3].

### FITT-STEMI: Verbesserung der Schnittstellen in der Herzinfarktversorgung

Ein effizientes Instrument zur Verbesserung der Behandlungszeiten ist die Etablierung

eines standardisierten QM-Systems. Dieser Ansatz wird aktuell im multizentrischen FITT-STEMI-Projekt verfolgt (Feedback-Intervention and Treatment Times in ST-Elevation Myocardial Infarction): In einer monozentrischen Testphase wurden bei allen STEMI-Patienten die Behandlungsergebnisse standardisiert erfasst und quartalsweise in gemeinsamen Veranstaltungen systematisch an alle an der Akutversorgung beteiligten Personen rückgekoppelt (Rettungsassistenten, Notärzte, Klinikärzte, Personal von Katheterlabor, Intensivstationen). Dadurch konnte die C2B-Zeit innerhalb eines Jahres im Mittel um 53 min pro Patient reduziert werden, und der Anteil der Patienten mit C2B <90 min konnte signifikant von 23 % auf 79 % gesteigert werden (Herzinfarktnetz HI-Leinebergland 2006) [4].

In der FITT-STEMI-Pilotphase (6 teilnehmende PCI-Kliniken, 29 kooperierende Nicht-PCI-Kliniken) konnten die Ergebnisse aus dem Infarktnetz HI-Leinebergland bestätigt werden. Die an allen beteiligten Kliniken (Würzburg, Worms, Wolfsburg, Darmstadt, Göttingen, Langen) quartalsweise und einheitlich durchgeführten Feedback-Veranstaltungen führten in Jahresfrist ebenfalls zu einer hochsignifikanten Verkürzung der Behandlungszeiten. Der Anteil der STEMI-Patienten mit einer C2B <90 min stieg von 20 % im 1.Quartal auf 35 % im 5.Quartal an. Zeitgleich kam es in der Gesamtgruppe der STEMI-Patienten zu einem signifikanten Trend zur Reduktion der Einjahres-Sterblichkeit um relativ 20 % [5].

In der FITT-STEMI-Umsetzungsphase wird aktuell an einer großen Gruppe von weiteren PCI-Klinik-Systemen geprüft, ob eine solche Verbesserung der Prozessqualität mit Verkürzung der Behandlungszeiten bei Risikoadjustierung (TIMI-Risk-Score) tatsächlich



Prof. Dr. Karl Heinrich Scholz

zu einer Verbesserung der Prognose führt. Bis Ende Februar 2012 wurden an 23 PCI-Kliniksystemen 7154 Patienten mit akutem STEMI eingeschlossen. Durch das Feedback konnten die Behandlungszeiten im Verlauf der Studie an allen Kliniken erheblich verbessert werden. Die C2B betrug in der Gesamtgruppe im Mittel 124,8 min (Median: 98 min). Bei 3977 Pat (55 %) lag die C2B unter 120 min, davon bei 2513 Pat (35 %) unter 90 min. Bei Primärtransport lag die C2B bei 2007/4958 Patienten (40 %) leitliniengerecht innerhalb von 90 Minuten.

### Fazit

Die Schaffung der aufgezeigten Strukturen und die Umsetzung der QM-Maßnahmen mit engster Einbindung der lokalen Rettungs- und Notarztsysteme sind flächendeckend erforderlich. Die dafür nötigen Maßnahmen müssen von der Politik und der Gesellschaft mitgetragen werden, damit aus der 90-Minuten-Fiktion tatsächlich flächendeckend und dauerhaft Fakt werden kann. Derzeit beteiligen sich bundesweit 25 PCI-Klinik-Systeme mit weit mehr als 100 kooperierenden Nicht-PCI-Krankenhäusern aktiv am FITT-STEMI-Projekt. FITT-STEMI wird durch die ALKK und die Deutsche Herzstiftung unterstützt.

### LITERATUR

- 1 Antman EM et al. Circulation 2008; 117: 296-329.
- 2 Wijns W et al. Eur Heart J 2010; 31: 2501-55.
- 3 Scholz KH et al. Herz 2008; 33: 102-9.
- 4 Scholz KH et al. Am J Cardiol 2008; 101: 46-52.
- 5 Scholz KH et al. Am Coll Cardiol Intv 2012 [zur Publikation akzeptiert].

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Karl Heinrich Scholz  
Medizinische Klinik I  
St.-Bernward-Krankenhaus  
Treibstraße 9  
31134 Hildesheim  
prof.dr.k.scholz@bernward-khs.de



# Aortenerkrankungen und kathetergestützte Interventionen

Christoph A. Nienaber, Rostock



Prof. Dr. Christoph A. Nienaber

**Bereits Sir William Osler (1849–1919) erkannte in Aneurysmen und Dissektionen der Aorta lebensbedrohliche pathologische Konstellationen, deren Grundlage von Jakob Erdheim 1929 mit der Beschreibung der Medionecrosis aortae idiopathica in Ansätzen verstanden wurde. Heute sind Bindegewebsstörungen mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster oder Mutationen der den kontraktilen Apparat der glatten Muskelzellen kodierenden Gene neben langjährigem Hypertonus, Rauchen und Dyslipoproteinämie sowie Crack, Kokain und Amphetamine als wichtigste Kausalfaktoren von akuten Aortensyndromen bekannt.**

Der Begriff Aortensyndrom umfasst das intramurale Hämatom als Vorstadium sowie die klassische Dissektion der Aorta und schmerzhafte Ulzera der Aortenwand. Die Inzidenz von Dissektionen nimmt offensichtlich zu und liegt bei 25.000 Fällen/Jahr in der EU mit einer Frühmortalität von bis zu 30 %. Interessanterweise werden etwa ein Drittel der Patienten mit Symptomen des akuten Aortensyndroms initial fehldiagnostiziert. Im Vordergrund stehen bei proximaler Dissektion regelmäßig neurologische Symptome von Synkopen bis zu passageren neurologischen Phänomenen, die die Dissektion der Aorta verschleiern, so dass die Dissektion als Ursache erst nachrangig diagnostiziert wird. Neben der Sensibilität für typische klinische Zeichen einer Dissektion als Mischbild aus thorakalem Schmerz, gelegentlich neurologischen Symptomen und Zeichen der Malperfusion (bei komplizierter Dissektion), gewinnt die frühzeitige nichtinvasive Bildgebung (CT-Angiographie, komplexe Ultraschalldiagnostik oder MRT) an Bedeutung, um das lebensbedrohliche Krankheitsbild eines akuten Aortensyndroms so früh wie möglich zu diagnostizieren.

Während bis vor wenigen Jahren die offenchirurgische Sanierung von Dissektionen und Aneurysmata Standard bei der Behandlung von Aortenerkrankungen war, hat sich mit Entwicklung von stentgestützten kathetergeführten Endoprothesen ein interventionelles Behandlungskonzept fest etabliert. Während die Aorta ascendens noch eine Domäne der Chirurgie ist, wird im Bereich der deszendierenden thorakalen Aorta das endovaskuläre Verfahren präferiert, mit dem Ziel, ein Aneurysma auszuschließen oder eine Typ-B-Dissektion durch Rekonstruktion des wahren Lumens zu behandeln. Im

Vordergrund steht dabei der Verschluss der Verbindungen zum falschen Lumen, so dass zum einen die distale Perfusion ausschließlich durch das wahre Lumen gesichert wird und zum anderen der pulsierende systolische Blutdruck vom falschen Lumen genommen wird. Insbesondere für Patienten mit komplizierter Typ-B-Dissektion, d. h. bei Malperfusion von abhängigen Organen oder Extremitäten, bei drohender Ruptur und bei intractablen Schmerzen und unkontrolliertem Blutdruck hat sich das endovaskuläre Therapieverfahren therapeutisch etabliert. Mit methodischen Verbesserungen und dissektionsspezifischen Stents lässt sich mit hoher Erfolgsrate eine Rekonstruktion der Aorta mit Remodeling herbeiführen (Abb. 1). Langzeitbeobachtungen bestätigen einen

nachhaltigen Effekt mit stabilem Verlauf über bis zu 5 Jahre.

Auch bei initial unkomplizierten stabilen Typ-B-Dissektionen, also Patienten ohne Sofortkomplikationen, lässt sich mit endovaskulärer Versorgung eine Rekonstruktion und Remodeling der Aorta erzielen, wenngleich langfristige prognostische Vorteile im Unterschied zur komplizierten Dissektion noch nicht eindeutig dokumentiert wurden. Bei Beteiligung des Bogens und sogar im Bereich der Aorta ascendens sind ebenfalls endovaskuläre Therapiekonzepte möglich. Insbesondere in Verbindung mit gefäßchirurgischen Eingriffen (Bypass-Operationen an Halsgefäßen und Debranching) können sowohl der Bogen als auch die ascendierende Aorta endovaskulär versorgt werden. In Einzelfällen gelingt es im Frühstadium einer Typ-A-Dissektion ein isoliertes Entry in der ascendierenden Aorta mit einem Stent-Graft zu versiegeln und eine Progression der Dissektion zu verhindern, so dass ein umfangreicher chirurgischer Eingriff zunächst vermieden werden kann (Abb. 2). Dieses Konzept ist heute jedoch nur bei sehr alten Patienten mit hoher Komorbidität

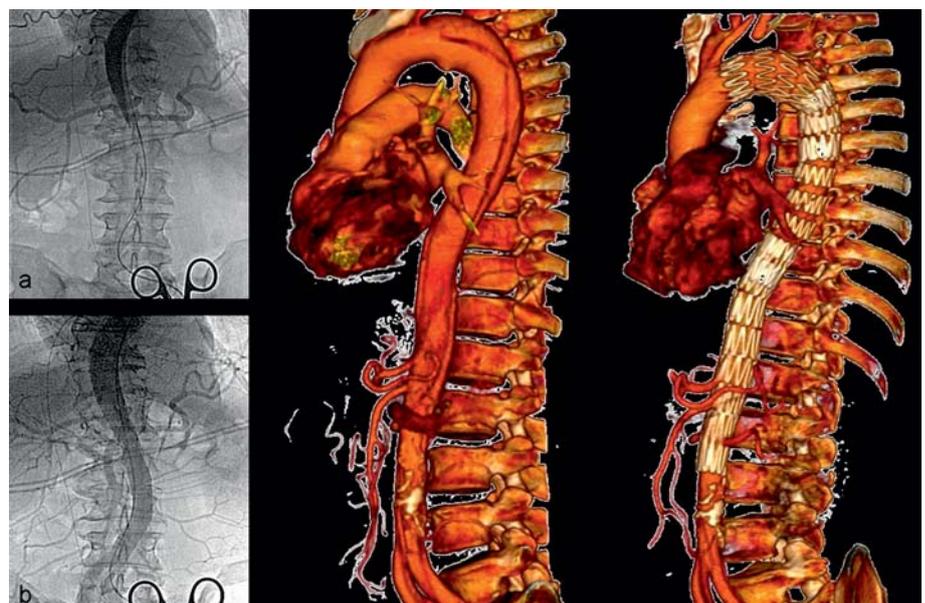


Abb. 1: Mit methodischen Verbesserungen und dissektionsspezifischen Stents lässt sich mit hoher Erfolgsrate eine Rekonstruktion der Aorta mit Remodeling herbeiführen.



Abb. 2: In Einzelfällen gelingt es im Frühstadium einer Typ-A-Dissektion ein isoliertes Entry in der ascendierenden Aorta mit einem Stent-Graft zu versiegeln.

Tab. 1

Gene	Funktion	Klinische Symptome
Aszendierende Aorta	FBN1	Microfibrillen, Elastogenesis, Marfan Syndrom (OMIM #154700)
	EFEMP2	TGF- $\beta$ Bioverfügbarkeit & SMC-Phänotyp Cutis laxa autosomal recessive IIA (OMIM #219200)
Thorakale Aorta	FBN1	Microfibrillen, Elastogenesis, Marfan Syndrom (OMIM #154700)
	TGFBR1/2	TGF- $\beta$ Bioverfügbarkeit Loeys-Dietz Syndrom (OMIM #609192)
	MYH11	SMC Kontraktion Familial thoracic aortic aneurysm with patent ductus arteriosus (OMIM #132900)
	ACTA2	SMC Kontraktion Familial thoracic aortic aneurysm (OMIM #611788)
COL3A1	Type III Kollagen, mutierte ECM-Fasern Ehlers-Danlos type IV (OMIM #130050)	

in spezialisierten Zentren praktikabel. Auch für Patienten mit Erstdiagnose einer Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter (insbesondere Migranten aus Osteuropa und Asien) ist ein endovaskuläres Versorgungskonzept heute möglich; dazu empfiehlt sich eine stentgestützte Ballondilatation, bei der zunächst ein selbstexpandierender Nitinol-Stent über die Isthmusstenose platziert wird und dann ggf. bei verbliebenem Gradienten mit einem entsprechenden Ballon nachdilatiert wird. Auf diese Weise konnten an mehr als 54 Patienten erfolgreich und bisher ohne Komplikationen die Isthmusstenose im Erwachsenenalter beseitigt werden. In allen Fällen konnte eine Rezidivfreiheit über mehr als 3 Jahre dokumentiert werden.

### Ursachen der Aortenpathologien

Orientierend kann man zwischen syndromischen und nicht-syndromischen Aortenpathologien unterscheiden; zu den bekannten Syndromen gehören das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, das Loeys-Dietz-Syndrom sowie das Turner-Syndrom. Die häufigsten Mutationen kommen im Fibrillin-Gen (FBN1 oder 2) oder im TGF-Rezeptor-2-Gen (TGFBR2) vor (Tab. 1). Die mit etwa 20 % häufigste nicht-syndromische Mutation, die zu arteriellen Aneurysmen und Dissektionen führen kann, betrifft das SMC-Actin-Gen (ACTA2); die Assoziation von Mutationen in Genen, die den kontraktilen Apparat von glatten Gefäßmuskeln kodieren, mit dem Auftreten eines akuten Aortensyndroms lässt darauf schließen, dass der Tonus der glatten Gefäßmus-

keln das phänotypische Korrelat der Aorta mit erhöhter Wandspannung ist. Auch eine anuloaortale Ektasie, eine Aortencoarktation und bikuspidale Aortenklappen haben genetische Grundlagen mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Aortensyndrom.

### Löst das stentgestützte Behandlungskonzept die offene Chirurgie ab?

Während therapeutisch noch vor wenigen Jahren der offene chirurgische Gefäß-/Aortenersatz der Standard für die Behandlung von Aneurysmen oder Dissektionen war, hat sich mit der Entwicklung von stentgestützten Gefäßendoprothesen ein interventionelles Behandlungskonzept fest etabliert. Insbesondere für elektive Versorgung von thorakalen Aortenaneurysmen und Ulzera und zur Akutversorgung komplizierter Typ-B-Dissektionen sind endovaskuläre Interventionen mit Stentgrafts und Stents verfügbar. Ihr Vorteil liegt in der deutlich reduzierten Komplikationsrate (spinale Ischämie, Mortalität) im Vergleich zum chirurgischen Vorgehen und im Potenzial zur Rekonstruktion/Remodeling der Aorta. Bei überzeugenden Daten aus Registern (IRAD) und kleineren Serien bestätigen erste randomisierte Daten den langfristigen Vorteil von Stentgrafts nicht nur bei komplizierten, sondern auch klinisch stabilen Typ-B-Dissektionen im subakuten Stadium. Die rasche technologische Weiterentwicklung und Miniaturisierung lässt eine Erweiterung des Indikationsfeldes für ausschließlich endovaskuläre oder Hybrid-Interventionen bei akuten und chronischen Aortenerkrankungen erwarten, erfordert aber eine engere Kooperation zwischen Kardiologen und Chirurgen im Sinne des Heart Teams, das auch Nachsorge, Blutdruckeinstellung und ambulante Langzeitbetreuung sicherstellen sollte.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber  
 Universitätsklinikum Rostock  
 Herzzentrum  
 Abteilung Kardiologie und Angiologie  
 Ernst-Heydemann-Straße 6  
 18057 Rostock  
 christoph.nienaber@med.uni-rostock.de

# Update und neue Techniken Koronarchirurgie

Ardawan Julian Rastan, Rotenburg an der Fulda



PD Dr. med. Ardawan Julian Rastan

**Die Leistungszahlen der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie für das Jahr 2011 weisen gegenüber 2010 eine Abnahme der isolierten Bypassoperationen um ca. 2 % auf. Damit setzt sich ein seit 1998 zu erkennender Trend auch im vergangenen Jahr fort. Unverändert liegt der Anteil an Bypassoperationen ohne Anwendung der Herz-Lungen-Maschine in einem Bereich von lediglich 15 % und damit konstant im Vergleich zu den Vorjahren.**

Die Mortalität der Off-Pump-Prozeduren liegt mit 2 % im Mittel etwa 1 % unter der der Operationen mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, wobei in dieser Statistik der Anteil von MIDCAB-Operationen (minimally invasive direct coronary artery bypass) und limitierten Revaskularisationen unberücksichtigt bleibt.

Die Leitlinien der europäischen Fachgesellschaften der Kardiologen und Kardiochirurgen aus dem Jahr 2010 weisen für alle prognostisch relevanten Formen der koronaren Herzerkrankung eine Klasse-1A-Indikation für die Bypassoperation auf. Neu ist in den Guidelines, dass Patienten mit koronarer 3-Gefäß-Erkrankung und einem günstigen Syntax-Score (unter 22 Punkten) und auch Patienten mit isolierter Hauptstammstenose oder Hauptstammstenose in Kombination mit einer 1-Gefäß-Erkrankung eine 2A-Indikation aufweisen, solange es sich um eine ostiale oder Schaftstenose am Hauptstamm handelt. Ausschlaggebend für diese Guidelines waren im Jahre 2010 überwiegend die Ergebnisse der Syntax-Studie, die zu diesem Zeitpunkt als Einjahresergebnisse vorlagen. Im vergangenen Herbst wurden nunmehr die 4-Jahres-Daten der Syntax-Studie im Rahmen der europäischen Herzchirurgen-tagung in Lissabon vorgestellt. Hierbei bestätigte sich insgesamt der Vorteil der Bypassoperationen gegenüber der perkutanen koronaren Intervention (PCI) für Patienten mit koronarer 3-Gefäß-Erkrankung und/oder Hauptstammstenose. Unter Berücksichtigung der harten Endpunkte zeigte sich jedoch nach vier Jahren nun auch erstmals ein Vorteil in Bezug auf die Mortalität für die Bypassoperation gegenüber der PCI, womit sich nun erstmals auch die schon seit Jahren erhöhte Myokardinfarktrate in der PCI-Kohorte in einer verringerten Mortalität widerspiegelt. Wie in den letzten Jahren

üblich, ergab auch nach vier Jahren die Unterteilung in die Terzilen zur morphologischen Komplexität der koronaren Herzerkrankungen gemessen am Syntax-Score, dass sich der Unterschied in der MACCE-Rate insbesondere bei Patienten mit mittlerem und hohem Syntax-Score darstellte, wohingegen in der Gruppe der Patienten mit geringem Syntax-Score kein signifikanter Unterschied zu erkennen war. Die ebenfalls mittlerweile übliche Unterteilung in Patienten mit isolierter koronarer 3-Gefäß-Erkrankung gegenüber den Patienten mit Hauptstammstenose erbrachte weiterhin, dass der Vorteil der Bypassoperation bei Patienten mit isolierter 3-Gefäß-Erkrankung ausgeprägter war als bei Patienten mit Hauptstammstenose. Insbesondere bei Patienten mit Hauptstammstenose und einem Syntax-Score unter 33 fand sich kumulativ kein signifikanter Unterschied in der MACCE-Rate bezüglich der PCI- und der CABG (coronary artery bypass graft)-Versorgung. Sicherlich werden hier die 5-Jahres-Ergebnisse, die wir im Jahr 2012 erwarten, weiter Aufschluss geben.

Aus den aktuellen Diskussionen geht hervor, dass insbesondere die Hauptstammstenose im Fokus der perkutanen koronaren Intervention steht. In diesem Zusammenhang passen auch Publikationen von drei Metaanalysen, die allesamt die derzeit vorliegenden vier randomisierten Vergleichsstudien von PCI vs. CABG bei Hauptstammstenose kumulieren. Hierbei konnte an insgesamt 1661 Patienten dargestellt wer-

den, das bezüglich der Mortalität nach einem Jahr zwischen beiden Verfahren kein signifikanter Unterschied erkennbar war. Erwartungsgemäß schnitt die Bypassoperation bezüglich des Myokardinfarkts signifikant günstiger ab, ebenso signifikant günstiger bezüglich der erneuten Revaskularisation, wohingegen die Schlaganfallrate in der PCI-Gruppe signifikant geringer war.

Mit Spannung können Ergebnisse der derzeit angelaufenen Excel-Studie erwartet werden. Diese Studie vergleicht derzeit in über 70 Zentren weltweit die beiden invasiven Revaskularisationsoptionen an Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose, wobei in der PCI-Gruppe moderne Stent-Plattformen und Polymerbeschichtungen zum Einsatz kommen.

## Euro-Score II

Aus Sicht der Koronarchirurgie neu im Jahr 2012 ist die Einführung eines modifizierten Euro-Scores, des Euro-Score II. Dieser löst den im Jahr 1995 implementierten Euro-Score I ab und weist wesentliche Anpassungen auf, die das individuelle OP-Risiko des Patienten wirklichkeitsgetreuer abbilden. Neu ist beispielsweise, dass die Nierenfunktion basierend auf der Kreatinin-clearance stufenweise adjustiert werden kann. Zudem ist neu der Diabetes-mellitus in den Euro-Score II aufgenommen worden und der Euro-Score II ist, anders als der Euro-Score I, ebenfalls für Patienten mit kombinierten Eingriffen validiert. Der Euro-Score kann unter [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org) online erstellt werden. Basierend auf dem Euro-Score

II lässt sich das perioperative Risiko eines Patienten heute besser abschätzen, sodass auch in Vorbereitung zur Operation eine bessere Aufklärung des Patienten möglich ist. Dies ist insbesondere auch für Kardiologen von großer Bedeutung.



© PhotographyByMK - Fotolia.com



### Appropriate use criteria

Im Jahr 2012 findet sich ebenfalls eine Anpassung der „appropriate use criteria“ der amerikanischen Fachgesellschaften. Diese basieren auf der auch schon in europäischen Leitlinien genutzten bildlichen Darstellung in Ampelfarben. So findet sich für alle prognostisch relevanten Formen der koronaren Herzerkrankung eine Einschätzung für die Bypassoperation als „angemessen“ (grün), wohingegen für die isolierte Hauptstammstenose aber auch die Hauptstammstenose in Kombination mit einem geringen Syntax-Score eine „ungewisse“ Empfehlung ausgesprochen wird (gelb). Weiterhin „unangemessen“ scheint die PCI für Patienten mit Hauptstammstenose in Kombination mit komplexer koronarer Herzerkrankung und auch bei Patienten mit fortgeschrittener koronarer 3-Gefäß-Erkrankung.

### Europäische Guidelines

Basierend auf den Empfehlungen der europäischen Guidelines aus dem Jahre 2012 finden sich für die Koronarchirurgie interessante Aspekte. So wird beispielsweise empfohlen, die Funktionskontrolle der koronararteriellen Bypässe durchzuführen. Hier hat sich, mittlerweile nahezu flächendeckend in Deutschland, die Verwendung von Ultraschall-geschützten Flussmess-Systemen fest etabliert. Ebenso wird in den Guidelines darauf verwiesen, Manipulationen an der Aorta zu begrenzen, um die Schlaganfallrate als die Achillessehne der Bypassoperation weiter zu minimieren. Ebenfalls wird erstmals in den Guidelines eine komplett arterielle Revaskularisation auch von Nicht-LAD-Territorien empfohlen. In diesem Zusammenhang ist verwunderlich, dass im Jahre 2011 in Deutschland lediglich 22 % aller Patienten eine komplett arteriell ausgeführte Bypassoperation erhielten. Die Ursachen dieser unbefriedigenden Entwicklung der verzö-

gerten Anpassung an die komplett arterielle Bypassoperation bleiben letztlich unklar. Neben einer Fokussierung der Herzchirurgie auf kurzfristige Ergebnisse ist sicherlich auch die verlängerte Operationszeit bei Verwendung beider Großwandarterien zu sehen. Es bleibt aber die Aufgabe der chirurgischen Meinungsbildner in diesem Bereich innerhalb der eigenen Profession weiterhin intensive Aufklärungsarbeit zu leisten. So zeigen zahllose Publikationen ein ca. 10%igen Überlebensvorteil nach 10 Jahren für Patienten, die mit zwei Brustwandarterien gegenüber nur einer koronarchirurgisch versorgt wurden.

### KORRESPONDENZANSCHRIFT

PD Dr. med. Ardawan Julian Rastan  
Herz-Kreislaufzentrum Rotenburg a. d. Fulda  
Heinz-Meise-Straße 100  
36199 Rotenburg a. d. Fulda  
a.rastan@hkz-rotenburg.de

## Kardiale Kontraktilitätsmodulation Rolle der CCM bei der Herzinsuffizienz

Martin Borggrefe, Mannheim

**Neben der medikamentösen Therapie hat in den letzten Jahren die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als elektrisches Therapieverfahren eine gesicherte Indikationsstellung für die Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz erhalten. Die CRT überzeugt vor allem bei Patienten mit einer systolischen Dysfunktion, breitem QRS-Komplex und Linksschenkelblock. Die europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2010 empfehlen den Einsatz der CRT bei hochsymptomatischen Patienten (NYHA III/IV) mit eingeschränkter linkventrikulärer Pumpfunktion und einer QRS-Breite  $\geq 120$  ms, in der NYHA Klasse II ist eine QRS-Breite  $\geq 150$  ms gefordert. Da die CRT generell nur für ca. 30% der Herzinsuffizienzpatienten geeignet ist, besteht der Bedarf für alternative elektrische Therapieformen. Die Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) richtet sich an Patienten mit einer chronischen symptomatischen Herzinsuffizienz aufgrund linkventrikulärer Dysfunktion und schmalem bis mäßig verbreitertem QRS-Komplex.**

Die CCM-Signale bestehen aus zwei biphasischen Impulsen mit einer Amplitude von 7,5 V bei einer gesamten Impulsdauer von 21 ms und werden von dem Optimizer™ III (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY), einem implantierbaren Pulsgenerator (IPG), über Schrittmacherelektroden in der absolu-

ten Refraktärperiode an das Herz abgegeben. Eine Elektrode im Vorhof dient dem Sensing und zwei am Septum des rechten Ventrikels platzierte Elektroden übertragen die nicht-exzitatorischen CCM-Signale an das Myokard (Abb. 1). Die CCM-Impulse sind während der aktiven Therapiephasen (1 h The-



Prof. Dr. Martin Borggrefe

rapie und 2,5 h Pause im Wechsel) im Oberflächen-EKG als Artefakt sichtbar (Abb. 2). Die Implantation des Optimizer™ III erfolgt im Regelfall unter Lokalanästhesie und leichter Analgosedierung. Der IPG verfügt über eine wiederaufladbare Lithium-Ionen-Batterie, die der Patient selbstständig zu Hause mit einem Ladegerät durch Induktion einmal pro Woche aufladen kann. Das Optimizer™ III-System ist CE zertifiziert und die CCM-Therapie seit 2009 über den OPS Code 5-379.80 sowie die DRG F01A im G-DRG Katalog abgebildet.

### Wirkprinzip

Die myokardiale Dysfunktion in der Kaskade der Herzinsuffizienz resultiert unter anderem aus Veränderungen der Expression von kalziumregulierenden Proteinen (z. B. Phospholamban, SERCA-2a, Ryanodine-Rezeptoren u. v. m.). Die Kardiomyozyten

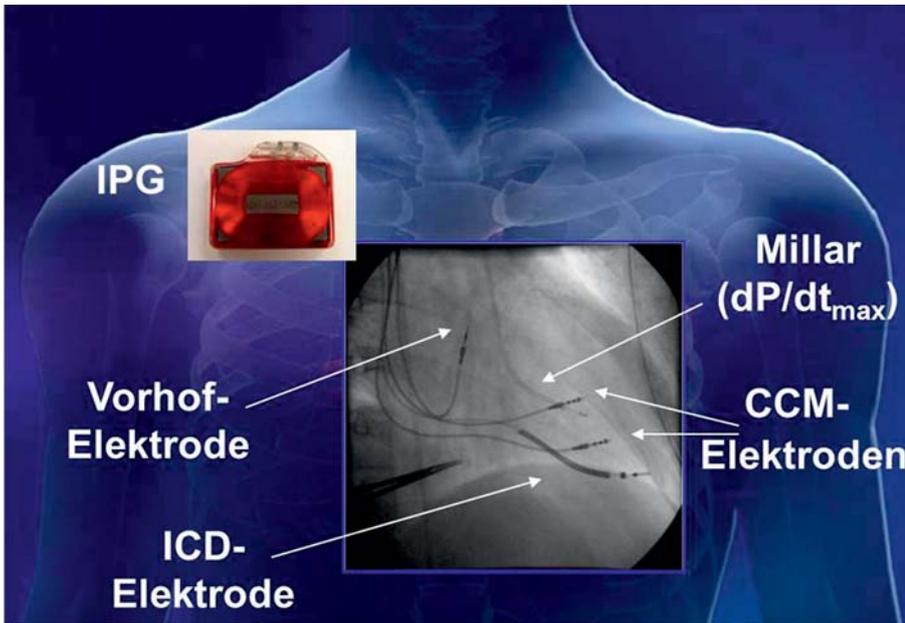


Abb. 1: Optimizer III™-System.

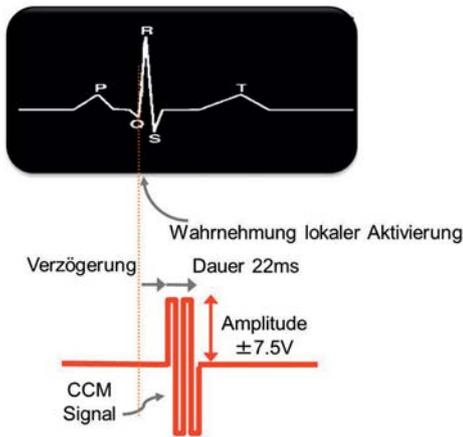


Abb. 2: Abgabe der CCM-Signale in der absoluten Refraktärphase.

schalten unter Stress auf ein fetales Genprogramm um. Die Folgen sind ein erhöhter Energie- und Sauerstoffverbrauch, Apoptose sowie das „LV-Remodeling“. Hier setzt das Wirkprinzip der CCM-Therapie an: Die CCM-Signale bewirken eine spontane Normalisierung von Schlüsselproteinen (z. B. Phospholamban) mit einer Wiederherstellung der zellulären Funktion und einer akuten Steigerung der Kontraktionskraft. Nach Stunden bzw. Tagen kann eine Rückkehr vom fetalen zum normalen Genprogramm beobachtet werden. Die beschriebenen Effekte werden im Verlauf durch eine verringerte mechanische Belastung auch in entfernten Myokardarealen beobachtet, wahrscheinlich durch Restaurierung der Zell-Zell-Kontakte (gap junctions), wodurch ein Reverse Remodeling begünstigt wird, was in echokardiographischen Studien nachgewiesen werden konnte.

### Studienlage

Bislang wurden mehr als 1000 Patienten mit einem CCM-System versorgt und zwei randomisierte klinische Studien in Europa und den USA veröffentlicht: In der doppelblind angelegten FIX-HF-4 Studie mit Crossover-Design und 167 Patienten wurden die koprimary Endpunkte Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) und der Lebensqualität (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ) während der Phasen der CCM-Abgabe im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe unabhängig von einem mutmaßlichem Placeboeffekt signifikant verbessert [1]. Diese Ergebnisse wurden durch die prospektive, multizentrische Studie FIX-HF-5 mit 428 Patienten in den USA bestätigt [2]. Die besten Ergebnisse wurden in der großen Subgruppe von Patienten mit einer Ausgangs-EF >25 % und NYHA III (Anstieg von

$VO_{2max}$  um 1,5 ml/kg/min) und einer kleineren Subgruppe von Patienten mit einer Ausgangs-EF von 35–45 % ( $VO_{2max}$ : +3,0 ml/kg/min) erreicht. Der durch Auflage der FDA definierte primäre Endpunkt der anaeroben Schwelle (VAT) wurde in der Gesamtpopulation nicht erreicht, wohl aber in den genannten Subgruppen [3]. Die laufende Bestätigungsstudie FIX-HF-5B mit dem primären Endpunkt VAT konzentriert sich auf Patienten mit einer EF >25 %.

### Ausblick

Ideale Kandidaten für CCM sind somit Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz und schmalen bis mäßig verbreitertem QRS-Komplex sowie optimaler medikamentöser Therapie. Neue Daten zeigen, dass CCM bei NYHA-III-Patienten und EF >25 % besonders effektiv ist und bei NYHA-IV-Patienten mit sehr niedriger EF weniger effektiv erscheint. Ein potenzieller Erklärungsansatz für die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ist, dass der Effekt der CCM-Therapie mit dem Ausmaß noch vitalen Myokards korreliert.

Absehbar ist eine Verkleinerung des Gerätes sowie in einem zweiten Schritt eine Reduktion der Elektrodenzahl. Aktuell wird in der FIX-HF18-Studie die Effektivität der Stimulation über nur eine Septal-Elektrode überprüft. Die Vorhofsonde dient im Algorithmus nur zum Sensing und Triggerung der Therapieabgabe. Wünschenswert wäre eine Integration in ein ICD-System. Basierend auf weiterführenden Studien und technischen Verbesserungen ist die Implementierung der CCM-Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz in offizielle Leitlinien wünschenswert.

### LITERATUR

- 1 Borggrefe M et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29(8): 1019-28.
- 2 Kadish A et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J* 2011; 161: 329-37.
- 3 Abraham WT et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluation the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 710-7.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Martin Borggrefe  
I. Medizinische Klinik  
Universitätsmedizin Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3  
68167 Mannheim  
martin.borggrefe@umm.de

# Neue Stent- und Ballon-Technologien

Julinda Mehilli, München



Prof. Dr. Julinda Mehilli

**Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzende Stents der ersten Generation zeigen geringe erneute Revaskularisationsraten, jedoch ist aufgrund der gehäuft auftretenden späten Stentthrombosen deren Langzeitsicherheitsprofil angezweifelt worden. Histopathologische Untersuchungen an humanen Post-mortem-Präparaten und aus Tierversuchen deuten auf eine gestörte Gefäßwandheilung nach Implantation der ersten DES-Generation hin. Der zugrundeliegende Mechanismus scheint ein Polymer-induzierter chronischer Entzündungsprozess der arteriellen Gefäßwand zu sein.**

Deshalb ist die 10 Jahre junge Evolutionsgeschichte der DES-Technologie (Abb. 1) besonders durch eine Modifikation der Polymer-Quantität und -Qualität charakterisiert. Der Everolimus-freisetzende, Xience V-Stent der zweiten Generation basiert auf einer dünn-schichtigen Cobalt-Chromium-Plattform und einer sehr dünnen Schicht des permanenten biokompatiblen Fluoropolymers. Mehrere randomisierten Studien konnten eine ebenbürtige bis überlegene Performance des Xience V-Stents im Vergleich zu dem Goldstandard der ersten Generation, dem Sirolimus-freisetzenden Cypher-Stent zeigen. Dies konnten wir neulich auch in einer publizierten Metaanalyse bestätigen. Es zeigten sich sowohl niedrigere Revaskularisationsraten, als auch eine 50%ige signifikante Reduktion der Inzidenz der Stentthrombosen nach Implantation des Xience V-Stents im Vergleich zum Cypher-Stent (Abb. 2).

## Bioabbaubare Polymere

Noch besser als ein gutes Polymer scheint jedoch kein Polymer zu sein. Ein wichtiger Entwicklungsschritt in diese Richtung ist die Anwendung des bioabbaubaren Polymers in den DES-Plattformen der dritten Generation. In der LEADERS-Studie zeigte sich, dass der Biolimus-freisetzende Biomatrix-Stent vergleichbar mit dem Cypher-Stent bezüglich der Effektivität als auch der Sicherheit war. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Reendothelialisierung dieser auf bioabbaubarem Polymer basierenden Stents besser als die des permanent Polymer-basierten Cypher-Stents war. Die bessere Gefäßwandheilung könnte auch die besseren Langzeitergebnisse mit dieser neuen DES-Technologie erklären. Ein anderer Vertreter der DES der 3. Generation ist der Sirolimus-

freisetzende Yukon-Stent. Sirolimus wird innerhalb der ersten 6 Wochen von der mikroporösen Oberfläche dieses Stents, der mit einer dünnen Schicht eines bioabbaubaren Polymers (basiert auf Polylactidsäure) beschichtet ist, freigesetzt.

In der ISAR-TEST-4-Studie (Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis: Test Efficacy of 3-Limus Eluting Stents), einer randomisierten Studie mit unselektierten Koronarpatienten, wurden 2603 Patienten mit dem bioabbaubaren Polymer- oder einem permanenten Polymer-DES behandelt. Drei Jahre nach Randomisierung zeigte sich eine 30%ige Reduktion der Stentthromboserate mit dem bioabbaubaren Polymer-Sirolimus-freisetzenden Yukon-DES im Vergleich zu dem permanenten

Polymer-Cypher- oder Xience-V-DES (1,2 % vs. 1,7 %, Hazard Ratio: 0,71, 95 %-CI: 0,37–1,39; p=0,32). Diese Ergebnisse wurden in einer neulich publizierten Metaanalyse (4062 Patienten) bestätigt – durch Implantation der bioabbaubaren Polymer-DES wurde die 4-Jahres-Inzidenz der Revaskularisations- und Stentthromboserate im Vergleich zu permanenten Polymer-DES signifikant reduziert.

## Polymer-freie DES

Eine raue mikroporöse Oberfläche der Stentstreben erlaubt die Beschichtung von Stents auch ohne die Notwendigkeit eines Polymers. Der Polymer-freie Sirolimus/Probucol-freisetzende Yukon-DES gewährt eine optimale Freisetzungskinetik des Medikaments von der Stentoberfläche. Vergleichbar mit Polymer-basierten DES wird auch mit dieser Polymer-freien DES-Plattform 80 % des Wirkstoffs Sirolimus innerhalb der ersten 4 Wochen freigesetzt. In der ISAR-TEST-5-Studie, einer randomisierten Studie mit unselektierten Koronarpatienten, wurden 3005 Patienten mit dem Polymer-freien

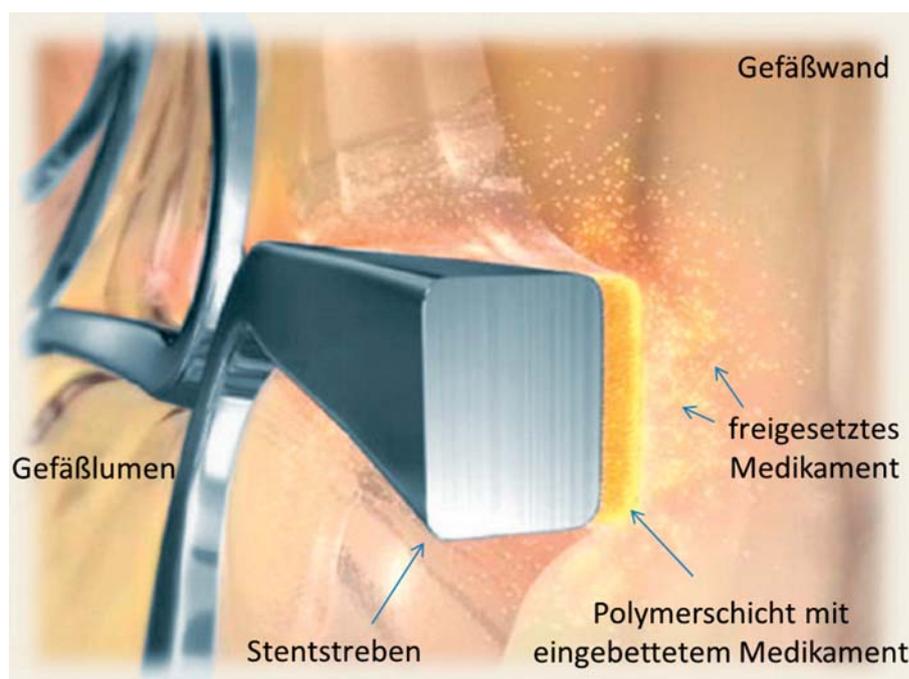


Abb. 1: Schematische Darstellung eines mit Medikamenten beschichteten Koronarstents.

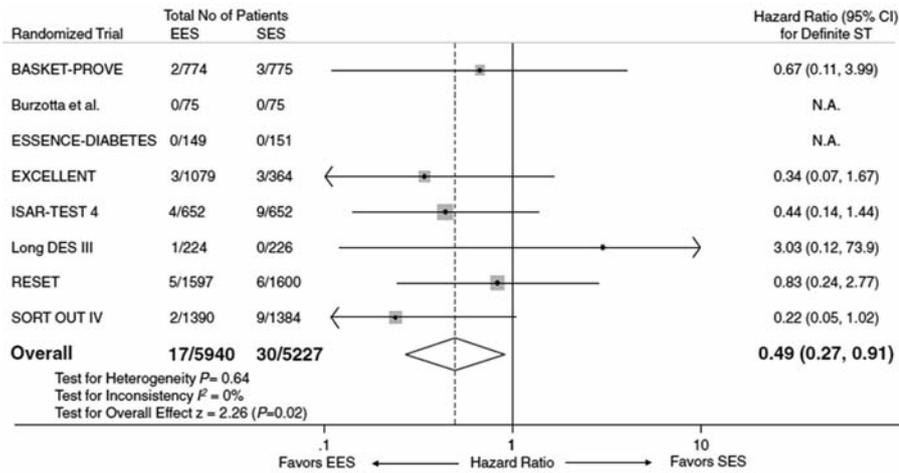


Abb. 2: Reduktion der Inzidenz der Stentthrombose mit dem Everolimus-freisetzenden Xience-Stent im Vergleich zu dem Sirolimus-freisetzenden Cypher-Stent im Langzeitverlauf (EES = Everolimus-freisetzender Xience-Stent ; SES = Sirolimus-freisetzender Cypher-Stent).

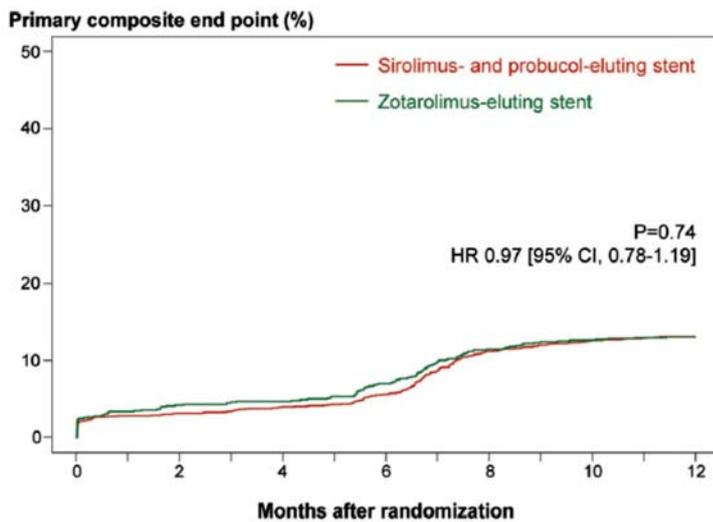


Abb. 3: Kumulative Inzidenz des primären Endpunktes (kardialer Tod, Zielgefäß-abhängiger Myokardinfarkt und Zielläsion-Revaskularisation).

Sirolimus/Probucol-freisetzenden Stent oder permanenten Polymer-Zotarolimus-freisetzenden Endeavor-Resolute-Stent behandelt. Es wurde kein Unterschied zwischen den beiden DES bezüglich des primären Endpunktes (kombinierte Inzidenz von kardialem Tod, Zielgefäß-abhängigem Myokardinfarkt und Zielläsion-Revaskularisation) innerhalb des ersten Jahres nach DES-Implantation beobachtet (Abb. 3).

### „Pro-Healing“-DES-Plattformen

Der gemeinsame Nenner der derzeit auf dem Markt befindlichen DES, mit oder ohne Polymer, ist die abluminale Beschichtung, die gezielt nur das überschießende Neointimawachstum und die daraus resultierende Restenose unterbinden soll. Um die Sicherheit der DES-Plattformen zu erhöhen und damit die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie zu verkürzen, wird verstärkt in die Richtung der so genannten „Pro-Hea-

ling“-DES-Plattformen gearbeitet. Ein innovatives Konzept, das in unserem Zentrum im Rahmen des Europäischen PRESTIGE-Projektes entwickelt wurde, ist die selektive ab- und adluminale Polymer-freie Stentbeschichtung. Das wird durch Beschichtung der Stentoberfläche mit RGD-Peptiden (Aminosäuresequenz aus den drei Aminosäuren Arginin, Glycin und Asparaginsäure) bewerkstelligt, welche die Integrin-vermittelte Zelladhäsion sichert. Die Besiedlung der Oberfläche von Endothel- und glatten Muskelzellen mit unterschiedlichen Integrinen ermöglicht die selektive Blockade dieser Zellen: Abluminal führt die Blockade der  $\alpha\beta3$ -Integrine mit hochaffinem RGD-Peptid dosisabhängig zur Inhibition der Proliferation der glatten Muskelzellen und adluminale führt die Blockade der  $\alpha v\beta3$ -Integrine zu einer frühzeitigen Besiedlung des Stentstreben mit Endothelzellen und damit zu einer beschleunigten Einheilung des gestenteten

Gefäßabschnittes. Obwohl sich das Projekt noch in der ersten Entwicklungsphase befindet, deuten In-vitro- und In-vivo-Daten aus Tiermodellen auf eine vielversprechende zukünftige DES-Plattform hin.

### Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neue Entwicklung in der DES-Technologie, in Richtung bioabbaubarer Polymer-basierter oder Polymer-freier Medikamentenfreisetzung, die Effektivität und Sicherheit der DES-Plattformen erhöht. Dies ermöglicht zudem neue Perspektiven bezüglich einer Anpassung der Intensität und Dauer der begleitenden dualen antithrombozytären Therapie.

### LITERATUR

- 1 de Waha A et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(4): 371-7.
- 2 Stefanini GG et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012 Mar 24. [Epub ahead of print].
- 3 Byrne RA et al. Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(13): 1325-31.
- 4 Massberg S et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting Versus Zotarolimus- Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. *Circulation* 2011; 124(5): 624-32.
- 5 Joner M et al. Preclinical evaluation of a novel drug-eluting balloon in an animal model of in-stent stenosis. *Biomater Appl* 2012 Jan 19. [Epub ahead of print].

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Julinda Mehilli  
 Deutsches Herzzentrum  
 Klinik an der TU München  
 Lazarettstraße 36  
 80636 München  
 mehilli@dhm.mhn.de

# Indikationen und Outcome

## Operative Assistssysteme

Jan Gummert, Bad Oeynhausen



Prof. Dr. Jan Gummert

**Die Zahl der Herztransplantationen in Deutschland stagniert seit Jahren auf niedrigem Niveau, die Warteliste für ein Spenderorgan wächst weiter an. Daher wird in zunehmendem Maße der Einsatz von Herzunterstützungssystemen bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz notwendig (Abb. 1).**

Zwei Indikationen spielen die Hauptrolle: die Überbrückung bis zur Herztransplantation (bridge to transplant, BTT) und der chronische Einsatz von Herzunterstützungssystemen bei Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen (destination therapy, DT). Bedingt durch den Organmangel verschwimmen die Grenzen inzwischen zwischen den beiden Indikationen, da die Wartezeit auf ein Spenderorgan bei einem komplikationslos laufenden Assistensystem inzwischen einige Jahre betragen kann und damit de facto auch in der Indikationsgruppe BTT eine chronische Therapie stattfindet.

Grundsätzlich wird zwischen linksventrikulären (genauer univentrikulär, da in seltenen Fällen auch isoliert rechtsventrikulär) und biventrikulären Unterstützungssystemen sowie Kunstherzsystemen unterschieden. Derzeit gibt es nur ein Kunstherzsystem (Cardiowest) im klinischen Einsatz. Die Indikation zur Implantation eines Kunstherzsystems besteht bei biventrikulärem Pumpversagen mit ausgeprägter Nekrose des linken Ventrikels und/oder massiver intraventrikulärer Thrombenbildung. Auf Grund der derzeit doch erheblich reduzierten Lebensqualität eignen sich solche Systeme derzeit nur für die BTT-Indikation. Das 1-Jahres-Überleben beträgt bei dieser Hochrisikogruppe 40 %.

Für die biventrikuläre Unterstützung werden auch heute noch hauptsächlich parakorporale, pneumatisch betriebene Systeme eingesetzt. Indikation für solche Systeme ist das biventrikuläre Pumpversagen mit beginnendem Multiorganversagen. Auch bei diesen Systemen ist die Lebensqualität eingeschränkt, so dass diese hauptsächlich für die BTT-Indikation eingesetzt werden. Eine mögliche Alternative stellt der derzeit noch experimentelle Ansatz des Einsatzes von zwei Zentrifugalpumpen (Heartware) dar. Notwendig sind dann allerdings zwei getrennte Steuerungseinheiten mit Batterie. Hier ist die weitere technische Entwicklung abzuwarten.

Die linksventrikulären Unterstützungssysteme werden sowohl für BTT- als auch DT-Indikationen eingesetzt. Die aktuell verfügbaren nicht pulsatilen, elektrisch angetriebenen Systeme erreichen im Vergleich zu den pulsatilen linksventrikulären Unterstützungssystemen der ersten Generation eine deutlich bessere Lebensqualität verbunden mit einer deutlich niedrigeren Komplikationsrate. Die aktuellen Systeme sind geräuschlos und werden über ein über die Bauchdecke nach außen geleitetes Kabel (Driveline) mit Strom versorgt. Moderne Batterien haben inzwischen eine Kapazität von mehr als 8 Stunden. Bei allen Systemen ist mindestens eine Antikoagulation mit

Coumadin (INR von 2,5) und Aspirin notwendig.

Im klinischen Alltag kann für beide Indikationen zusammen ein 1-Jahres-Überleben von 70 % erzielt werden (Ergebnisse aus dem HDZ NRW). In der im New England Journal of Medicine in 2009 publizierten Destination-Therapy-Studie wurde mit dem Heartmate II ein 2-Jahres-Überleben von 60 % erzielt.

Die wesentlichen limitierenden Komplikationen der linksventrikulären Unterstützungssysteme (und auch der anderen Systeme) sind Rechtsherzversagen, neurologische Komplikationen (zerebraler Infarkt und Einblutung), Infektionen (häufig ausgehend von der Austrittsstelle der Driveline) und in einem geringeren Maße auch technische Probleme. Die neurologische Komplikationsrate liegt derzeit bei 0,15–0,2 Ereignisse/Patientenjahr, nach 2 Jahren sind 80 % der Patienten frei von neurologischen Komplikationen (Ergebnisse aus dem HDZ NRW). Rechtsherzversagen tritt abhängig von der Patientenselektion in bis zu 10 % auf.

### Zusammenfassung

Die Herztransplantation ist nach wie vor der Goldstandard in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz mit 5-Jahres-Überlebensraten von 70 %. Durch den Organmangel besteht aber immer häufiger der Zwang, Patienten auf der Warteliste mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung zu versorgen. Bei ausgewählten Patienten, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, kommen die aktuellen Linksherz-

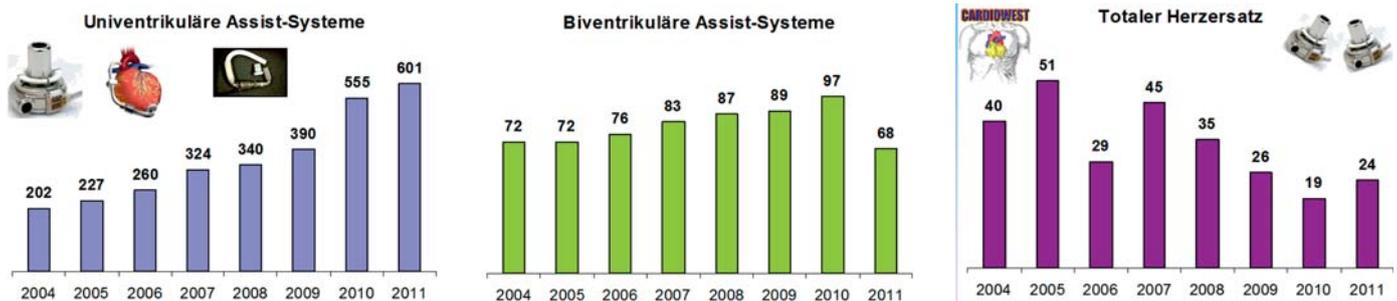


Abb. 1: Mechanische Kreislaufunterstützung in Deutschland. Die Zahl der univentrikulären Assistensystem ist weiter deutlich zunehmend. (Zahlen erhoben von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie) (© DGTHG-Leistungsstatistik 2011).

unterstützungssysteme als sinnvolle therapeutische Option in Frage. Diskutiert wird derzeit, ob der frühzeitige Einsatz von Unterstützungssystemen bei für eine Transplantation geeignete Patienten als Alternative zur Transplantation auf Grund des Spenderorganmangels gerechtfertigt ist.

Die Datenlage zur Beantwortung dieser Frage ist derzeit nicht ausreichend, so dass trotz der ethischen Problematik Studien notwendig sind, um hier Antworten zu finden.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Jan Gummert  
Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie  
Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein Westfalen  
Universitätsklinik der Ruhr – Universität Bochum  
Georgstraße 11, 32545 Bad Oeynhausen  
jgummert@hdz-nrw.de

## Die Kawasaki-Erkrankung – eine Arteriitis mit Folgen

Matthias Gorenflo, Heidelberg

**Die Kawasaki-Erkrankung ist eine entzündliche Gefäßerkrankung unklarer Genese. Sie betrifft am häufigsten Säuglinge und Kinder unter 5 Jahren. Hauptsymptome sind: hohes Fieber für die Dauer von mehr als 5 Tagen, entzündliche Veränderungen der Bindehaut, Hautveränderungen an Lippen, Händen sowie eine nichteitrige Lymphknotenschwellung am Hals.**

Die Diagnosestellung ist schwierig und fordert die Erfüllung von fünf der sechs Hauptkriterien bzw. die Anwesenheit von vier Hauptkriterien mit dem Bild einer Kranzgefäßerweiterung. Die Veränderungen an den Kranzgefäßen gehören zu denjenigen, die im Gesamtbild die Prognose entscheidend beeinflussen. Sie können sich spontan zurückbilden, jedoch auch im akuten Verlauf zum thrombotischen Verschluss eines Kranzgefäßes und zum akuten Myokardinfarkt mit plötzlichem Versterben des Kindes führen. Im Langzeitverlauf können sogenannte Riesen-Aneurysmen entstehen, diese können, wie auch jedes kleinere Koronaraneurysma, zur Stenosierung neigen und dadurch Sekundärfolgen im Sinne einer Myokardischämie hervorrufen. Neuere Daten zeigen, dass trotz der derzeit geübten Therapie mit Immunglobulinen und ASS das Kawasaki-Syndrom immer noch die Hauptursache für kardiale erworbene Herzerkrankungen im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen darstellt. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen die Bedeutung des Interleukin-1 sowie die der Dysregulation von Faktoren, die das Gefäßwachstum (vascular endothelial growth factor; VEGF) bzw. die Angiogenese (Angiopoietin) beeinflus-

sen. Im jungen Erwachsenenalter können die Zeichen einer Ischämie bzw. Rhythmusstörungen das erste Bild bei nicht diagnostiziertem Kawasaki-Syndrom im Kindesalter darstellen. Mit Hilfe der modernen Bildgebung gelingt es in einer Mehrzahl der Fälle die wesentlichen Veränderungen ohne Angiographie darzustellen. Moderne Belastungsuntersuchungen wie die Dobutamin-Stress-MRT-Untersuchung helfen dabei den Ischämie-Nachweis nichtinvasiv zu führen. Therapeutisch steht bei schweren Kranzgefäßveränderungen (Aneurysma, Stenose) neben den interventionellen Therapieverfahren der koronaren Revaskularisierung (Stent, Rot-Ablation etc.) auch die koronare Bypass-Chirurgie im Vordergrund der Behandlungsoptionen. Die Kawasaki-Erkrankung kann auch, wie neuere Daten zeigten, erstmals im Erwachsenenalter auftreten und wird hierbei hochwahrscheinlich in der Frequenz deutlich zu selten diagnostiziert. Die Prävention der Ausbildung von Aneurysmen steht im Vordergrund der Bemühungen der Kinder- und Jugendärzte, die dieses Krankheitsbild behandeln. Modernere Konzepte zielen darauf ab, die Patienten in möglichst frühen Stadien (d.h. vielfach auch ohne Nachweis der mindestens gefor-



Photo: Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Matthias Gorenflo

derten fünf Hauptsymptome) zu behandeln, um so die Ausbildung der Koronaraneurysmen zu verhindern. Die Therapie mit Kortikosteroiden, die bisher sehr kontrovers diskutiert wurde, konnte unlängst in einer Studie (Lancet 2012) bei Patienten nach Versagen der initialen Immunglobulintherapie als positiv bewertet werden.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Matthias Gorenflo  
Klinik für Kinderkardiologie/Angeborene Herzfehler  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430  
69120 Heidelberg  
matthias.gorenflo@med.uni-heidelberg.de

Unser Kind hat einen Herzfehler.  
Was jetzt?

Kinderherzstiftung

Spendenkonto 90 003 503  
Commerzbank AG Frankfurt  
(BLZ 500 800 00)

Mehr Infos unter  
[www.kinderherzstiftung.de](http://www.kinderherzstiftung.de)

## Was gibt es zu beachten?

# Koronarintervention bei Nierenerkrankungen

Ralf Westenfeld, Düsseldorf



PD Dr. med. Ralf Westenfeld

**Die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen steigt mit dem Grad der Niereninsuffizienz. Tatsächlich besteht bei Dialysepatienten altersadjustiert eine bis zu 100fach gesteigerte Mortalität, die zu über 50 % durch die erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit bedingt ist [1]. Für die paradox anmutende Beobachtung, dass diese exzessiv gefährdeten Patienten seltener als Nierengesunde eine Koronarangiographie oder eine leitliniengerechten Medikation erhielten, wurde der Terminus „Renalism“ geprägt [2]. Dieser Artikel fasst kurz die aktuellen Empfehlungen bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit im Hoch-Risiko-Kollektiv der Niereninsuffizienz zusammen.**

Die Zahl der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nimmt in Deutschland infolge der demographischen Entwicklung kontinuierlich zu. Dabei repräsentiert die Zahl von ca. 80.000 Dialysepatienten die Spitze des Eisberges und steht kalkuliert über drei Millionen Menschen gegenüber, die eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsleistung unter 60 ml/min entsprechend dem Stadium CKD III oder höher nach KDOQI aufweisen und von denen der überwiegende Teil durch Versterben niemals das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreichen wird. Tatsächlich konnten große Beobachtungsstudien demonstrieren, dass sich bereits bei dieser milden Nierenfunktionseinschränkung (GFR <60 ml/min) die kardiovaskuläre Mortalität verdoppelt [3].

### Was sagen die Leitlinien?

Die aktuellen ESC-Leitlinien zur Therapie des akuten Koronarsyndroms und des Nicht-ST-Hebungsinfarktes [4] betonen die Prävalenz der akuten und chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom von bis zu 40 %. Sie weisen darauf hin, dass diese Patienten sich häufig mit atypischen Symptomen der koronaren Herzkrankheit präsentieren und einen ungünstigen Krankheitsverlauf mit Herzinsuffizienz bis hin zum Versterben aufweisen. Zur individuellen Risikoprädiktion empfehlen die Leitlinien daher die routinemäßige Bestimmung der Nierenfunktion mit Hilfe der berechneten glomerulären Filtrationsrate. Besonderes Augenmerk sollte darauf gerichtet werden, bei nahezu normalem Serumkreatininspiegel und geringerer Muskelmasse bei älteren leichten und/oder weib-

lichen Patienten eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion nicht zu übersehen (Klasse I, Level C). Die antithrombozytäre Therapie erfolgt mit entsprechender Dosisanpassung analog der Therapie beim Nierengesunden (Klasse I, Level B). Bemerkenswert ist, dass diese Leitlinien in diesem Patientenkollektiv eine frühe und invasive Therapiestrategie empfehlen (Klasse I, Level B). Bei der nachfolgenden Therapieentscheidung zwischen ACB-Operation und interventioneller Revaskularisierung sollte eine individuelle Entscheidung im Sinne einer Kosten-Nutzen-Analyse erfolgen, wobei für keines der beiden Regime eine generelle Präferenz besteht (Klasse I, Level B).

### Niereninsuffizienz bei stabiler koronarer Herzkrankheit

Die Datenlage zur Therapie der koronaren Herzkrankheit bei Niereninsuffizienz jenseits des akuten Koronarsyndroms ist weniger eindeutig, so dass hier die gemeinsam von kardiologischen (ESC) und kardiochirurgischen (EACTS) Fachgesellschaften erstellten Leitlinien die Evidenzklasse II aufweisen [5]: Sie betonen, dass bei einem positiven Ischämienachweis individuell entlang des operativen Risikoprofils und der Stenosemorphologie die Entscheidung zur Intervention oder ACB-Operation gestellt werden sollte (Klasse IIa, Level B), wobei letztere nach Möglichkeit „off-pump“ erfolgen sollte (Klasse IIb, Level B). Im Falle der interventionellen Therapie ist die Implantation von beschichteten Stents zu bevorzugen (Klasse IIb, Level C).

Eine Sonderstellung nehmen sicherlich Patienten vor geplanter Nierentransplantation ein. Hier empfehlen die Leitlinien eine

Ischämietestung zur Risikostratifizierung. Das weitere Procedere sollte dann interdisziplinär auch im Hinblick auf den nephrologischen Behandlungsplan festgelegt werden. So könnte beispielhaft bei planbarem Transplantationstermin im Rahmen einer Lebendniere spende der Zeitrahmen für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung nach Implantation eines beschichteten Stents abgewartet werden. In anderen Fällen mag die Kombination aus Implantation eines unbeschichteten Stents mit bedarfsadaptierter und sequenzieller PTCA unter Verwendung eines beschichteten Ballons (DEB) im Falle einer Restenose eine attraktive Therapieoption darstellen. Daten zu diesem Vorgehen liegen bei Patienten mit Niereninsuffizienz jedoch noch nicht vor. Angesichts der geringeren Spezifität und Sensitivität nichtinvasiver Ischämietests bei gleichzeitig erhöhter Komplikationsrate nach Interventionen bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit oftmals komplexer und kalzifizierter Stenosemorphologie ist abzuwarten, ob in diesem Kollektiv auch die hämodynamische Vermessung mittels Druckdrahtmessung (FFR) einen besonderen Vorteil hat.

### Fazit

Aktuelle Leitlinien zur Therapie der koronaren Herzkrankheit tragen der erhöhten Gefährdung von Patienten mit Niereninsuffizienz durch spezifische Empfehlungen Rechnung. Sie befürworten im akuten Koronarsyndrom eine frühzeitige Herzkatheteruntersuchung mit individuell abgestimmter Therapiestrategie. Dem therapeutischen Nihilismus der Vergangenheit begegnen aktuelle Leitlinien mit der Zusammenfassung: „There is no particular reason not to treat these patients just like patients devoid of renal dysfunction. However, caution is needed.“ Es bleibt interessant, ob sich diese Wandlung im Klinikalltag durchsetzt und das bislang ungünstige Outcome dieser wachsenden Patientengruppe wird beeinflussen können.

### LITERATUR

- 1 Foley RN et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl.3): S112-9.

- 2 Chertow GM et al. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9): 2462-8.
- 3 Go AS et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296-305.
- 4 Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coro-

- nary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999-3054.
- 5 Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31(20): 2501-55.

#### KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Ralf Westenfeld  
 Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
 Universitätsklinikum Düsseldorf  
 Heinrich-Heine Universität  
 Moorenstraße 5  
 40225 Düsseldorf  
 ralf.westenfeld@med.uni-duesseldorf.de

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

# Nobori 2-Register bestätigt die Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von Nobori® DES im klinischen Alltag

**Die kürzlich publizierten Zweijahresdaten des NOBORI 2-Registers bestätigen die hervorragende und anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit des medikamentenbeschichteten Stents Nobori® DES (Drug Eluting Stent) bei einem großen, nicht selektionierten Patientenkollektiv.**

Das NOBORI 2-Register ist eine prospektive, multizentrische und offene Single-Arm-Studie, in deren Rahmen 3067 Patienten mit 5463 Läsionen an 125 Zentren in Europa und Asien mit dem Nobori® DES behandelt wurden [1]. Bei 53 % der eingeschlossenen Patienten fand sich eine Mehrgefäßerkrankung, 54 % präsentierten sich mit einem akuten Koronarsyndrom, bei 30 % lag ein Diabetes mellitus vor und mehr als 20 % der Patienten wiesen Bifurkationsläsionen auf. Damit waren die Komplexitäten der Läsionen des NOBORI 2-Patientenkollektivs uneingeschränkt repräsentativ für die derzeitige interventionelle Therapiestrategie.

Die hohe Compliance im Follow-up-Zeitraum sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren untermauert zudem die Aussagekraft der Ergebnisse des NOBORI 2-Registers.

### Niedrige Rate später und sehr später Stentthrombosen

„Die im Register nachgewiesene niedrige Rate später und sehr später Stentthrombosen auch bei einem hochkomplexen Patientenkollektiv liefert zusätzliche Evidenz für die Hypothese, dass DES mit bioabsorbierbarem Polymer verglichen mit DES der ersten Generation eine bessere Langzeitsicherheit bieten“, erläuterte der Studienleiter Dr. Gian Battista Danzi, Ospedale Maggiore, Mailand/Italien.

„Die Daten des NOBORI 2-Registers sind für uns sehr ermutigend, da das höchste Ziel aller von Terumo entwickelten Technologien das Wohlergehen der Patienten ist“,

betonte Toshi Osada, Präsident von Terumo Europe Interventional Systems.

Die Ergebnisse der NOBORI 2-Registeranalyse stehen im Einklang mit vorangegangenen Studien innerhalb des umfangreichen klinischen Forschungsprogrammes zu NOBORI. Damit wird das sehr gute Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil dieser Stents sowohl bei weniger komplexen Fällen als auch bei Patienten mit klinischen und anatomischen Hochrisikokonstellationen wissenschaftlich belegt.

### Über den Nobori® Stent

Der Nobori® DES bietet ein einzigartiges Stentsystem, bestehend aus einer Matrix mit dem bioabsorbierbaren Milchsäure-Polymer PLA (polylactic acid) und der antiproliferativ wirksamen Substanz Biolimus A9™ (Biosensors International), die nur abluminal auf der hoch flexiblen Stentplattform beschichtet ist. PLA wird nach hydrolytischer Spaltung zu wasserlöslicher Milchsäure abgebaut und als Wasser und Kohlendioxid ausgeschieden. Die präzise Freisetzungskinetik des Nobori® DES ist an die biologische Reaktion auf die PTCA-induzierte Schädigung des Endothels angepasst: Sofort nach der Stentimplantation erfolgt eine rasche Freisetzung des Medikaments („burst release“).

Anschließend wird die Substanz simultan zur Polymerdegradierung kontinuierlich abgegeben, um ein weiteres Wachstum der Neointima zu verhindern. Der Nobori® DES ist derzeit in Europa, Latein-Amerika, Asien und Japan erhältlich.

#### Literatur

- 1 Danzi GB, Chevalier B, Urban P, Fath-Ordoubadi F, Carrie D, Wiemer M, Serra A, Wijns W, Kala P, Stabile A, Ruigomez JG, Sagic D, Laanmets P, Strupp G, West N, Paunovic D. Clinical performance of a drug-eluting stent with a biodegradable polymer in an unselected patient population: the NOBORI 2 study. *EuroIntervention* 2012 Jan 26. pii: 20111230-03. [Epub ahead of print].

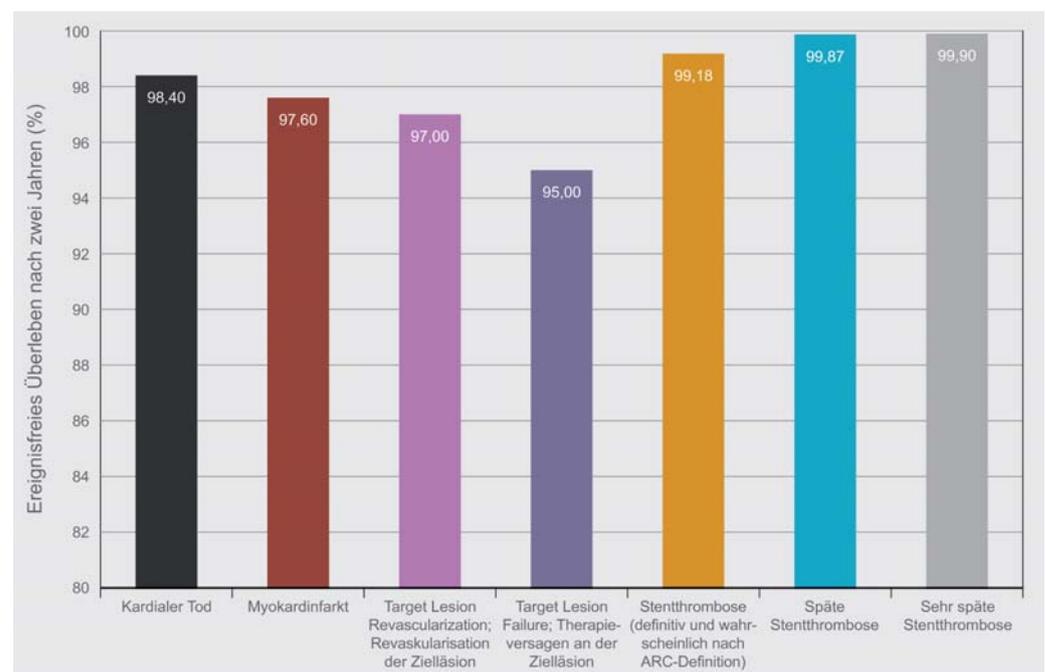


Abb. 1: Studie bestätigt Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von Nobori® DES.

# Ivabradin in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

## Prognose und Symptomatik verbessern

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz ist in einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft weiter steigend und trotz aller Fortschritte in der Pharmakotherapie bleiben viele Patienten symptomatisch. Bereits seit sechs Jahren wird der I<sub>f</sub>-Kanal-Hemmer Ivabradin (Procoralan®) mit großem Erfolg zur Prognoseverbesserung und Symptomreduktion bei symptomatischen KHK-Patienten im Sinusrhythmus eingesetzt. Am 9. Februar 2012 hat die europäische Zulassungsbehörde EMA für Ivabradin die Zulassung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV und systolischer Dysfunktion im Sinusrhythmus (≥ 75/min) erteilt. In einem Symposium anlässlich der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim gaben Experten einen Überblick über die Vorzüge der exklusiven Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin bei kardiovaskulären Risikopatienten.

In den letzten Jahren hat die alterskorrigierte Mortalitätsrate infolge kardiovaskulärer Erkrankungen in den westlichen Ländern als Folge von Fortschritten in der Primärprävention und verbesserten Behandlungsmöglichkeiten stetig abgenommen. Parallel dazu wird eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) beobachtet. Neben anderen Faktoren ist dieses Phänomen vor allem durch die deutliche Verschiebung der Altersstruktur der Bevölkerung (die Inzidenz der CHI steigt in höherem Alter exponentiell an) und durch ein längeres Überleben von Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu erklären, wie Dr. Anselm Gitt, Ludwigshafen, ausführte. Obwohl die Einführung von Betablockern (BB), ACE-Hemmern, AT1-Rezeptorblockern und Aldosteron-Antagonisten zu einer Verbesserung der Prognose geführt hat, ist in den fortgeschrittenen Stadien der CHI die 1-Jahres-Sterblichkeit mit bis zu 50 % unverändert hoch. Kardiovaskuläre Erkrankungen und ihre Manifestationen als chronische ischämische Herzerkrankung, akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz führen weiterhin die Todesursachenstatistik in Deutschland an. Und so besteht trotz aller Fortschritte nach wie vor ein dringender Bedarf an neuen, effektiven Therapiestrategien, um die ungebrochen hohe Mortalität und Morbidität weiter abzusenken. Handlungsbedarf ergibt sich auch aus der immer noch erheblich eingeschränkten Lebensqualität der CHI-Patienten und den häufigen sowie kostenintensiven Krankenhausaufenthalten, die massiv das Gesundheitswesen belasten.

### Erhöhte Herzfrequenz – ein behandelbarer Risikofaktor

Dass die Reduktion zu hoher Herzfrequenzen für die Verbesserung der kardiovaskulären Prognose ein Schlüsselement ist, haben

mehrere Metaanalysen zu Betablocker-Studien gezeigt: Sinkt die Herzfrequenz, sinken auch die Sterblichkeitsraten. Aus den Daten europäischer und deutscher Herzinsuffizienz-Register geht jedoch hervor, dass mehr als die Hälfte der Patienten im klinischen Alltag trotz Betablocker eine Ruheherzfrequenz über 70/min aufweisen. Diese erhöhte Ruheherzfrequenz ist typisch für die chronische Herzinsuffizienz. Pathophysiologisch bedeutet eine hohe Frequenz für das insuffiziente Herz eine verkürzte Diastole und damit einhergehend eine Verminderung der koronaren Perfusion, eine Zunahme des enddiastolischen Drucks und damit der diastolischen Wandspannung, in deren Folge kommt es zu einer

Zunahme des extravasalen Koronarwiderstands, einer Abnahme des effektiven koronaren Perfusionsdrucks (Ischämie) sowie zu einer Erhöhung des myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauchs. Bei der CHI führt die Steigerung der Stimulationsfrequenz demzufolge nicht wie am gesunden Herzen zu einer verbesserten Kraftantwort, sondern im Gegenteil zu einer Verschlechterung der Ventrikeffektivität und zu einer Relaxationsstörung, wie Dr. Gitt betonte.

Besonders für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeichnet die Datenlage ein zunehmend deutliches Bild vom kardiovaskulären Risikofaktor „erhöhte Herzfrequenz“, wie Professor Carsten Tschöpe, Berlin, ausführte: „Wir haben Studien aus den letzten Jahren, die sehr gut belegen, dass Patienten mit einer CHI trotz optimaler herzinsuffizienzgesteuerter Therapie inklusive des Einsatzes eines Betablockers eine ungünstigere Prognose haben, wenn ihre Herzfrequenz ≥70/min ist, als die Patienten deren Ruhfrequenz darunter liegt.“

### Exklusive Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin

Für die Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin konnte bereits bei Patienten mit symp-

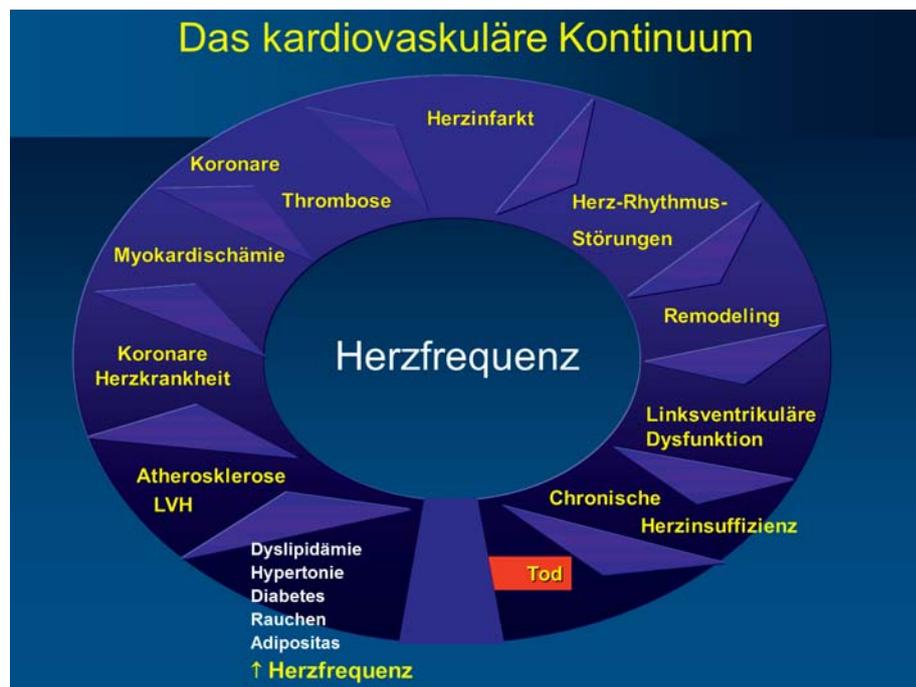


Abb. 1: Eine Vielzahl von Studien belegt, dass die hohe Ruheherzfrequenz für das gesamte kardiovaskuläre Kontinuum ein entscheidender und unabhängiger Risikofaktor ist. Dies beginnt bereits mit der Entstehung und Progression der Atherosklerose, verläuft u. a. über die Stadien einer symptomatischen KHK, eines Herzinfarktes, bis hin zu einer linksventrikulären Dysfunktion, einer manifesten Herzinsuffizienz und schließlich bis zum Tod des Patienten.

tomatischer KHK eine hohe prognostische Relevanz belegt werden [1]. Ivabradin verminderte trotz bestehender optimaler Standardtherapie inklusive Betablocker die Rate der Klinikeinweisungen wegen Herzinfarkt um 42 %. Bei den Patienten, die zu Studienbeginn Herzfrequenzen von mehr als 70/min aufgewiesen hatten, sogar um 73 %. Die Revaskularisierungsrate ging insgesamt um 30 % zurück, in der Gruppe der Patienten mit hoher Ausgangsfrequenz um fast 60 %. Weitere Erfahrungen zu Ivabradin bei symptomatischen KHK-Patienten liegen aus der ASSOCIATE-Studie vor, in der die Kombination aus Ivabradin und dem Betablocker Atenolol gegenüber dem Betablocker allein eine zusätzliche Frequenzreduktion und dadurch eine signifikante Verbesserung aller Belastungsparameter und der Ischämie bewirkte [2]. Die Sicherheit und Effektivität einer solchen Kombinationstherapie konnte in der deutschen Praxisstudie REDUCTION bestätigt werden, eine Studie aus dem „täglichen Leben“ wie Professor Thomas Münzel, Mainz, betonte. An der Praxisstudie nahmen 4954 Patienten mit stabiler Angina pectoris teil. In der Gruppe der Patienten, die Ivabradin im Rahmen der leitliniengerechten Standardtherapie zusätzlich zum BB erhalten hatten, nahm die Herzfrequenz signifikant um weitere rund 12 Schläge/min ab, Angina-pectoris-Attacken um 82 % und der Nitratverbrauch sank um 81 % [3].

Im Gegensatz zu einer Frequenzsenkung mit Betablockern hat die  $I_f$ -Kanal-Hemmung mit Ivabradin den Vorteil einer Herzfrequenzreduktion ohne negative Beeinflussung anderer kardialer Parameter. Ivabradin reduziert die Herzfrequenz exklusiv über den  $I_f$ -Kanal im Sinusknoten ohne die bekannten negativ inotropen Effekte der Betablocker, sodass die Förderleistung des Herzens auch unter Belastung erhalten bleibt. Außerdem erfolgt die Herzfrequenzreduktion nicht auf Kosten einer beeinträchtigten isovolämischen ventrikulären Relaxation. Damit ist die verlängerte Diastole für den koronaren Blutfluss verfügbar.

### Signifikante Reduktion kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei CHI

In der SHI<sub>f</sub>T-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 6558 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVEF ≤35 %) und einer erhöhten Herzfrequenz wurden die Patienten „on top“ zu einer bereits bestmöglichen Standardtherapie, inklusive Betablocker und ACE-Hemmer, mit Ivabradin behandelt. Unter Ivabradin konnte nach einem Beobachtungszeit-

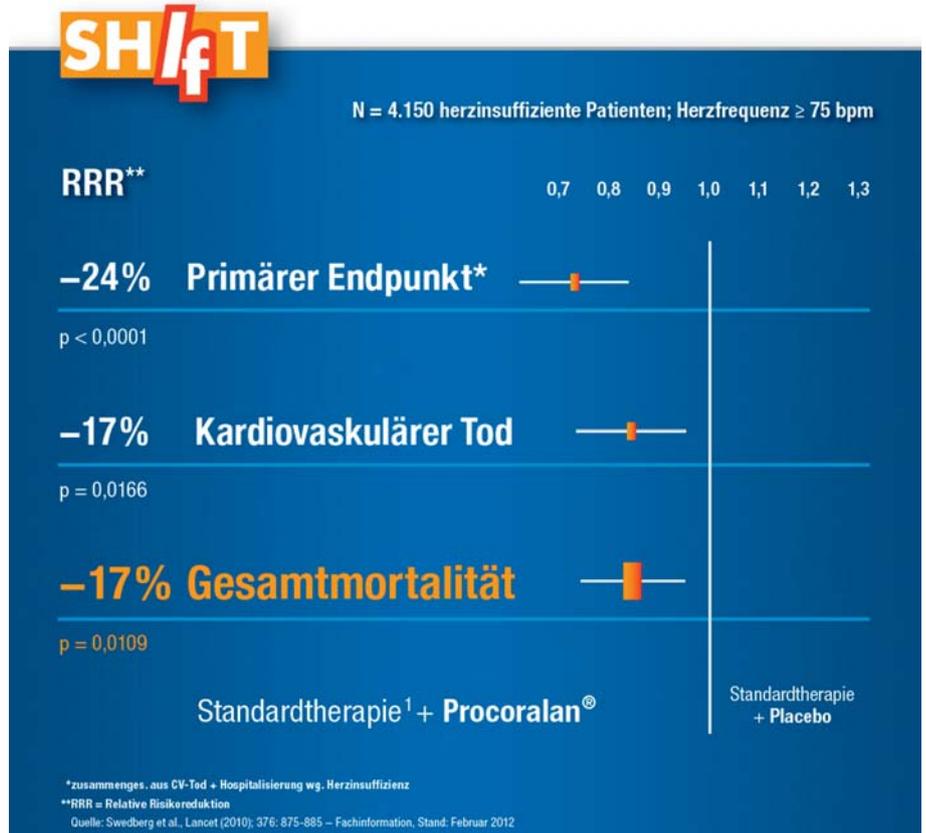


Abb. 2: SHI<sub>f</sub>T-Studie Subanalyse: Bei Anlegen einer initialen Herzfrequenz von ≥75/min fiel der zusätzliche Therapienutzen von Ivabradin noch deutlicher aus.

raum von knapp zwei Jahren der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant um 18 % gesenkt werden (p<0,0001) [4]. Auch die wichtigen Endpunkte Tod aufgrund von Herzinsuffizienz (-26 %, p=0,014) und Hospitalisierung aufgrund sich verschlechternder Herzinsuffizienz (-26 %, p<0,0001) wurden signifikant reduziert.

Eine von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) geforderte Analyse der SHI<sub>f</sub>T-Daten ergab, dass bei Anlegen einer initialen Herzfrequenz von ≥75/min, was bei zwei Drittel der SHI<sub>f</sub>T-Patienten der Fall war, der zusätzliche Therapienutzen von Ivabradin sogar noch ausgeprägter war als im Gesamtkollektiv und sämtliche Endpunkte einschließlich der Gesamtmortalität signifikant verbessert wurden [5]. 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) (Abb. 2).

Neben dem großen prognostischen Nutzen ist Ivabradin zugleich auch symptomatisch hocheffektiv, so verbesserte sich die NYHA-Klasse der Patienten bereits in der SHI<sub>f</sub>T-Prä-

mānanalyse signifikant häufiger, wenn die Patienten zusätzlich Ivabradin erhielten (28 vs. 24 %, p=0,001) [4]. Dies resultierte nach den Ergebnissen einer SHI<sub>f</sub>T-Substudie in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (p<0,001) [6].

### LITERATUR

- 1 Fox K et al., Eur Heart J 2009;30(19):2337-2345
- 2 Tardif JC et al., Eur Heart J 2009; 30: 540-48
- 3 Koester R et al., Clin Res Cardiol 2010; 99: 665-72
- 4 Swedberg K et al. Lancet 2010; 376: 875-85.
- 5 Fachinformation Procortalan®, Februar 2012.
- 6 Ekman I et al. Eur Heart J 2011; 32: 2395-404.

### Dosisempfehlung:

- Startdosis 5 mg 1-0-1
- nach 2 Wochen Frequenz >60/min
- Zieldosis 7,5 mg 1-0-1

Quelle: Symposium „Therapeutische Strategien – am Puls der Zeit“ im Rahmen der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 12. April 2012 in Mannheim. Veranstalter: SERVIER Deutschland GmbH.

# Interventionelle Gefäßtherapie

Sigrid Nikol, Hamburg



Prof. Dr. Sigrid Nikol

**Fast 50 Jahre sind vergangen, seitdem Charles T. Dotter im Jahre 1964 erstmal coaxial zwei Teflonkatheter über einen Führungsdraht durch Gefäßengstellen presste. Dieses Verfahren, das sogenannte Dottern, wurde 10 Jahre später durch Andreas Grüntzig mit der Ballondilatation ersetzt.**

Der zunächst einlumige PVC-Ballonkatheter wurde erstmalig am 12. Februar 1974 in einer Femoralarterienstenose eingesetzt. Der spätere doppellumige PVC-Ballonkatheter, damals noch auf Grüntzigs Küchentisch handgefertigt, war der direkte Vorläufer für die heutigen Over-the-Wire-Ballonkatheter und wurde erstmalig am 23. Januar 1975 klinisch eingesetzt.

## Wandel der Indikation zur peripheren Gefäßintervention

Während initial nur bei möglichst kurzstreckigen, wenig verkalkten Stenosen oder Gefäßverschlüssen die Indikation zur perkutanen transluminalen Angioplastie gestellt wurde, was sich auch noch in den TASC (Transatlantic Intersociety Consensus)-Leitlinien aus dem Jahre 2000 widerspiegelte, kam es mit der Entwicklung neuer, speziell für die peripheren Arterien entwickelten Katheter zu einer Ausweitung der Indikation. Dies spiegelt sich bereits in den TASC-II-Leitlinien von 2007 wider. Hiernach konnte auch bei multiplen Stenosen oder Gefäßverschlüssen über 15 cm durchaus die Gefäßintervention in Frage kommen.

Zwischenzeitlich, und insbesondere entsprechend der TASC-Empfehlung, bei Claudicanten möglichst nur interventionelle Verfahren anzuwenden und Gefäßoperationen möglichst nur bei einer kritischen Fußischämie mit Hautläsionen durchzuführen, sind auch Gefäßstenosen und Verschlüsse über 30 cm keine Seltenheit mehr. Aktuell erfolgt bereits die erneute Anpassung der TASC-Leitlinien an die schnelle Weiterentwicklung in diesem Gebiet.

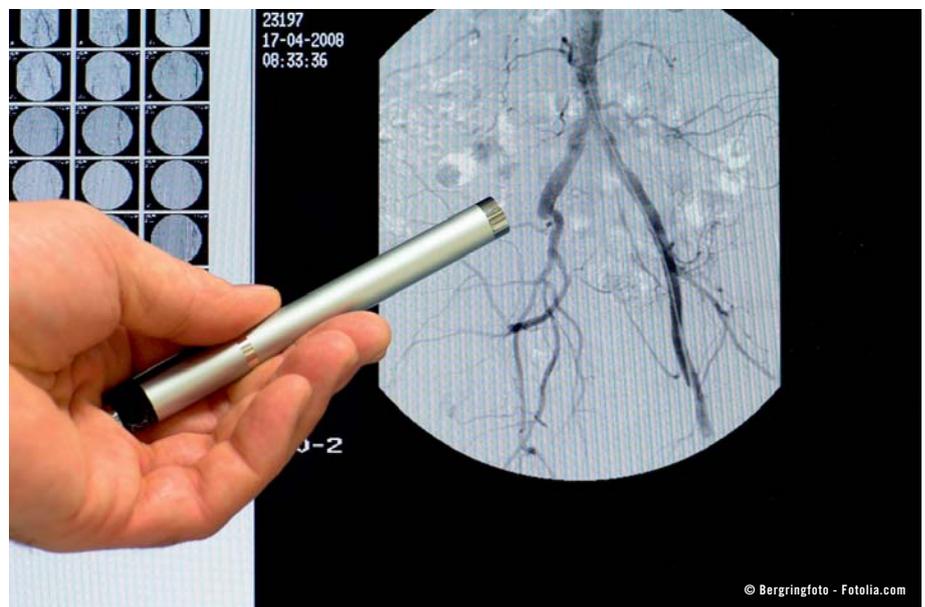
## Entwicklung spezieller Kathetermaterialien

Enorme Fortschritte sind in den letzten 10–15 Jahren zu verzeichnen. Während z. B. in der Anfangszeit lediglich bis zu 2 cm lange koronare Ballonkatheter für den Unter-

schenkel zur Verfügung standen, was vielfache Dilatationen erforderte, bis ein akzeptables Ergebnis erreicht wurde, stehen heute PTA-Ballons mit bis zu 30 cm Länge zur Verfügung. Teilweise sind diese sogar konisch der physiologischen Anatomie angepasst, in dem sie der Verjüngung der Gefäße nach distal im Unterschenkel Rechnung tragen. Die extrem verbesserten Profile, teils mit Gleitbeschichtung sowie langen Schäften, führten zu einer deutlichen Verbesserung der Erfolgsraten, insbesondere bei der Rekanalisation von langen Gefäßverschlüssen. Analog zum Angebot unterschiedlichster Ballons stehen inzwischen auch unterschiedlichste Durchmesser und Längen von Stents zur Verfügung. Studien wie die Durability-Studie zeigt mit diesen neuen Materialien, insbesondere langen Stents, mit wenig Stent-Überlappungen exzellente Ergebnisse auch bei langen Gefäßläsionen über 20 cm mit einer primären Offenheit von ca. 80 % nach 6 Monaten, mit teilweise sogar besseren Ergebnissen für Gefäßverschlüsse als bei Gefäßstenosen.

Ähnlich wie bei den Koronararterien limitieren noch Re-Stenosen die Langzeitergebnisse nach peripheren Interventionen. Initial standen nur koronare ballonexpandierbare Medikamenten-freisetzende Stents zur Verfügung, die vornehmlich im proximalen Unterschenkel eingesetzt wurden. Zwischenzeitlich jedoch steht auch für den Oberschenkel ein selbstexpandierbarer Medikamenten-freisetzender Stent zur Verfügung (Zilver PTX). Erfreulicherweise konnten mit dem Einsatz solcher Medikamenten-freisetzenden Stents die Re-Stenose-Raten halbiert werden. Allerdings hat sich hier im Jahre 2012 die Erlössituation für stationäre Fälle deutlich verschlechtert, indem kein NUB-Status mehr gewährt wird und somit der Einsatz nicht mehr direkt erstattet werden kann, lediglich in bestimmten Fällen zu einer komplexen DRG führt. Die Folge ist, dass wesentlich weniger dieser Medikamenten-freisetzenden Stents eingesetzt werden, als klinisch sinnvoll wäre.

Eine Alternative zu den Medikamenten-freisetzenden Stents sind die Paclitaxel-freisetzenden Ballonkatheter, insgesamt aktuell von 7 Firmen in Deutschland auf den Markt gebracht. Der klare Vorteil ist, dass kein Fremdmaterial in den Gefäßen verbleiben muss, um die Medikamenten-Freisetzung zu



bewirken, – ein Vorteil insbesondere im distalen Unterschenkel. Leider haben auch die Medikamenten-freisetzenden Ballons im Jahre 2012 bereits den NUB-Status verloren, sie führen im Gegensatz zu den Medikamenten-freisetzenden Stents auch nicht zu einer komplexeren DRG, so dass keine gesonderten Abrechnungsmöglichkeiten für diese immer noch hochpreisigen Kathetermaterialien bestehen. Das ist aufgrund der sehr guten wissenschaftlichen Daten mit deutlichen Re-Stenose-Reduktionen bedauerlich, insbesondere wenn es darum geht, in bestimmten peripheren Lokalisationen, wie z. B. Bewegungssegmenten, auch bei Re-Stenosen möglichst auf einen Stent zu verzichten.

Eine elegante Alternative zum Einsatz von Metall-Stents könnten die biodegradierbaren peripheren Stents darstellen, die aktuell ebenfalls auf den Markt gekommen sind. Der Vorteil dieser Stents ist die vorübergehende Stabilisierung von Recoil- bzw. Gefäßdissektionen nach Ballondilatationen, ohne dass langfristig Metall im Körper verbleibt. Ideal erscheint langfristig die Kombination solcher abbaubarer Stents mit einer Medikamenten-Freisetzung zur Prävention der Re-Stenose. Da bisher kein NUB-Status 1 gewährt wurde, fehlt auch hier aktuell die Abrechenbarkeit dieser noch hochpreisigen Stents.

### Interventionelle Techniken

Einhergehend mit der Verbesserung der Kathetermaterialien erfolgte im letzten Jahrzehnt auch eine Verfeinerung der interventionellen Techniken. Diese erlauben heute routinemäßige Rekanalisationen verschlossener Beckenarterien teils auch Aortengabeln mit sehr geringem Risiko und einer relativ hohen Erfolgsrate von 80–90 %. Früher handelte es sich hier um eine klassische OP-Indikation. Bei Verschlüssen der A. iliaca communis hat sich insbesondere das transbrachiale Vorgehen bewährt mit allenfalls Dissektionen nach distal, jedoch nicht in die Aorta, wie beim retrograden Vorgehen. Bei akuten oder subakuten Gefäßverschlüssen im Beckenbereich hat sich zudem die Rotationsthrombektomie sehr bewährt, mit der häufig die Thrombolyse ersetzt werden kann. Angesichts des Mangels an Intensivbetten stellt dies häufig eine erhebliche organisatorische Erleichterung dar, für Patienten eine deutlich geringere Entlastung.

Auch für die Oberschenkelarterie wurden zwischenzeitlich Rekanalisationstechniken entwickelt mit Erfolgsraten von über 95 %. Hier ist insbesondere die subintimale Rekanalisation zu erwähnen, ebenso wie die Möglichkeit einer transpoplitealen retrogra-

den Rekanalisation. Auch hier kann bei akuten oder subakuten Verschlüssen die Rotationsthrombektomie eingesetzt werden. Bis zu 30 cm Ballonkatheter führen zu exzellenten Ergebnissen. In den wenigen Fällen, in denen das distale Reentry nicht gelingt, können sogenannte spezielle Reentry-Katheter die Erfolgsraten verbessern. Letztlich verbleiben nur sehr wenige Fälle, die im ersten Rekanalisationsversuch nicht erfolgreich sind.

Lange war die A. poplitea bei Gefäßverschlüssen von Interventionen ausgenommen. Mit den neuen Ballonkathetern lassen sich die teils sehr stark verkalkten Stenosen und Verschlüsse auch mit hohem Dilationsdruck aufdehnen. Hier sollte immer ein Vorgehen möglichst ohne Stentimplantation der Vorzug gegeben werden. Stents der ersten Generationen weisen häufiger Stentfrakturen auf, teils auch verbunden mit Pseudoaneurysmen. Inzwischen stehen mit den Supera-Stents aber sehr flexible Stents mit hoher radialer Kraft (4fach) und geringer Frakturneigung zur Verfügung, die den Belastungen des Bewegungssegmentes sehr gut standhalten. Seit 2012 sind diese Stents auch als 6-French-System erhältlich. Alternativ stehen auch die sehr weichen, Heparin-beschichteten Viabahn-Endoprothesen zur Verfügung, bei weichen Dissektionen aber insbesondere auch zur Ausschaltung von Popliteal-Aneurysmen – früher ebenfalls eine klassische OP-Indikation. Diese sind erfreulicherweise auch über NUB Status 1 abrechenbar.

Im Unterschenkel sind inzwischen Interventionen bis zu den Fußarterien Standard. Auch hier war die Entwicklung von sehr langen, teils konisch zulaufenden Ballons in

unterschiedlichen Durchmessern, verfügbar als Over-the-Wire- oder Monorail-System, sehr hilfreich. Mit der transpedalen Rekanalisation können Erfolgsraten verbessert werden, wenn eine Rekanalisation von antegrad nicht erfolgreich war. Hier ist der klare Vorteil des interventionellen Verfahrens gegenüber der chirurgischen Revaskularisation die Möglichkeit der kompletten und auch jederzeit wiederholbaren Revaskularisation aller drei Unterschenkelarterien. Mit einer Bypass-Operation ist i. d. R. nur eine Unterschenkelarterie revaskularisierbar, während bei der Gefäßintervention unter Berücksichtigung der sogenannten Angiosome, also Perfusionsgebiete der einzelnen Unterschenkelarterien, optimale Ergebnisse mit geringem Risiko für den Patienten erzielt werden können.

### Fazit

Den enormen Fortschritten bei den peripheren Gefäßinterventionen wurde auch in den letzten Empfehlungen von TASC II Rechnung getragen, indem endovaskuläre Revaskularisationstechniken bei ähnlichen Kurz- und Langzeitergebnissen immer gegenüber chirurgischen Revaskularisationsverfahren der Vorzug gegeben werden soll, insbesondere auch in Abwägung von Nutzen und Risiko für den Patienten.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Sigrid Nikol  
Klinische und Interventionelle Angiologie  
Asklepios Klinik St. Georg  
Lohmühlenstraße 5  
20099 Hamburg  
s.nikol@asklepios.com

## ANKÜNDIGUNG

12. bis 15. September 2012

### 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

#### VERANSTALTUNGSORT

Mainz CongressCenter Rheingoldhalle

#### KONGRESSPRÄSIDENTIN

Prof. Dr. Christine Espinola-Klein

#### KONGRESSORGANISATION

Kongress- und MesseBüro Lentzsch GmbH  
Gartenstraße 29, 61352 Bad Homburg  
info@kmb-lentzsch.de

[www.angiologie2012.de](http://www.angiologie2012.de)

## Karotisstenting 2012

# Klinische Ergebnisse, Bedeutung randomisierter Studien, was sagen die Leitlinien?

Klaus Mathias, Dortmund

**Die Debatte um die Bedeutung und Stellung der endovaskulären Therapie der Karotisstenose hält seit meiner ersten Publikation 1977 unverändert an, stellte Prof. K. Mathias anlässlich der Jahrestagung der DGK 2012 fest. Dies gilt zwar auch für die in demselben Jahr inaugurierte Angioplastie der Koronarstenose, was aber die weltweite Verbreitung der PCI nicht behindert hat.**

Bei unseren letzten 600 Stentangioplastien der A. carotis (CAS) hatten wir keinen einzigen Therapieversager oder Schlaganfall. Lediglich klinisch stumme Herde in der diffusionsgewichteten MRT wurden bei 18 % der Patienten gefunden. Eine Patientin erlitt ein Hyperperfusionssyndrom mit zerebraler Blutung. Die Gesamtkomplikationsrate lag unter 1 %. Diese Ergebnisse basieren auf der Erfahrung mit fast 6000 CAS-Fällen. Alle Patienten wurden vor und nach dem Eingriff von einem Fachneurologen gesehen. Damit ist CAS eine äußerst leistungsfähige und komplikationsarme Methode, die im Vergleich zur Karotisendarterektomie (CEA) für den Patienten schonender und mit einem kürzeren stationären Aufenthalt verbunden ist. Ähnliche Ergebnisse berichten andere Zentren mit großen Fallzahlen. Die prospektiv randomisierten europäischen Studien präsentieren ganz andere Resultate mit

wesentlich höheren technischen Versager- und Komplikationsraten (Tab 1). Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von CAS in erfahrenen Zentren und in den europäischen Studien erklärt sich mit der mangelnden Erfahrung vieler Studienteilnehmer. So haben alle diese Studien Proctor-assistierte Eingriffe zugelassen und verstoßen so gegen die Regeln der „Good Medical Practice“. Weitere gravierende Schwächen dieser Studien betreffen die ungenügende begleitende medikamentöse Behandlung – fast 20 % der Patienten erhielten keine Thrombozytenfunktionshemmer – sowie die unzureichende Nutzung der zerebralen Protektion. Eine proximale Ballonprotektion wurde in keiner dieser Studien eingesetzt. Die Patientenauswahl schloss chirurgische, nicht aber endovaskuläre Risiken aus und führte so zu einer Verzerrung der Ausgangslage.



Prof. Dr. Klaus Mathias

Die Folge dieser Studien ist eine fortgesetzte Diskussion über den Einsatz und die Risiken von CAS. Schließlich können die Zahlen nicht ungeschehen gemacht werden. Bessere Zahlen sind in europäischen Studien aber nicht verfügbar. Lediglich die DESERVE-Studie, in der die proximale Ballonprotektion mit dem Mo.Ma-System eingesetzt wurde, liefert erheblich bessere Ergebnisse mit einer Schlaganfallsrate von 0 % und weniger als 10 % Läsionen in der DW-MRT. Diese Ergebnisse wurden durch die EMPIRE-Studie mit 245 Patienten nahezu bestätigt, in der das Flow-Reversal-System zur zerebralen Protektion eingesetzt wurde und die Komplikationsrate unter 3 % lag, gleichgültig ob die Patienten symptomatisch, asymptomatisch oder über 80 Jahre alt waren.

Erheblich bessere Resultate liefern die US-Studien SAPHIRE und CREST, die bei Risikopatienten bessere und bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten gleichwertige Behandlungsergebnisse im Vergleich zur CEA ausweisen. Proctor-assistierte Eingriffe waren in diesen Studien ausgeschlossen. Die Studienzentren wurden kritischer als bei den europäischen Studien aus-



Abb.: 62-jähriger Mann mit rechtshirniger TIA. Er erhält als Loading Dose 300 mg ASS und 600 mg Clopidogrel. Angiographie und endovaskuläre Therapie am Folgetag. (a) Im Angiogramm elongierter Aortenbogen (Typ III). (b) Aplasie des A1-Segmentes der rechten A. cerebri anterior – kein Crossflow möglich – hohes Operationsrisiko. (c) Hochgradige Stenose der rechten A. carotis interna auf Bifurkationshöhe. (d) Nach der Stentangioplastie normal weites Gefäß – der Patient geht am nächsten Tag beschwerdefrei nach Hause

gewählt. Abgesehen von den Nachblutungen und Zweiteingriffen bei CEA bestand der wesentliche Unterschied bei CREST in der höheren Rate an Minor Strokes bei der endovaskulären Therapie und an Herzinfarkten bei der chirurgischen Behandlung. Die Komplikationen hatten aber prognostisch unterschiedliches Gewicht. Während die Patienten mit Minor Stroke nach 6 Monaten in über 90 % der Fälle asymptomatisch waren, verstarben in diesem Zeitraum 25 % der Patienten mit perioperativem Herzinfarkt, was die große Bedeutung der periprozeduralen Herzinfarkte unterstreicht. Ungenügend berücksichtigt werden die Hirnnervenschäden mit 5–10 % nach CEA. Zwar sind sie bei vielen Patienten reversibel, jedoch hatte

Tab. 1: Morbiditäts- und Mortalitätsraten europäischer Studien mit symptomatischen Patienten.

Studie	CEA	CAS	p-Wert
CAVATAS	10 %	10 %	n.s.
EVA-3S	3,9 %	9,6 %	0,01
SPACE	6,3 %	6,8 %	0,09
ICSS	4,7 %	8,5 %	0,01

ein Drittel der Patienten mit diesem Schaden einen permanenten Ausfall mit negativen Folgen für die Lebensqualität.

Alle Studien und Register zeigen, wie wichtig es ist, ausreichende Erfahrungen mit CAS zu haben, um zu guten Ergebnissen zu kommen. Im deutschen ProCAS-Register hatten Zentren mit weniger als 50 Eingriffen eine doppelt so hohe Komplikationsrate (5,9 %) als Zentren mit mehr als 150 Interventionen (3,0 %). In der CREST-Studie traten bei den Patienten der beiden letzten Rekrutierungsjahre im CAS-Arm überhaupt keine Schlaganfälle auf. In einer italienischen Konsensuskonferenz wurde festgelegt, dass die selbständige Durchführung von CAS 75 Eingriffe erfordert, bei denen der Interventionalist erst assistiert und dann 50 Fälle unter Überwachung selbst behandelt. In vielen Ländern gibt es keinen Qualifikationsnachweis für Ärzte, die CAS ausführen, während CEA eine fachärztliche Ausbildung erfordert. In Deutschland wurde erst dieses Jahr eine Qualitätskontrolle gleichermaßen für CAS und CEA eingeführt.

Die mit Karotisstenose und Schlaganfall befassten wissenschaftlichen Gesellschaften

haben in den USA und in Europa Leitlinien zur Behandlung der Karotisstenose entwickelt. Bei symptomatischen Patienten wird die invasive Behandlung empfohlen, wobei CAS und CEA in den USA als gleichwertig behandelt werden. In Europa wird aufgrund der schlechteren Studienresultate die CEA als bevorzugtes Verfahren, CAS als Ersatzverfahren bei Patienten mit chirurgischen Risiken angeführt. Bei der asymptomatischen Karotisstenose ist die Evidenz für die Überlegenheit der invasiven Verfahren im Vergleich zu einer aktuellen medikamentösen Behandlung schwach oder fehlt. Deshalb sollten nur Patienten mit hochgradigen Stenosen, geringem Risiko für Operation oder Intervention sowie einer Lebenserwartung von mehr als 5 Jahren invasiv behandelt werden.

#### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Mathias  
Radiologische Klinik  
Klinikum Dortmund  
Beurhausstraße 40  
44123 Dortmund  
klaus.mathias@klinikumdo.de

## Rivaroxaban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Martin Moser, Freiburg im Breisgau

**Das Gleichgewicht der Blutgerinnung wird durch Antikoagulanzen zugunsten verminderter Thrombusbildung auf Kosten einer erhöhten Blutungsneigung verschoben. Klinisch macht dies dann Sinn, wenn ein Antikoagulans bei einer bestimmten Erkrankung, die mit einem erhöhten thrombotischen Risiko verbunden ist, eine gute antithrombotische Wirksamkeit besitzt und gleichzeitig das Risiko einer Blutung nur gering oder am besten gar nicht erhöht.**

Dieses Nutzen/Risiko-Verhältnis hängt dabei nicht nur von der eingesetzten Substanz, sondern auch vom thrombotischen Risiko der zugrundeliegenden Erkrankung und dem Blutungsrisiko des betroffenen Patienten ab. Ebenso bedeutsam sind die unterschiedlichen Aspekte der Thrombusbildung im venösen und arteriellen Blutgefäßsystem sowie nach vaskulären Interventionen.

Nach akutem Koronarsyndrom (ACS) und/oder nach Koronarintervention empfehlen die aktuellen Leitlinien eine duale Plättchen-hemmende Therapie mit ASS und einem P2Y12 (ADP-Rezeptor)-Antagonisten. In der Vergangenheit wurden auch Vitamin-K-Antagonisten alleine oder in Kombination mit ASS auf ihre Effektivität in der Sekundärprävention ischämischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom unter-



Prof. Dr. Martin Moser

sucht. Diese Strategie war in der Tat zwar wirksam – vorausgesetzt der Ziel-INR lag bei 2 oder höher – allerdings um den Preis einer erhöhten Blutungsneigung und blieb daher ohne Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit. Aufgrund dieser Nachteile konnten sich Vitamin-K-Antagonisten in dieser Indikation nicht durchsetzen. Dennoch gibt es Patienten, die auch nach Koronarintervention oder akutem Koronarsyndrom mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden. Dabei handelt es sich um Patienten, die eine zusätzliche Indikation zur Antikoagulation, sehr häufig handelt es sich dabei um Vorhofflimmern, haben. Dann werden Vitamin-K-Antagonisten vorübergehend gemeinsam mit doppelter Plättchenhemmung eingesetzt

(Triple-Therapie). Diese Strategie verhindert in der Tat ischämische Ereignisse sowohl in Bezug auf die koronararterielle Indikation als auch in Bezug auf Vorhofflimmerkomplikationen wie Schlaganfall oder periphere Embolie. Allerdings wird die Blutungsneigung weiter gesteigert, so dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis für die Patienten individuell abgewogen werden muss.

Mit dem Erscheinen der neuen direkten Faktor (Thrombin-)IIa und -Xa-Antagonisten Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®) stellt sich die Frage neu, ob eine antithrombotische Behandlung nach akutem Koronarsyndrom auch ohne zusätzliche Indikation zur Antikoagulation vorteilhaft ist.

### Studienlage

Um dies zu untersuchen, wurde Dabigatran bei Patienten nach ACS in einer Phase-II-Dosisfindungsstudie (RE-DEEM) zweimal täglich zusätzlich zu ASS und Clopidogrel verabreicht. Die sechsmonatige Therapie führte zu einer dosisabhängigen Steigerung des Blutungsrisikos um den Faktor 2–4. Gleichzeitig gab es jedoch keine Anzeichen für eine Reduktion klinischer ischämischer Endpunkte, obwohl die Gerinnungsaktivität als Surrogatparameter für die Dabigatranwirkung reduziert war. Der klinische Nutzen einer Behandlung mit Dabigatran für diese Indikation könnte zwar mit Sicherheit erst in einer entsprechend ausgelegten Phase-III-Studie endgültig beurteilt werden, aus den Phase-II-Studien ist ein klinischer Nettonutzen aber bisher nicht extrapolierbar.

Apixaban wurde ebenfalls in der Sekundärprävention nach ACS untersucht. Nach der Dosisfindungsstudie APPRAISE I sollten in APPRAISE II mehr als 10.000 Patienten randomisiert mit 2 x 5 mg/d Apixaban in Kombination mit ASS und Clopidogrel unter-

sucht werden. Diese Studie musste aufgrund erhöhter Blutungsneigung in der Apixaban-Gruppe vorzeitig abgebrochen werden. Bemerkenswerterweise gab es keine sicheren Anzeichen für eine antiischämische Wirksamkeit der antithrombotischen Behandlung.

### Rivaroxaban

Für Rivaroxaban wurde in der Dosisfindungsstudie ATLAS ACS I TIMI 46 und der Phase-III-Studie ATLAS ACS II TIMI 51 eine andere Strategie verfolgt. Während Apixaban in APPRAISE II in der gleichen Dosis wie in den Vorhofflimmerstudien (AVERROES und ARISTOTLE) eingesetzt wurde, lag die Rivaroxaban-Dosis in ATLAS ACS II TIMI 51 bei der Hälfte der Vorhofflimmerdosis von 20 mg/d in der „Niedrig-Dosis“-Gruppe und bei einem Viertel der Vorhofflimmerdosis in der „Sehr-niedrig-Dosis“-Gruppe. Für diese beiden Dosierungen insbesondere in zweimal täglicher Gabe hatten sich in der Dosisfindungs-Studie ATLAS-TIMI 46 Signale für eine Effektivität bei akzeptablem Blutungsrisiko ergeben. In ATLAS II TIMI 51 wurden diese Dosierungen randomisiert, multizentrisch, verblindet an über 15.000 Patienten mit stattgehabtem akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu Placebo untersucht. Es konnten Patienten nach STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina pectoris eingeschlossen werden, letztere Patienten mussten noch weitere, das ischämische Risiko erhöhende Faktoren, wie z. B. Diabetes mellitus oder stattgehabter Myokardinfarkt aufweisen. Die Patienten wurden weit überwiegend (93 %) im Stratum II, d. h. mit ASS und zusätzlich einem Thienopyridin, in der Regel Clopidogrel, behandelt, wie es von den Leitlinien für diese Indikation auch vorgesehen ist.

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13,3 Monaten zeigte sich in

der „Sehr-niedrig-Dosis“-Gruppe Rivaroxaban zwar eine erhöhte Blutungsneigung, die allerdings durch eine effektive Reduktion ischämischer Ereignisse mehr als kompensiert wurde und schließlich zu einer Reduktion der Gesamtmortalität führte. Ob dieser Effekt im Vergleich zu den Studien mit Dabigatran oder Apixaban primär substanzabhängig oder dosisabhängig ist, lässt sich nach der derzeitigen Datenlage nicht sicher sagen. Die Ergebnisse von ATLAS II TIMI 51 sprechen also für eine zusätzlich zur doppelten Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel durchgeführte sehr niedrig dosierte Hemmung der plasmatischen Gerinnungskaskade mit 2 x 2,5 mg/d Rivaroxaban.

Interessenkonflikte: M.M.: Vortragshonorare: Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Glaxo Smith Kline, Lilly, Pfizer; Beraterhonorare: Astra Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, The Medicines Company.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Martin Moser  
Universitätsherzzentrum Freiburg – Bad Krozingen  
Kardiologie und Angiologie I  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg  
martin.moser@uniklinik-freiburg.de

### INFO

MedReport-Archiv im  
Internet: [www.medreports.de](http://www.medreports.de)



### ANKÜNDIGUNG

15. bis 19. Juli 2012

## XXIV International Congress of The Transplantation Society

#### TAGUNGORT

ICC Internationales Congress Centrum Berlin

#### TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Peter Neuhaus

Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

[www.transplantation2012.org](http://www.transplantation2012.org)



# Psychosoziale Risikofaktoren – was ist gesichert?

Karl-Heinz Ladwig, München

**Die Pathogenese der Arteriosklerose ist ein im Wesentlichen gut verstandener biologischer Prozess, der mit der Bildung herdförmiger Gewebsveränderungen in der Gefäßwand einhergeht und bei dem die Störung der unteren Gefäßschicht – die endotheliale Dysfunktion – die zentrale Rolle spielt. Damit existiert auf den ersten Blick wenig Platz für psychosomatische Erklärungsmodelle. Erstaunlicherweise haben aber Spekulationen über psychologische Faktoren und Charakterzüge der Risikopatienten von Beginn der wissenschaftlichen Beschäftigung mit dem Herz-Kreislauf-System an die Kardiologie begleitet.**

So beobachtete beispielsweise bereits im Jahr 1806 der Leibarzt von Napoleon, ein Doktor Corvisart, dass Herzpatienten häufig an „Depression, Ruhelosigkeit, Reizbarkeit (...) und andauernder Angst litten“.

Wenngleich die großen KHK-Risikoabschätzer, wie der Framingham-Score oder der Euro-Score, mit systolischem Blutdruck, Gesamtcholesterin, Rauchen, Alter und Geschlecht auskommen und keine psychologischen Parameter vorsehen, zeigen eine Vielzahl von Metaanalysen mit psychosozialen Risikofaktoren, dass es mittlerweile genügend Evidenz gibt, hierfür differenzierte Prognoseeffekte abzuschätzen.

In den letzten 20 Jahren des vergangenen Jahrhunderts war das „Typ-A-Verhaltensmuster“ in aller Munde – ein Konzept, unter dem man einen Menschen vorstellig machte, der mit einer feindselig-aggressiven Attitüde ausgestattet, immerzu unter Druck steht. Obwohl naheliegend, konnte dieses Konzept jedoch Validierungsstudien nicht standhalten und verlor an Bedeutung. Allerdings besteht nach einer 2009 im JAAC publizierten Metaanalyse von Chida & Step-toe wenig Zweifel daran, dass Feindseligkeit (hostility) für sich genommen ein – wenngleich schwacher – prognostischer Faktor (1,19, CI 1,05–1,35) ist. Eine 2010 publizierte Untersuchung mit Daten der NOWA Scotia Health Study im Am Heart J analysiert genauer, welche Art von Groll pathologisch ist: Die Untersucher konnten zeigen, dass „konstruktiver Ärger“ eher zu einer Reduktion der KHK beiträgt, während destruktiver Ärger deutlich das Risiko erhöht.

Ebenfalls überraschende empirische Evidenz gibt es gegenwärtig noch für den Beleg von Arbeitsstress als prognostischer Risikofaktor für die KHK. In einer großen Metaanalyse

konnte der Finne Kiwimäki nachweisen, dass Arbeitsstress nach der Adjustierung mit klassischen Risikofaktoren seine prädiktive Kraft verliert. Andere „stillere“ Konzepte dagegen, wurden immer wieder in ihrer prognostischen Relevanz bestätigt. So das Konzept der Einsamkeit, die Belastung durch den Tod des Ehepartners oder der Mangel an sozialer Unterstützung.

Der gegenwärtig am validesten und am besten untersuchte psychosoziale Risikofaktor ist zweifellos die Depression. Die Effektstärke der vorliegenden Metaanalysen weist – je nach Studienlage – auf ein relatives Risiko



Abb. 1: Der gegenwärtig am besten untersuchte psychosoziale Risikofaktor ist die Depression. Die Effektstärke der vorliegenden Metaanalysen weist auf ein relatives Risiko von 1,6 bis 1,9 nach Adjustierung mit den klassischen Risikofaktoren hin.

ko von 1,6 bis 1,9 nach Adjustierung mit den klassischen Risikofaktoren hin. Depression hat mit 15–20 % Prävalenz bei in der Risikopopulation eine klinisch relevante Häufigkeit; das Stehvermögen in der Risikovorhersage im Vergleich zu den klassischen Risikofaktoren ist gut und mittlerweile liegen eine Vielzahl von Beweisen für einen kausalen Zusammenhang zwischen affektivem Zustand und pathologischen Prozessen am Herzen vor. Zu den zentralen psychobiologischen Verursachungswegen zwischen seelischer Gesundheit und Herzerkrankung zählen chronisch subklinische Belastungen im autonomen und endokrinen System als auch in der Interaktion mit dem immunologischen System des Menschen. Neben der Biologie spielt aber auch das Verhalten des depressiven Patienten eine wichtige Rolle in der Pathogenese: Depressive Patienten haben es generell schwerer als ihre nicht psychisch belasteten Mitpatienten, das Rauchen aufzugeben, das Gewicht zu reduzieren und ihre körperliche Aktivität zu steigern. Die Wahrscheinlichkeit, dass depressive KHK-Patienten in der Therapietreue versagen ist hoch.

Zweifellos bleibt gegenwärtig die Übersetzung solcher Konzepte in eine empirisch bewiesene Prävention und Therapie ein Schwachpunkt des Konzeptes, der aber Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten in vielen universitären Zentren in Europa und Nordamerika ist und in naher Zukunft eine Fülle von Ergebnissen liefern wird. Nicht mehr warten sollte man als Kardiologe, in der Anamnese Fragen nach psychosozialen Belastungen zu stellen und dem Patienten auch die Möglichkeit zur Aussprache über tiefliegende Ängste und bedrohliche Zukunftserwartungen zu geben.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Karl-Heinz Ladwig  
Institute of Epidemiology  
Helmholtz Zentrum München  
German Research Center for Environmental Health  
Ingolstädter Landstraße 1  
85764 Neuherberg  
ladwig@helmholtz-muenchen.de

## Vorhofflimmern 2012

# Wer profitiert von Dronedaron?

**Vorhofflimmern ist eine Erkrankung mit einem heterogenen Patientenbild: Dauer und Stadium der Erkrankung, Komorbiditäten und Alter sind zentrale Unterschiede und ausschlaggebend für die Therapiewahl. Im Rahmen der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2012 referierten und diskutierten Experten auf dem von Sanofi unterstützten Symposium „Vorhofflimmern 2012: Wer profitiert von Dronedaron? Ein Austausch mit Experten“.**

Die gründliche Anamnese bildet die Grundlage für die Therapieentscheidung. Für den behandelnden Arzt bleibt die Aufgabe, die Daten aus klinischen Studien in den kardiologischen Alltag zu übersetzen. Dabei zeigt sich, dass der Einsatz von Dronedaron beim richtigen Patienten das Armamentarium im Kampf gegen Vorhofflimmern erweitert.

### Evidenz für die antiarrhythmische Therapie

Die derzeitigen ESC-Leitlinien [1] für Vorhofflimmern (VHF) empfehlen die Rhythmuskontrolle zum Erhalt des Sinusrhythmus und zur Verbesserung der Symptomatik bei Patienten, die trotz adäquater Frequenzregulierung weiterhin symptomatisch sind. Professor Hendrik Bonnemeier, Kiel, erörterte die Praxissituation anhand aktueller Register und Studien: Die deutschlandweite, nicht-interventionelle MOVE-Studie (MORbiditätsdaten von Vorhofflimmer-Patienten Evaluieren) untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit VHF und damit auch die Belastung von VHF-Patienten durch krankheitsbedingte Symptome. 638 Ärzte aus Klinik und Praxis dokumentierten die Daten von 3354 Patienten mit VHF [2]. Die Ergebnisse zeigen nicht nur, dass mehr als 80 Prozent der Patienten mit Vorhofflimmern Symptome aufweisen, sondern auch, dass selbst unter Frequenzkontrolle ein Großteil der Patienten symptomatisch ist.

Ein im letzten Jahr vorgestelltes Register [3] (Atrial Fibrillation Ablation Pilot Registry) untersuchte Patienten, die erstmals einer Katheterablation unterzogen wurden. Es zeigte, dass die eingeschlossenen Ablationspatienten im Durchschnitt 60 Jahre jung waren und kaum oder wenige schwere Komorbiditäten hatten. Patienten, die von niedergelassenen Hausärzten betreut werden und Vorhofflimmern haben, seien im Durchschnitt zehn Jahre älter und haben mehr Begleiterkrankungen als die Patienten, die ablatiert werden, erörterte Professor Bonnemeier. Sie sind daher zwar nicht für eine Ablation, jedoch für die Therapie mit

einem Antiarrhythmikum (AAR) geeignet. Eine Katheterablation wird in den Leitlinien für Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen, wenn vorher eine antiarrhythmische Therapie fehlgeschlagen ist. Ist ein Patient nach der Behandlung weiter symptomatisch, so ist ein AAR jedoch weiterhin angezeigt.

### Stellenwert der Antiarrhythmika in der Praxis

Zur Rezidivprophylaxe nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus stehen heute die Klasse-IC-AAR Flecainid und Propafenon sowie die Klasse-III-Substanzen Sotalol, Amiodaron und Dronedaron zur Verfügung (IA-Empfehlung in den ESC-Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern) [1]. Während Kardiologen unter anderem häufiger Amiodaron einsetzen, bevorzugen Hausärzte Digitalisglykoside, wie das deutsche ATRIUM-Register (Outpatient Registry Upon Morbidity of Atrial Fibrillation) [4] zeigt.

„Amiodaron ist, den Erhalt des Sinusrhythmus betreffend, sehr potent“, beschrieb Professor Bonnemeier und ergänzt: „Wir wissen aber auch, dass das Second-Line-Medikament Amiodaron viele Nebenwirkungen, vor allem kardiale Nebenwirkungen bei der Langzeitbehandlung hat“, weshalb es kein Medikament sei, welches man gerne bei jüngeren Patienten auf längere Sicht zur Vermeidung von Vorhofflimmern bei einer Strategie der Rhythmuskontrolle applizieren möchte. Zudem kann es aufgrund der Jodkomponente nicht bei Patienten mit Schilddrüseneinschränkungen angewandt werden. Auch Sotalol, ein Beta- und Kaliumkanalblocker, sei ein häufig angewandtes und in Bezug auf den Erhalt des Sinusrhythmus effektives Medikament. Im Blick haben müsse man das torsadogene und proarrhythmische Potenzial, wodurch es nur vorsichtig zur Rhythmuskontrolle eingesetzt werden sollte.

Keines der Medikamente könne unbedacht eingesetzt werden, unterstrich der Experte. So auch Dronedaron. Zur Rationale für die Therapie mit Dronedaron betonte er: „Dronedaron ist ein Medikament, das Rehospitalisationen und sogar Todesfälle vermeiden kann. Es schützt vor dem arrhythmischen Tod, ist also ein ventrikulär antiarrhythmisches Medikament, und hat damit alle Wirkungen, die wir von einem modernen Antiarrhythmikum möchten.“ Auf die Frage nach dem Stellenwert des Dronedarons verweist er auf die ATHENA-Studie: Bei Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern scheine es ein effektives Medikament zu sein, was Klasse-IC-AAR bisher nicht zeigen konnten, da es keine Studien dazu gäbe.

Keines der Medikamente könne unbedacht eingesetzt werden, unterstrich der Experte. So auch Dronedaron. Zur Rationale für die Therapie mit Dronedaron betonte er: „Dronedaron ist ein Medikament, das Rehospitalisationen und sogar Todesfälle vermeiden kann. Es schützt vor dem arrhythmischen Tod, ist also ein ventrikulär antiarrhythmisches Medikament, und hat damit alle Wirkungen, die wir von einem modernen Antiarrhythmikum möchten.“ Auf die Frage nach dem Stellenwert des Dronedarons verweist er auf die ATHENA-Studie: Bei Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern scheine es ein effektives Medikament zu sein, was Klasse-IC-AAR bisher nicht zeigen konnten, da es keine Studien dazu gäbe.

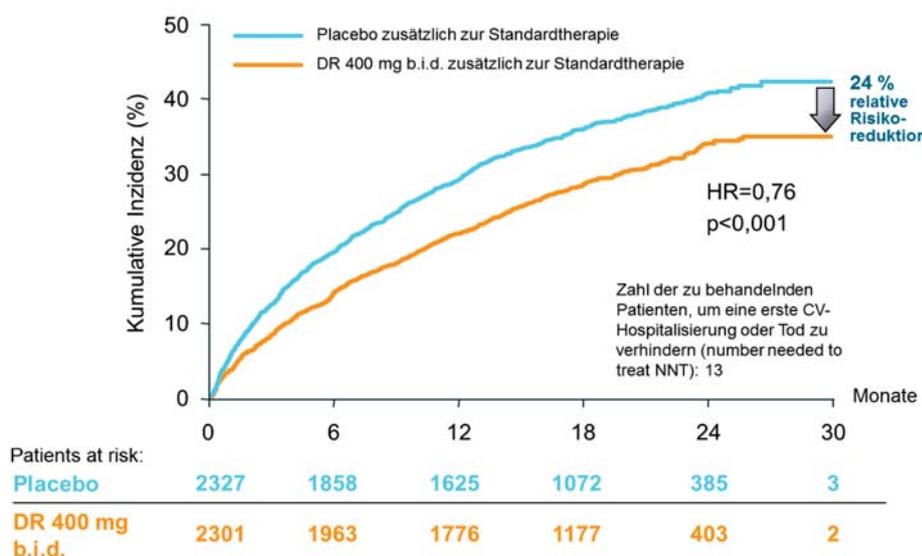


Abb. 1: Dronedaron (DR) reduzierte CV-Hospitalisierung oder Tod jedweder Ursache signifikant um 24 %. Mittleres Follow-up 21 ±5 Monate (Quelle: Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009; 360: 668-78).

## Dronedaron: ein umfassend untersuchtes Antiarrhythmikum

Professor Hohnloser stellte als Diskussionsgrundlage klinische Daten zu Dronedaron vor, das mit mehr als 10.000 Studienteilnehmern ein umfassend untersuchtes Antiarrhythmikum ist. Allein an der ATHENA-Studie [5] nahmen 4628 Patienten teil, die im Mittel 22 Monate nachbeobachtet wurden. Die Ergebnisse zeigen:

- Der primäre Endpunkt der ATHENA-Studie, bestehend aus Zeit bis zur ersten kardiovaskulären Rehospitalisation oder Tod jedweder Genese, konnte unter Dronedaron um fast ein Viertel reduziert werden.
- Die kardiovaskuläre Mortalität wurde bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern um knapp 30 Prozent reduziert.
- Die ATHENA-Post-hoc-Analyse zu Schlaganfällen zeigt eine Senkung des Schlaganfallrisikos um 34 Prozent in der Dronedaron-Gruppe.
- Auch die Wahrscheinlichkeit für eine Progression vom paroxysmalem/persistierendem zum permanenten VHF wurde reduziert.
- Dronedaron reduziert die Zeit bis zur ersten Kardioversion um 30 Prozent und die Zeit bis zum ersten EKG-dokumentierten VHF-Rezidiv um 25 Prozent.

Die Ergebnisse waren in allen Subgruppen konsistent – auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Zudem hatten etwa 75–80 Prozent der aufgenommenen Patienten strukturelle Herzerkrankungen. „Auf Basis der ATHENA-Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass Dronedaron auch bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern bedeutende vaskuläre Ereignisse senken können würde“, erklärte Professor Hohnloser. PALLAS war die erste Studie, deren Ziel es war, einen positiven Effekt eines spezifischen Antiarrhythmikums in der Patientengruppe mit permanent vorhandenem Vorhofflimmern nachzuweisen. Einschlusskriterien waren permanentes Vorhofflimmern, Alter über 65 Jahre und Vorliegen mindestens eines Risikofaktors. Die Phase-IIIb-Studie wurde nach Einschluss von 3236 der geplanten 10.000 Patienten aufgrund erhöhter kardiovaskulärer Ereignisse beendet. Eine schlüssige Erklärung für diese Ergebnisse gäbe es derzeit noch nicht. Erwähnenswert, so Professor Hohnloser, sei, dass etwa ein Drittel der Patienten Digoxin erhielten. Der Digoxin-Plasmaspiegel unter Dronedaron war in PALLAS um 33 Prozent von 0,9 auf 1,2 ng per Milliliter erhöht und andere Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Digoxin-Spiegel mit einem signifikanten Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle assoziiert war [6].

In seinem Fazit schloss Professor Hohnloser: „Gezielt eingesetzt reduziert Dronedaron kardiovaskuläre Endpunkte effektiv bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern und hat einen wichtigen rhythmuserhaltenden Effekt. Nicht eingesetzt werden darf das Medikament, sobald ein permanentes Vorhofflimmern besteht. Wichtig ist, dass Ärzte sich an die Empfehlung der EMA halten und Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion nicht mit Dronedaron behandelt werden.“

Um weitere Informationen über die Therapie mit Dronedaron zu erhalten, wurde in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Vorhofflimmern IMPULS initiiert: Ziel dieser bundesweiten nicht-interventionellen Studie ist die einjährige Beobachtung des aktuellen Managements von VHF-Patienten und die Untersuchung von Anwendungsmustern, Patientencharakteristika, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Lebensqualität sowie ökonomischen Aspekte in der täglichen Praxis.

## Der richtige Patient für Dronedaron – Erfahrungen aus der Praxis

Wie übersetzt man die klinischen Daten nun in den kardiologischen Alltag? „Unsere Anforderung an ein ideales Antiarrhythmikum ist eine hohe Effektivität beim Erhalt des Sinusrhythmus. Zudem wünschen wir uns eine hohe Praktikabilität, also wenige Kontraindikationen, Anwendbarkeit ohne großen Aufwand, kein extensives Monitoring und wir wollen eine ambulante, keine stationäre Einstellung“, erörterte PD Dr. Ralph Bosch, Ludwigsburg.

Die Daten aus der MOVE-Studie bilden die tägliche Routine sehr gut ab: Im hausärztlichen Bereich sind die Patienten meist älter und haben viele Begleiterkrankungen, was ein differenziertes Vorgehen erfordert. Etwa 38 Prozent der Patienten werden mit permanentem Vorhofflimmern eingestuft und frequenzkontrolliert: Doch bis zu 90 Prozent sind weiterhin symptomatisch und stehen unter starkem Leidensdruck. Das stellt hohe Ansprüche an den Arzt.

Als Beispiel führte PD Dr. Bosch den Fall eines 72-jährigen Patienten an, der seit 4 Wochen über deutliche Belastungsdyspnoe klagte, zuvor aber keine Beschwerden hatte. Begleiterkrankungen waren eine langjährige arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sowie eine knotig vergrößerte Schilddrüse (Struma nodosa). Er zeigte keine klinischen Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz und war mit einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum eingestellt. Er hatte erstmalig nachgewiesenes Vorhofflimmern und

im Echokardiogramm war eine linksventrikuläre Hypertrophie (Gewebsvergrößerung des Myokards) zu sehen. Nach einer Kardioversion erhält er nun Dronedaron: Der Patient ist wieder im Sinusrhythmus und symptomfrei. Er wurde über die Symptome einer Herzinsuffizienz aufgeklärt, um diese gegebenenfalls selbst erkennen zu können. Die haus- und fachärztliche Kontrolle erfolgt nach den Leitlinien.

## Fazit

Grenzfälle geeigneter Patienten, vor allem in Bezug auf strukturelle Herzerkrankungen, können unterschiedlich diskutiert werden. Die individuelle Beurteilung des Patienten und die Auswahl einer geeigneten Therapie werden immer in der Hand des Arztes liegen. Patienten, die dem ATHENA-Profil entsprechen, sind geeignete Kandidaten für eine Therapie mit Dronedaron.

## LITERATUR

- 1 Camm AJ et al. ESC Guidelines: Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31, 2369-429.
- 2 Kirch W, Pittrow D, Bosch RF, Kohlhaufen A, Willich SN, Rosin L, Bonnemeier H. Presentation of atrial fibrillation and its management by cardiologists in the ambulatory and hospital setting: MOVE cross-sectional study. Curr Med Res Opin 2011; 27: 995-1003.
- 3 Arbelo E et al. Euro Observational Research Programme: Atrial fibrillation Pilot Registry. Short-term results. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevid=48&fp=1353>
- 4 Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P; ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. Clin Res Cardiol. 2011; 1 00: 897-905.
- 5 Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009; 360: 668-78.
- 6 Connolly SJ et al. N Engl J Med 2011; 365(24): 2268-76.

Quelle: Symposium „Vorhofflimmern 2012: Wer profitiert von Dronedaron? Ein Austausch mit Experten“ im Rahmen der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 13. April 2012 in Mannheim, unterstützt durch Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

## Neue Vasodilatoren – Relaxin

# Akute (dekompensierte) Herzinsuffizienz: Einfluss der Medikation auf die Prognose

Karl Werdan, Halle



Prof. Dr. Karl Werdan

Die akute Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Ursachen für eine Krankenhaus-einweisung in den industrialisierten Ländern. Das „Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment“ (ALARM-HF) [1] liefert uns interessante Daten in Bezug auf die Betreuung der Patienten mit akuter bzw. dekompensierter Herzinsuffizienz in Europa: 4953 Patienten aus 666 Krankenhäusern in 9 Ländern wurden erfasst. In Deutschland präsentierten sich je 35 % mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz bzw. mit Lungenödem und je etwa 10 % mit kardiogenem Schock sowie hypertensiver bzw. Rechtsherz-Insuffizienz.

Interessant in diesem Survey ist die Prognose der Patienten des ALARM-HF-Registers in Abhängigkeit von der verabreichten Therapie [2] (Abb. 1). Die globale Krankenhaussterblichkeit lag bei 12 %. Auffällig war allerdings, dass Patienten, bei denen Katecholamine zum Einsatz gekommen waren, eine 1,5–2,5fach erhöhte Sterblichkeit aufwiesen; lediglich der Inodilatator Levosimendan – üblicherweise bei katecholaminrefraktärer Herzinsuffizienz eingesetzt – schnitt hier mit einer 0,98fachen Sterblichkeit nicht schlechter ab. Bemerkenswert war aber auch das günstige Ergebnis derjenigen Patienten, welche zusätzlich zu i.v.-Diuretika (Letalität 11 %) auch i.v.-Vasodilatoren (Letalität 7,8 %) – im Wesentlichen Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat – erhalten hatten. Eine weiterführende Analyse zeigte, dass vor allem Patienten mit niedrigem Blutdruck und demzufolge hoher Letalität vom Einsatz der Vasodilatoren profitiert hatten (Abb. 2).

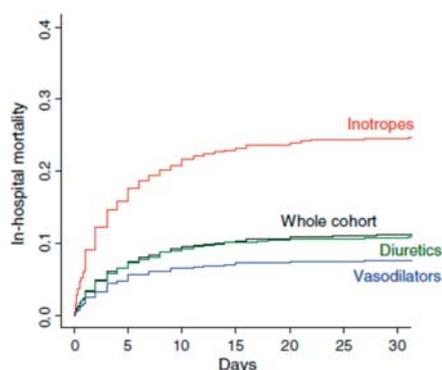


Abb. 1: Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der verabreichten i.v.-Medikamente – Ergebnisse des „Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF)“ [2].

### Was leisten „neue“ Vasodilatoren?

Die Ergebnisse des ALARM-HF Survey in Bezug auf die „altmodischen“ Nitrate sind ja sehr ermutigend. Umso enttäuschender sind die Ergebnisse der „neuen“ Vasodilatoren Nesiritide und Rolofylline (Tab. 1). Weder der Vasopressin-V2-Rezeptorblocker Tolvaptan in der EVEREST-Studie noch das rekombinante natriuretische Peptid Nesiritide in der ASCEND-HF-Studie oder der Adenosin-Rezeptor-Antagonist Rolofyllin in der PROTECT-Studie konnten den primären Endpunkt (Hospitalisierung + Letalität) im Vergleich zu Placebo signifikant senken. Insofern ruht derzeit die „Vasodilatoren“-Hoffnung auf dem Relaxin und der „RELAX-AHF“-Studie.

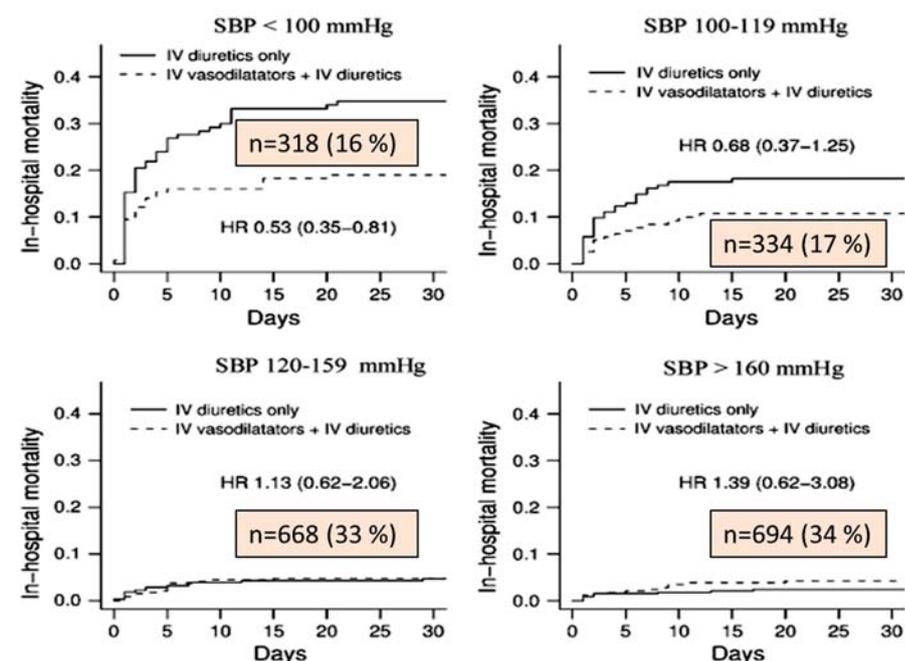


Abb. 2: „Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). Wirkung von i.v.-Vasodilatoren auf die Krankenhausletalität in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck [2].

### Relaxin – das Schwangerschaftshormon

Relaxin ist ein 6 kD großes Peptid (53 Aminosäuren, Gene H1, H2, H3) mit multifunktionalen und parakrinen Eigenschaften [3, 4]. Es wird vorwiegend synthetisiert im Corpus luteum, in der Plazenta und in der Prostata. Relaxin spielt eine zentrale Rolle bei hämodynamischen und renovaskulären Anpassungen in der Schwangerschaft. Die Wirkungsmechanismen und zellulären Signaltransduktionswege sind multifunktionell angelegt und sollen damit unerwünschte Kompensationsmechanismen verhindern (Abb. 3).

### Relaxin-Pharmakologie

Die physiologischen Funktionen des Relaxin in der Schwangerschaft, im Wesentlichen die systemische und renale Vasodilatation, machen das Hormon auch für die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz interessant (Tab. 2). Insbesondere die Gruppe der Patienten mit normalen oder erhöhten Blutdruckwerten (Abb. 2), meist in Folge einer Vasokonstriktion („acute cardiovascular [hypertensive] failure“ oder „acute vascular failure“) und einem verminderten renalen

Tab. 1: Neue Therapieansätze bei akuter Herzinsuffizienz. Randomisiert kontrollierte Studien. (1) JAMA 2007; 297(12): 1319-31; (2) N Engl J Med 2011; 365(1): 32-43; (3) N Engl J Med 2010; 363(15): 1419-28; (4) Studie noch nicht publiziert; Vor-Studie „Pre-RELAX-AHF“: Lancet 2009; 373: 1429-39.

Wirksubstanz	Studie	Patientenzahl [n]	Primärer Studienendpunkt (Rehospitalisation + Letalität) [Placebo/Verum]	p
Tolvaptan (Vasopressin-V2-Rezeptor-Blocker)	EVEREST (1)	4133	25,9 %/26,3 %	0,68
Nesiritide (rekombinantes B-Typ natriuretisches Peptid)	ASCEND-HF (2)	7141	10,1 %/9,4 %	0,31
Rolofyllin (Adenosin-Rezeptor-antagonist)	PROTECT (3)	2033	31,9 %/30,7 %	0,86
Relaxin	RELAX-AHF (4)	Rekrutierung abgeschlossen (n=1160)	Auswertung steht noch aus	?

Tab. 3: Relaxin bei akuter Herzinsuffizienz (Pre-RELAX-AHF-Studie). Primäre Behandlungsziele (aus [5]).

Ergebnisse	Placebo	p	Relaxin (30 µg/kg/d)
Besserung der Dyspnoe 6 h – 24 h	20 %	0,44	40 %
Verschlimmerung Herzinsuffizienz bis Tag 5	21 %	0,29	12 %
Krankenhaus-Aufenthalt (Tage)	12,0 ± 7,3	0,12	10,2 ± 6,1
Tage außerhalb Krankenhaus bis Tag 60	44,2 ± 14,2	0,16	47,9 ± 10,1
Kardiovaskulärer Tod/Rehospitalisierung wegen Herz-/Niereninsuffizienz bis Tag 60	17,2 %	0,053	2,6 %
Kardiovaskulärer Tod bis Tag 180	14,3 %	0,046	0,0 %
Δ Kreatinin (µmol/l) Ausgangswert – Tag 14	+6	n.s.	+0,13
Stopp Studienmedikation wegen Hypotonie	3 %	n.s.	10 %

Tab. 2: Relaxin-Pharmakologie.

### Relaxin-Serumspiegel

- normal: 2 pg/ml
- Schwangerschaft 1000 pg/ml
- Herzinsuffizienz 10–600 pg/ml

### Relaxin induziert systemische und renale Vasodilatation

#### Systemische Vasodilatation

- RR-Senkung syst. + diast., stärker bei Hypertonie, keine symptomatische Hypotonie
- SVR ↓ umso stärker, je höher initialer SVR
- HZV ↑, vor allem durch SV ↑
- MMPs ↑ → arterielle Compliance ↑
- Vasokonstriktion ↓ (Endothelin, Angiotensin II)

#### Renale Vasodilatation

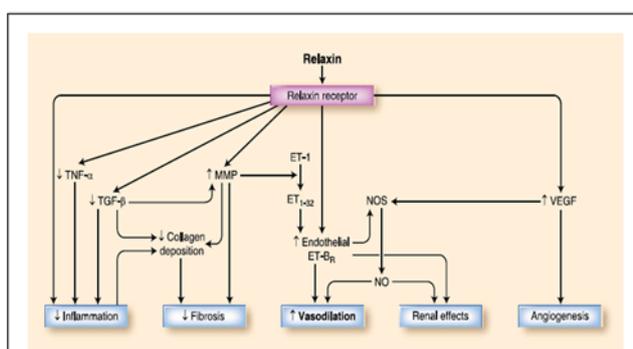
- GFR ↑ (33 %), ERPF ↑ (49 %) (via ET-BR, NO)

Blutfluss, im Sinne eines prognostisch relevanten kardirenal Syndroms, könnten von einer Relaxin-Behandlung profitieren. Das synthetisch hergestellte Relaxin ist identisch mit dem natürlichen.

### Die Pre-RELAX-AHF-Studie [5]

234 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, erhöhten Serumspiegeln an natriuretischen Peptiden, milder bis moderater Niereninsuffizienz und – besonders bedeutsam! – einem systolischen Blutdruck von >125 mmHg syst. wurden randomisiert innerhalb von 16 Stunden für 48 h mit einer i.v.-Infusion je einer Relaxin-Konzentration (10 [n=40], 30 [n=43], 100 [n=39], 250 [n=50] µg/kg/d) bzw. Placebo (n=62) behandelt. Mehrere klinische Endpunkte wurden untersucht, und zwar im Hinblick auf die Identifizierung der optimalen Dosierung und die Wahl geeigneter Endpunkte für die geplante Phase-3-Studie „RELAX-AHF“ [6]. Als wirksamste Dosierung stellte sich die Gabe von 30 µg/kg/d heraus. Die vasodilatierende Wirkung zeigte sich vor allem bei den Patienten mit einem initialen systolischen Blutdruck über dem Medianwert (140 mmHg), mit einer stärkeren Blutdrucksenkung innerhalb der ersten 48 h von 4,9 mmHg als Placebo im Vergleich zu 0,7 mmHg bei Blutdruckwerten unter dem Median (Abb. 4). Die Dyspnoe verbesserte sich durch Relaxin nach Einschätzung der Patienten nachhaltig in den folgenden Tagen (Abb. 5). Auch hinsichtlich prognostischer Morbiditäts- und Letalitätsparameter zeigte Relaxin im Trend günstige Wirkungen, nicht aber auf die Nierenfunktion (Abb. 6, Tab. 3). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in der Placebo- und in den Relaxingruppen nicht unterschiedlich auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass Relaxin

### Relaxin (RLX) Vasodilatation – Mechanismen



- **Bindung** von RLX an Rezeptoren (RXFP1, RXFP2) in Gefäßen (arteriell & venös: Nieren-, Mesenterial-, Hautgefäße).
- **Signaltransduktion:** cAMP, MAP-K, PI3-K.
- **Mediatoren:** NO, Endothel-ET-B-R, MMPs, ANP, VEGF
- **Stimulation mehrerer Signalwege verhindert unerwünschte kompensatorische Mechanismen!**

Abb. 3: Biologische Wirkungen des Relaxin und potenzielle günstige Effekte bei Herzinsuffizienz (Zusammenstellung nach [3]).

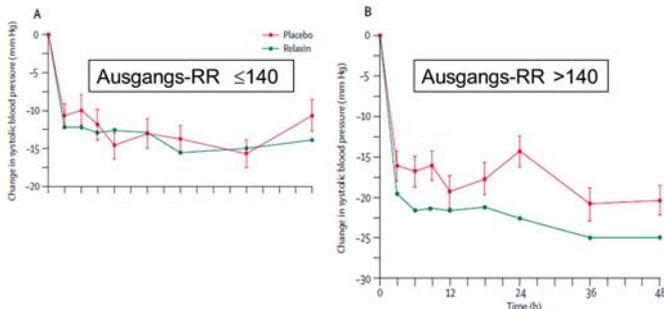


Abb. 4: Relaxin bei akuter Herzinsuffizienz (Pre-RELAX-AHF-Studie). Blutdruckwirkung des RELAXIN in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck (aus [5]).

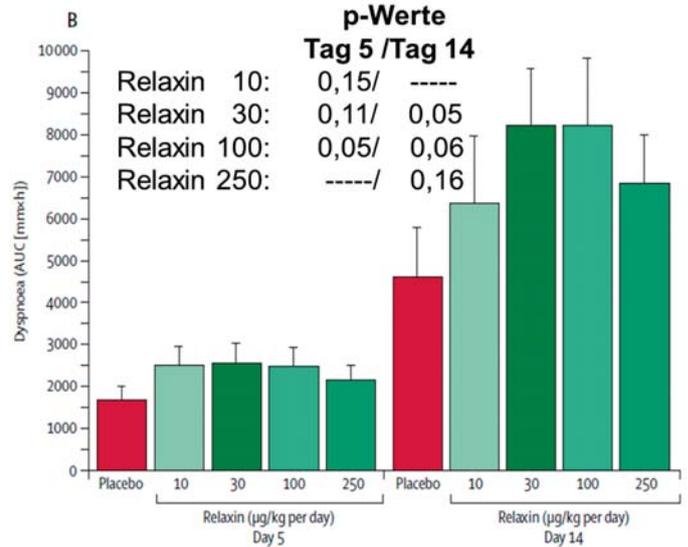


Abb. 5: Relaxin bei akuter Herzinsuffizienz (Pre-RELAX-AHF-Studie). Besserung der Dyspnoe an Tag 5 bzw. Tag 14. Die Änderung der Ausprägung der Dyspnoe wurde von den Patienten mit der visuellen Analog-Skala (VAS) erfasst und als „Area-under-the-curve“ in „Receiver-operator-characteristics“-Auftragungen erfasst. 48-h-Relaxin-Dosierungen in µg/kg/d (aus [5]).

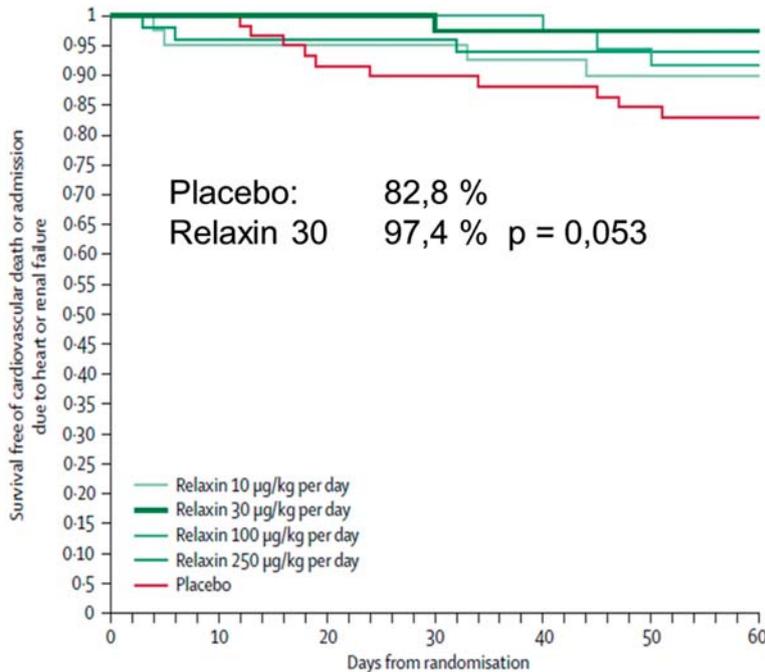


Abb. 6: Relaxin bei akuter Herzinsuffizienz (Pre-RELAX-AHF-Studie). 60-Tage-Überleben frei von Rehospitalisierung (aus [5]).

bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und normalem bis erhöhtem Blutdruck günstige Wirkungen im Hinblick auf die Dyspnoe und andere klinische Morbiditätsparameter zeigt, mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil.

### Die RELAX-AHF-Studie: Wir warten gespannt auf das Ergebnis!

Aufbauend auf den ermutigenden Ergebnissen der Pre-RELAX-AHF-Studie wurde die RELAX-AHF-Studie gestartet (Protokoll in [6]). Mit dieser randomisierten placebokontrollierten, doppelblinden Studie an 1160

Patienten soll die auf der Pre-RELAX-AHF-Studie aufbauende Hypothese validiert werden, dass eine 48-stündige Relaxin-Infusion (30 µg/kg/d) bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, eingeschränkter Nierenfunktion und normalem oder erhöhtem Blutdruck die Dyspnoe-Erleichterung beschleunigt und die Prognose verbessert. Die Rekrutierung der 1160 Patienten unter Beteiligung deutscher Studienzentren (78 Patienten) ist im Februar dieses Jahres abgeschlossen worden, die Beobachtungsphase endet im 3. Quartal 2012, das Ergebnis wird voraussichtlich 2013 erwartet.

### LITERATUR

- 1 Follath F et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Medicine* 2011; 37: 619-26.
- 2 Mebazaa A et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011; 37: 290-301.
- 3 Teichman SL et al. Relaxin: Review of biology and potential role in treating heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7: 75-82.
- 4 Du X-J et al. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. *Nature Rev Cardiol* 2010; 7: 48-58.
- 5 Teerlink JR et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373: 1429-39.
- 6 Ponikowski P et al. Design of the RELAXin in acute heart failure study. *Am Heart J* 2012; 163: 149-155.e1.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Karl Werdan  
Med. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Halle(Saale)  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle(Saale)  
karl.werdan@uk-halle.de

## Therapieresistente Hypertonie

# Einfluss der renalen Denervation auf die orthostatische Regulation

Matthias Lenski et al., Homburg/Saar



Dr. Matthias Lenski

**In der Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie kommt der Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine besondere Bedeutung zu. Zwischen dem zentralen Nervensystem und den Nieren besteht eine afferente sowie efferente Verbindung sympathischer Nervenfasern. Zur Behandlung der therapierefraktären Hypertonie steht mit der renalen Denervation eine neue interventionelle Therapieoption zur Verfügung, bei der durch eine selektive Unterbrechung dieser Nervenfasern mittels intravasaler Radiofrequenzablation in den Aa. renales die Aktivität des sympathischen Nervensystems moduliert werden kann.**

Neben einer anhaltenden Blutdruckreduktion und einer Abnahme der renalen Sympathikusaktivität führt das Verfahren auch zu einer Reduktion der zentralen Sympathikusaktivität. Die Effekte einer renalen Denervation auf orthostatische Regulationsmechanismen sind bislang unbekannt.

### Methode

Die Kipptischuntersuchung ist ein effektives Verfahren, um unter kontrollierten Bedingungen das Auftreten neurokardiogener Synkopen zu untersuchen. Das Aufrichten aus einer liegenden Haltung bewirkt physiologischerweise eine Umverteilung von zirka 0,5–1 Liter Blut aus dem Thorax in das venöse Kapazitätssystem unterhalb des Zwerchfells. Zusätzlich kommt es bei längerem Stehen durch den erhöhten hydrostatischen Druck in den Kapillaren der unteren Körperhälfte zu einer Filtration von eiweißfreier Flüssigkeit in das Interstitium, wodurch das Plasmavolumen bei gesunden Erwachsenen um etwa 15–20 % (ca. 700 ml) abnimmt. Insbesondere während der akuten Frühphase nach dem Aufrichten erfolgt die physiologische Anpassung vor allem durch das autonome Nervensystem. Durch eine gegenregulatorische Steigerung der Sympathikusaktivität mit konsekutiver Vasokonstriktion von muskulokutanen, renalen und splanchnischen Widerstandsgefäßen sowie einem Anstieg der Herzfrequenz wird einem Abfall des arteriellen Mitteldrucks entgegengewirkt. Durch das passive Aufkippen bei der Kipptischuntersuchung wird eine aktive Muskelkontraktion der unter Extremität verhindert, wodurch eine Sympathikusaktivierung hervorgerufen wird.

Bei 27 Patienten (Alter  $64 \pm 7$  Jahre, 77 % Männer) mit einer therapieresistenten arte-

riellen Hypertonie (Office-Blutdruck  $167/91 \pm 22/12$  mmHg unter  $4,8 \pm 0,3$  antihypertensiven Medikamenten) wurde vor und drei Monate nach renaler Denervation eine Kipptischuntersuchung durchgeführt. Während der Kipptischuntersuchung erfolgten die Aufzeichnung eines EKG sowie die Messung von Blutdruck- und Sauerstoffsättigung. Nach einer Ruhephase von mindestens 10 min wurde die Kipptischuntersuchung in vier Phasen gegliedert: 5 min.

Liegendphase – 20 min. 60° Stehphase – Provokation mit 400 mg Nitroglycerin-Spray sublingual und weitere 10 min. stehend – mindestens 5 min. Erholungsphase in liegender Position. Blutdruck und Herzfrequenz wurden jede Minute dokumentiert. Die antihypertensive Medikation wurde während der Studiendauer unverändert eingenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Synkopen in der Vorgeschichte, Vorhofflimmern, Herzschrittmacher und/oder AICD.

### Ergebnisse

Die gemessenen Office-Blutdrucke drei Monate nach renaler Denervation waren signifikant reduziert. Es wurde eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 15 mmHg ( $p < 0,001$ ) und des diastolischen Blutdrucks um 9 mmHg ( $p < 0,01$ ) dokumentiert. In liegender Position vor der Kipptischuntersuchung zeigte sich ebenfalls eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 7,7 beziehungsweise 4,4 mmHg ( $p < 0,05$ ). Des Weiteren nahm die Herzfrequenz um 4,5 Schläge/min ( $p < 0,01$ ) ab. Nach dem Kippmanöver zeigte sich vor und nach renaler Denervation kein Unterschied der maximalen Blutdruckreduktion verglichen zur Liegendphase ( $\Delta$ RR maximal systolisch:

$-32 \pm 5$  vs.  $-27 \pm 5$  mmHg,  $\Delta$ RR maximal diastolisch:  $-14 \pm 2$  vs.  $-13 \pm 3$  mmHg;  $p > 0,05$ ). Der minimal gemessene Blutdruck nach dem Kippmanöver war vor und nach Denervation ebenfalls unverändert (RR minimal systolisch:  $135 \pm 6$  vs.  $132 \pm 6$  mmHg, RR minimal diastolisch:  $77 \pm 3$  vs.  $73 \pm 3$  mmHg;  $p > 0,05$ ). Die mittlere Herzfrequenz während der Stehphase war nach renaler Denervation um 4,9 Schläge/min reduziert ( $p < 0,05$ ). Auch nach Provokation mit Nitroglycerin sublingual zeigte sich vor und nach renaler Denervation kein Unterschied der maximalen Blutdruckreduktion verglichen zur Stehphase ( $\Delta$ RR max. systolisch:  $-63 \pm 6$  vs.  $-60 \pm 7$  mmHg,  $\Delta$ RR max. diastolisch:  $-30 \pm 3$  vs.  $-26 \pm 4$  mmHg;  $p > 0,05$ ). Der minimal gemessene Blutdruck nach Provokation war vor und nach renaler Denervation ebenfalls unverändert (RR min. systolisch:  $98 \pm 7$  vs.  $99 \pm 7$  mmHg, RR min. diastolisch:  $61 \pm 4$  vs.  $61 \pm 4$  mmHg;  $p > 0,05$ ). Die minimale Herzfrequenz nach Provokation war vor und nach renaler Denervation unverändert ( $74 \pm 5$  vs.  $70 \pm 3$  /min;  $p > 0,05$ ). Die Anzahl an Präsynkopen oder Synkopen änderte sich nach renaler Denervation nicht: Sowohl vor als auch nach dem Eingriff wurden während der Kipptischuntersuchung 6 Präsynkopen beobachtet ( $p > 0,05$ ). Synkopen wurden bei drei Patienten vor und bei vier Patienten nach renaler Denervation dokumentiert ( $p > 0,05$ ).

### Zusammenfassung

Eine renale Denervation führt bei Patienten mit einer therapierefraktären Hypertonie zu einer signifikanten Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Ruheherzfrequenz ohne Anhalt für orthostatische Dysregulation. Die Ergebnisse liefern wichtige sicherheitsrelevante Erkenntnisse zu dem neuen interventionellen Verfahren.

Quelle: DGK

## Kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT) bei Herzinsuffizienz

# Die moderne Welt der CRT hat vier Pole statt zwei!

Das global tätige Medizintechnik-Unternehmen St. Jude Medical ist derzeit das einzige Unternehmen, welches die kardiale Resynchronisations-Therapie mittels eines vierpoligen Stimulationssystems anbietet. Das System besteht aus dem Unify Quadra CRT-D und der Quartet™ Elektrode zur linksventrikulären Stimulation. Das System ermöglicht Ärzten durch eine quadripolare (vierpolige) Stimulation des linken Ventrikels eine effiziente und wirksame Kontrolle über die wechselnden Stimulationsbedürfnisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wie Experten anlässlich eines Pressegesprächs im Rahmen der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 13. April 2012 in Mannheim darlegten.

In Europa leiden über 14 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz und Hochrechnungen gehen von einer Steigerung auf rund 30 Millionen Patienten bis zum Jahr 2020 aus. Derzeit führt Herzinsuffizienz in Europa zu mehr als 3,6 Millionen Krankenhauseinweisungen jährlich und die damit verbundenen Kosten machen etwa 2 Prozent der gesamten Gesundheitsausgaben aus.

Nach ihrer Erstbeschreibung Ende der 90er Jahre gilt die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) inzwischen als etablierte Behandlungsmethode bei Patienten mit klinischer Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und IV, bei verbreitertem QRS-Komplex und eingeschränkter systolischer Pumpfunktion. Die in den letzten Jahren abgeschlossenen Studien MADIT-CRT und Reverse weisen sogar darauf hin, dass auch Patienten in stabileren Stadien, entsprechend NYHA II im längeren Verlauf symptomatisch und bezüglich der natürlichen Progression von einer CRT profitieren.

In der klinischen Praxis sowie kongruent über fast alle Studien zeigt sich jedoch, dass trotz dieser generellen Wirksamkeit ein sehr unterschiedliches individuelles Ansprechen auf die CRT zu beobachten ist. So wird geschätzt, dass 20–30 % der implantierten Patienten keine relevante Besserung unter der Therapie aufweisen [1]. Über die quadripolare Technologie und ihre vielfache Möglichkeiten könnte diese Zahl gesenkt werden.

Bei der quadripolaren Technologie handelt es sich um eine Erweiterung der Stimulationsoptionen bei der Behandlung von Herzinsuffizienz mittels einer vierpoligen Elektrode (Quartet™). Diese Technologie bietet dem behandelnden Arzt mehr Funktionalität, mehr Zusatzfunktionen zur Früherkennung von Komplikationen sowie Überwachungsmöglichkeiten zur Optimierung der Therapie. Seit der Zulassung der quadripolaren Technologie 2010 wurden

bereits ca. 3000 Systeme in Deutschland implantiert. Die FDA-Zulassung erfolgte 2011.

Das System bietet unterschiedliche linksventrikuläre Stimmulationskonfigurationen und gibt Ärzten die Möglichkeit, eventuelle Komplikationen der Therapie während und nach der Implantation non-invasiv zu korrigieren. Dadurch kann die Anzahl von Revisionseingriffen verringert werden.

„Mehrere Studien belegen, dass der Erfolg der Therapie unter anderem von der Position der Elektrode und somit vom Stimulationsort beeinflusst wird. Es gibt jedoch anatomische und technische Limitationen, die die bestmögliche Platzierung der Elektroden nicht immer zulassen,“ erläuterte Dr. Johannes Sperzel von der Kerkhoff-Klinik in Bad Nauheim. Beim Einsatz der Quartet Elektrode, so Sperzel, erweitere sich die Anzahl der Stimulationsmöglichkeiten auf zehn unterschiedliche Vektoren. „Damit können im Zeitraum nach der Implantation Probleme beseitigt werden und auch eine hämodynamische Optimierung zur Verbesserung der Pumpleistung des Herzens der Patienten

erreicht werden. In der Vergangenheit war das häufig nur durch einen erneuten operativen Eingriff möglich.“

Quadripolare Stimulationselektroden bieten Ärzten noch weitere Vorteile, wie zum Beispiel alternative Stimulationsoptionen bei Narbengewebe im Herzmuskel und die Vermeidung der am weitesten verbreiteten Komplikationen.

Durch die Möglichkeit einer nicht-invasiven Anpassung von Stimulationspositionen und -konfigurationen wird bei dieser Technologie das Risiko einer erneuten Revision bei Komplikationen für den Patienten reduziert. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, weil manche Komplikationen, wie zum Beispiel die Zwerchfellstimulation, abhängig von der Körperposition auftreten und dadurch nicht unbedingt erkennbar sind, wenn ein Patient während der Implantation auf dem Rücken liegt.

„Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine sehr erfolgreiche Therapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz mit Desynchronisation infolge eines Linksschenkelblockes. Trotzdem verbleiben Probleme, gerade auch mit der dazu notwendigen Stimulationselektrode für den linken Ventrikel (LV),“ berichtete Dr. Wolfgang Kranig von den Schüchtermann-Schillerschen Kliniken in Bad Rothenfelde. Laut Kranig stelle die neue quadripolare LV Sonde Quartet™ mit der Programmiermöglichkeit von 10 verschiedenen biventrikulären Stimulationsvektoren darüber hinaus eine weitere Verbesserung der CRT dar: „Die häufig intraoperativ bestehende oder im „Follow



Abb. 1: Auf der Pressekonferenz von St. Jude Medical am 13. April in Mannheim (von links nach rechts): Dipl.-Ingenieur Christoph Stöppler, Dr. med. Johannes Sperzel und Dr. med. Wolfgang Kranig.

up“ auftretende kaum zu beherrschende Nervus-phrenicus-Stimulation und damit einhergehende Folgeprobleme sind damit weitestgehend beseitigt. Auch das Ziel der individuell optimalen biventrikulären Stimulation kann mit dieser neuen Technologie erfolgreicher realisiert werden als mit traditionellen uni- bzw. bi-polaren Sonden, zumal diese Sonden ähnlich erfolgreich implantierbar sind. Mit der Option über mehrere Pole der LV-Sonde gleichzeitig den LV zu stimulieren, könnte die Effektivität der CRT zukünftig noch verbessert werden!“

Bis jetzt gibt es mehr als 30 Publikationen, die den klinische Nutzen der quadripolaren Technologie zur Kontrolle verbreiteter Komplikationen belegen sowie eine erhöhte klinische Effizienz und einen größeren Behandlungserfolg nachweisen.

Patienten mit Herzinsuffizienz haben häufig auch Herzrhythmusstörungen. Die kardiale Resynchronisationstherapie synchronisiert den Herzschlag durch Stimulation der beiden unteren Herzkammern (Ventrikel), anstatt nur einer (der rechten Herzkammer). „Mit der quadripolaren CRT haben wir Ärzten und Patienten eine Technologie zur Verfügung stellen können, bei der unsere Unter-

nehmensphilosophie deutlich zu erkennen ist: Risikominimierung bei gleichzeitiger Verbesserung der Therapieergebnisse,“ sagte Christoph Stöppler, Geschäftsführer des Unternehmens in Deutschland.

### Über Unify Quadra

Der Unify Quadra kombiniert die Vorteile der quadripolaren Stimulationstechnologie der neuesten Generation mit dem kompaktesten Gerät, das 7 cm<sup>3</sup> kleiner ist als die bisher verfügbaren CRT-Ds. Durch das schlankere Design des Gerätes wird für die Implantation nur eine kleine Inzision benötigt. Das bedeutet für den Arzt einen Zeitgewinn beim Schließen der Tasche und für den Patienten eine kleinere Narbe.

Der Unify Quadra besitzt die neuen Elektrodenanschlüsse DF4 und IS4 nach dem aktuellen internationalen Standard (ISO 27186). Mit dem neuen IS4-Konnektor wird die Implantation für den Arzt effizienter und sicherer. Durch die Integration von drei Anschlüssen in einem einzigen Kontaktstift vereinfacht der IS4-Konnektor das Anschließen der Elektrode und verkürzt Implantationszeiten. Über den IS4-Anschluss kann die Quartet-Elektrode zur linksventrikulären

Stimulation mit vier Polen genutzt werden. Die Quartet Elektrode zur linksventrikulären Stimulation ist, statt der üblichen zwei, mit vier Stimulationspolen ausgestattet. Unterschiedliche linksventrikuläre Stimulationskonfigurationen geben dem Arzt mehr Möglichkeiten bei der Wahl des optimalen Vektors, zum Beispiel für eine Stimulation näher an der Basis der linken Herzkammer. Neuesten Studien zufolge führt eine basisnahe linksventrikuläre Stimulation zu besseren Behandlungsergebnissen, ist aber mit konventionellen bipolaren Sonden kaum durchführbar.

### LITERATUR

- 1 Abraham WT et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-8.

Quelle: Pressegespräch „Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei Herzinsuffizienz – Die moderne Welt der CRT hat vier Pole statt zwei!“ im Rahmen der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 13. April 2012 in Mannheim. Veranstalter: St. Jude Medical.

## MEDNEWS

### Herztagebuch der Deutschen Herzstiftung Mehr Sicherheit für Patienten mit Herzschwäche

Anlässlich des Europäischen Tages der Herzschwäche am 12. Mai (European Heart Failure Awareness Day) bietet die Deutsche Herzstiftung ein Herztagebuch speziell für Patienten mit Herzinsuffizienz an. Herzschwäche ist eine ernste Krankheit, die im fortgeschrittenen Stadium zu schweren Beschwerden bei den Betroffenen führt, ihren Alltag stark beeinträchtigt und das Leben der Patienten bedroht. Allein 2009 wurden in Deutschland über 363.000 Patienten mit einer Herzschwäche in ein Krankenhaus eingeliefert; rund 49.000 starben an einer Herzinsuffizienz. Mangelnde Aufmerksamkeit für die Symptome der chronischen Herzschwäche ist einer der Gründe für die hohe Sterblichkeit an dieser Erkrankung. Viele Patienten neigen dazu, krankheitstypische Anzeichen wie Atemnot, Leistungsschwäche und Knöchelödeme (Wassereinlagerungen) nicht wahrzunehmen oder auf das Alter zu schieben.

„Engagierte Mitarbeit des Patienten ist bei der chronischen Herzschwä-

che besonders wichtig. Betroffene sollten deshalb ihre Beschwerden laufend beobachten und ihr Körpergewicht täglich kontrollieren“, rät der Herzspezialist Prof. Dr. med. Andreas M. Zeiher, Direktor der Medizinischen Klinik III – Kardiologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main und Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Herzstiftung. In das handliche Herztagebuch können Patienten täglich Werte zu Körpergewicht, Blutdruck und Puls eintragen sowie den Verlauf ihrer Beschwerden dokumentieren. Diese Informationen besprechen sie dann zeitnah mit dem Arzt. Auf diese Weise lassen sich eventuelle Wassereinlagerungen frühzeitig erkennen, die auf eine Verschlechterung der Herzschwäche hindeuten können und ein rechtzeitiges Gegensteuern erfordern.

„Das Herztagebuch kann den Patienten helfen, einem lebensbedrohlichen Verlauf der Krankheit vorzubeugen, indem es dem Patienten die Selbstkontrolle erleichtert

und dem Arzt eine exakte regelmäßige Beobachtung des Krankheitszustands ermöglicht und somit eine gezielte Behandlung seines Patienten“, betont Prof. Zeiher. Wenn Arzt und Patient gemeinsam den Verlauf der Herzschwäche verfolgen, lassen sich Krankenhausaufenthalte oft vermeiden.

Das Herztagebuch ist gegen Einsendung des Rückportos (1,45 EUR in Briefmarken) erhältlich bei: Deutsche Herzstiftung e. V., Vogtstraße 50, 60322 Frankfurt a. M.

Quelle: Deutsche Herzstiftung e.V.

## ANKÜNDIGUNG

6. bis 8. Dezember 2012

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

TAGUNGORT  
Berlin

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

[www.hypertonie-2012.de](http://www.hypertonie-2012.de)



# Möglichkeiten und Grenzen Senkung des Cholesterins mit alternativen Methoden

Stefan Lorkowski, Jena



Prof. Dr. Stefan Lorkowski

**Die Reduktion des LDL-Cholesterins ist einer der Zielparameter zur Prävention und Therapie der Atherosklerose und ihrer Komplikationen. Zwar ist die Behandlung mit etablierten Medikamenten (Statinen) bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren essenziell, jedoch ist eine Unterstützung durch begleitende Veränderungen im Lebensstil sinnvoll.**

Eine Lebensstilintervention kann eine medikamentöse Therapie nicht ersetzen, aber sie kann den Erfolg einer Behandlung verbessern und in der Prävention wertvolle Beiträge leisten.

## Lebensstil als Interventionsansatz

Umstellungen im Lebensstil haben vor allem für die Primärprävention atherosklerotischer Komplikationen eine große Bedeutung. Neben Rauchentwöhnung, vermehrter physischer Aktivität, Gewichtsreduktion und Vermeidung von Stress sind vor allem Änderungen in der Zusammenstellung der Ernährung von besonderem Interesse, da diese effektiv Beiträge zu einer Verbesserung eines entgleisten Lipidstoffwechsel leisten und ohne großen Aufwand umgesetzt werden können.

## Wirksamkeit einer Ernährungsintervention

In welcher Größenordnung eine nachhaltige Umstellung der Ernährung einen Beitrag zur Senkung des Risikofaktors LDL-Cholesterin leisten kann, ist in Tabelle 1 dargestellt. Durch den Verzehr der dort aufgeführten Nahrungsmittel kann eine durch zahlreiche Studien belegte, signifikante Senkung des

LDL-Cholesterins erreicht werden. Diese fallen in der Regel zwar geringer aus als im Fall einer Behandlung mit Statinen, dennoch kann sich der durch eine dauerhafte Umstellung der Ernährung erzielte Effekt nachhaltig auf die kardiovaskuläre Gesundheit auswirken.

Auffällig ist, dass die durch Ernährungsinterventionen ermöglichte Reduktion des LDL-Cholesterins einer relativ großen Variabilität unterliegt. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und unter anderem in einer fehlenden Standardisierbarkeit von Lebensmitteln zu suchen. Zum einen unterliegen natürliche Nahrungsmittel saisonalen und regionalen Einflüssen, so dass der Gehalt an wertgebenden Inhaltsstoffen einer steten Variation unterliegt. So senkt beispielsweise Sojaprotein mit hohen Gehalten an Isoflavonen den LDL-Cholesterin-Spiegel effizienter als Isoflavon-armes Sojaprotein. Auch lebensmitteltechnologische Verarbeitungen und Zubereitungen wirken sich auf Nahrungsinhaltsstoffe aus und können deren Wirksamkeit beeinflussen. Zu guter Letzt spielt auch die individuelle Art der Ernährung des Einzelnen vor einer Ernährungsumstellung eine Rolle. Je „gesünder“ oder „ausgewogener“

die Ernährung unter dem Gesichtspunkt der Atheroprotektion vor der Intervention ist, desto geringer ist der erreichbare Effekt.

## Wirkmechanismen von Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel bzw. Nahrungsinhaltsstoffe wirken im Gegensatz zu Medikamenten meist mit geringerer Spezifität; im Laufe der Evolution haben sich mehr oder minder „natürliche“, meist recht komplexe Mechanismen entwickelt. Zu den durch Nahrungsinhaltsstoffe beeinflussten, für eine Reduktion des LDL-Cholesterins relevanten Prozessen gehören die

- Beeinflussung der hepatischen Lipidsynthese,
- Reduktion der intestinalen Cholesterinresorption und
- Erhöhung der Ausscheidung von Gallensäuren.

Für die meisten Nahrungsinhaltsstoffe sind die Wirkmechanismen allerdings noch nicht im Detail verstanden.



Abb. 1: Natürlicherweise findet man Phytosterole in Gemüse, Früchten, Nüssen, Samen, Hülsenfrüchten, Pflanzenölen und anderen pflanzlichen Quellen. Besonders reich sind sie in Sonnenblumensamen, Weizenkeimen, Sesam und Sojabohnen sowie Kürbiskernen enthalten. Native pflanzliche Öle, Fette und Samen weisen einen höheren Gehalt als raffinierte auf. Als Wirkungsmechanismus wird eine kompetitive Hemmung der Cholesterinaufnahme im Darm angenommen.

Tab. 1: Wirksamkeit von Lebensstilinterventionen auf LDL-Cholesterin als Zielgröße.

Interventionsansatz	LDL-Reduktion (ca.)
Statin <sup>1</sup>	19–55 %
Zufuhr pflanzlicher Stanole/Sterole (2 g/d)	6–15 %
Reduktion gesättigter Fettsäuren (<7 %)	8–10 %
Vermehrter Nusskonsum	2–19 %
Vermehrte Ballaststoffzufuhr (>15 g/d)	3–5 %
Vermehrte Zufuhr von Sojaprotein	3–5 %
Reduktion von Nahrungscholesterin (<200 mg)	2–4 %
Vermehrte Freizeitaktivität	5 %

<sup>1</sup> in Abhängigkeit von Art und Dosis.

### Nahrungsinhaltsstoffe und Lebensmittel mit nachgewiesener Wirkung

Für die in Tabelle 1 aufgeführten Nahrungsmittel haben valide Studien ausreichend Evidenz für eine LDL-Cholesterin-senkende Wirkung ergeben. Unklar ist jedoch, inwiefern durch einzelne Nahrungsmittel oder Nahrungsinhaltsstoffe hervorgerufene Effekte dieser Art sich gegenseitig beeinflussen. Es ist aufgrund der Wirkmechanismen davon auszugehen, dass sich die durch Nahrungsmittel oder Nahrungsinhaltsstoffe hervorgerufenen Wirkungen auf den Lipidplasmaspiegel nur bedingt verstärken können; evident ist dies jedoch nicht.

### Nahrungsinhaltsstoffe und Lebensmittel mit zweifelhafter oder fehlender Wirkung

In Box 1 sind exemplarisch einige Inhaltsstoffe und Produkte angeführt, deren Wir-

kung auf Lipidplasmaspiegel aufgrund der aktuellen Datenlage entweder angezweifelt oder denen eine unzureichende oder fehlende Wirkung unterstellt werden muss. Dennoch werden diese Substanzen oder Nahrungsmittel als gesundheitsförderliche und wirksame Lipidsenker im Internet angeboten und beworben.

### Fazit

Eine Umstellung der Ernährung ist eine einfache Möglichkeit, etablierte Risikofaktoren wie Triglyceride, LDL- und HDL-Cholesterin positiv zu beeinflussen. Ernährungseingriffe sind demnach nicht nur in der Primärprävention von Bedeutung, sondern sie sind auch ergänzend zu medikamentösen Therapien notwendig, können diese aber nicht ersetzen.

Unklar ist in welchem Ausmaß Lebensmittel und Nahrungsinhaltsstoffe die kardiovasku-

läre Mortalität tatsächlich beeinflussen. Ergebnisse aus epidemiologischen Studien zeigen jedoch einen klaren Zusammenhang zwischen Ernährung und Auftreten metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine Umstellung der Ernährung sollte vor allem zu einem bewussten Umgang mit dem Aspekt Essen führen und nicht als therapeutische Maßnahme eingesetzt werden, um bestimmte Zielwerte der Blutlipide zu erreichen. Dies schafft aufgrund der meist nur kleinen Änderungen unnötigen Frust bei Betroffenen. Darüber hinaus sollte der Verzehr kalorienreicher Lebensmittel wie Nüssen und Schokolade nicht zu einer erhöhten Gesamtkalorienaufnahme führen. Eine Änderung der Ernährung sollte bei Bedarf eine Gewichtsreduktion berücksichtigen und mit einem Mehr an körperlicher Aktivität einhergehen.

### LITERATUR

(Literatur ist beim Verfasser erhältlich)

- 1 Berg A, Kantner H, König D. Bessere Cholesterinwerte auch ohne (!) Medikamente. Wiesbaden: Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und Ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V., 2011.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Stefan Lorkowski  
Institut für Ernährungswissenschaften  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Dornburger Straße 25  
07743 Jena  
stefan.lorkowski@uni-jena.de

#### Inhaltsstoffe und Produkte mit zweifelhafter Wirkung

- Policosanol
- Rot fermentierter Reis (Ang-kak, Xuezhikang)
- Pflanzensorten (Avocado, Knoblauch, Artischocke, Grapefruit, Mispeln)

#### Inhaltsstoffe und Produkte mit unzureichender oder fehlender Wirkung

- Pflanzensorten (Chicorée, Lakritze, Maitake-Pilz)
- „Fett-Burner“ (Carnitin, Pu-Erh-Tee, Apfelessig, Kombucha, Blütenpollen)
- Fettbinder (Chitosan, Spirulina)
- *middle chain triglycerides* (MCT)
- konjugierte Linolsäuren (CLA)

## ANKÜNDIGUNG

11. bis 13. Oktober 2012 in Hamburg

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

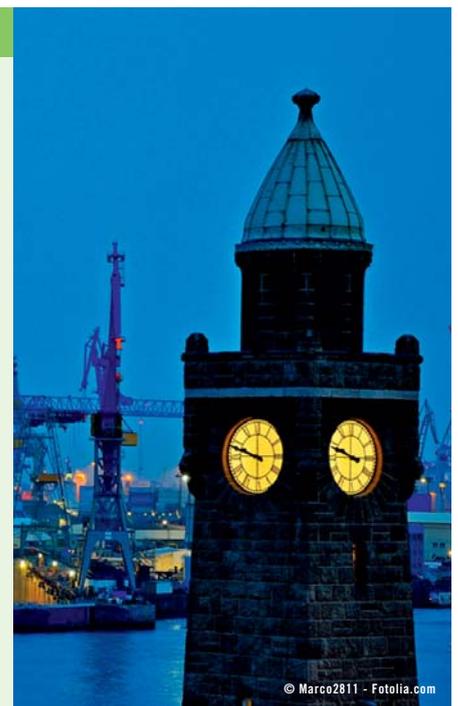
#### TAGUNGSPRÄSIDENTEN

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

#### VERANSTALTER

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

<http://ht2012.dgk.org>



© Marco2811 - Fotolia.com

# Einfluss eines täglichen Schulsportunterrichts auf das kardiovaskuläre Risiko im Kindes- und Jugendalter

Ulrike Maria Müller et al., Leipzig



Dr. Ulrike Maria Müller

**Kinder und Jugendliche sind heutzutage weniger körperlich aktiv als ihre Altersgenossen eine Generation zuvor. Selbst bei gleicher Energiezufuhr wie damals würde ein Kalorienüberschuss mit konsekutiver Gewichtszunahme resultieren. Jedoch wurde in einigen Erhebungen zudem auf eine erhöhte Energieaufnahme in den letzten Jahren hingewiesen. Das ungünstige Verhältnis von Bewegungsabnahme und Energiezufuhr bewirkt eine steigende Prävalenz von kindlichem und jugendlichem Übergewicht bis hin zur Adipositas. Erste Veränderungen der Atherosklerose sind unter Umständen bereits im frühen Jugendalter nachweisbar.**

In Hinblick auf die Zukunft ist der Anstieg des Anteils übergewichtiger und adipöser Kinder insofern problematisch, weil „dicke“ Kinder meist auch „dicke“ Erwachsene werden und weil damit die mit Adipositas assoziierten Begleiterkrankungen wie metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie ebenfalls zunehmen dürften. In vorangegangenen Auswertungen konnten wir kurz- und mittelfristige positive Effekte eines täglichen Schulsportunterrichts auf das kardiovaskuläre Risikoprofil von Gymnasialschülern der Sekundarstufe 1 nachweisen. In dieser Auswertung untersuchen wir nun erstmals die Langzeit-Effekte des täglichen Schulsportunterrichts.

### Methodik

Die Daten wurden im Rahmen des „Leipziger Gesundheitsprojektes Schule“ erhoben. An verschiedenen Schulen in Leipzig und Umgebung wurden Parallelklassen der Klassenstufe 6 randomisiert in eine Schulklasse mit Intervention (Interventionsgruppe, IG) und eine Kontrollgruppe (KG). Die IG absolvierten von der 6. bis zur 10. Klasse täglich eine Stunde Schulsportunterricht mit einem Ausdaueranteil von mindestens 15 Minuten, während die KG die regulären zwei Schulsportstunden wöchentlich hatten. Als dritte Studiengruppe wurden Schüler eines Sportgymnasiums (SG) beobachtet, die im Rahmen des spezifischen Schulprofils als Leistungssportler aktiv waren.

Vor der Randomisation und am Ende jedes Schuljahres wurden anthropometrische Daten sowie Kreislaufparameter erfasst und eine Laufband-Spiroergometrie durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt war die körperliche Fitness der Kinder, gemessen als maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{peak}$ )

bei der Laufband-Spiroergometrie. Sekundäre Endpunkte waren body mass index (BMI), BMI-Perzentilen und BMI-Standard deviation score (BMI-SDS), die fettfreie Masse (FFM, ermittelt mit Bioimpedanzmessung) und die motorischen Fähigkeiten (MQ, gemessen im Koordinationstest für Kinder).

### Ergebnisse

Sieben Klassen (3 IG mit 49 Schülern, 3 KG mit 44 Schülern, 1 SG mit 5 Schülern mit Untersuchungen zu allen Messzeitpunkten) nahmen fünf Jahre lang am Studienprogramm teil. Zu Beginn bestand bei allen Parametern kein Unterschied zwischen IG und KG. Das Alter der Probanden lag zu Studienbeginn bei  $10,7 \pm 0,4$  Jahren und am Interventionsende bei  $15,5 \pm 0,4$  Jahren.



© Jose Manuel Gelpi - Fotolia.com

Bei der Laufbandergometrie wurden die Schüler bis zur subjektiven Erschöpfung belastet. Bei Beendigung waren der respiratorische Quotient (RQ) und die maximale Herzfrequenz von IG und KG vergleichbar. Hinsichtlich des primären Endpunktes zeigte sich in den jährlichen Follow-Ups eine signifikant höhere  $VO_2\text{peak}$  bei den Schülern der IG. Nach fünf Interventionsjahren betrug die mittlere Differenz zwischen IG und KG  $5,0 \pm 2,0$  ml/kg\*min. Die Laufdauer war in der IG fast eine Minute länger als in der KG.

Nach fünf Jahren waren der BMI, die BMI-Perzentilen und der BMI-SDS der Schüler der IG geringer als in der KG. Die IG wies weniger übergewichtige oder adipöse Schüler auf: In der IG waren 9 Prozent der Schüler oberhalb der 85. Perzentile des alters- und geschlechtsadaptierten BMI, während in der KG 16 Prozent die 85. BMI-Perzentile überschritten. Die FFM zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen IG und KG.

Die motorischen Fähigkeiten waren nach den ersten beiden Studienjahren in der IG signifikant besser als in der KG. Im 3. Interventionsjahr holten die Schüler der KG-Gruppe auf und in den Folgejahren war kein Unterschied im MQ mehr nachweisbar. Wie zu erwarten, wiesen die Schüler des Sportgymnasiums zu allen Messzeitpunkten die höchsten Werte für Fitness, FFM und MQ auf.

### Schlussfolgerungen

Täglicher Schulsportunterricht in der Sekundarstufe 1 führt zu gesteigerter Fitness und geringerem BMI. Die vergleichsweise einfache Intervention kann somit bei der Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter helfen. Daher empfehlen wir eine tägliche Schulsportstunde für alle Kinder und Jugendlichen zur möglichen Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Quelle: DGK

## Wegweisendes White Paper der European Society of Cardiology.

# In der gegenwärtigen Lage ist die Unterstützung der Industrie für CME weiterhin unverzichtbar

**In einem White Paper, das im European Heart Journal veröffentlicht wurde, erläutert die European Society of Cardiology (ESC) ihre Sichtweise der Beziehungen zwischen der Gesundheitsbranche und Berufsverbänden der Mediziner im Hinblick auf die Finanzierung und Bereitstellung kontinuierlicher Fortbildungsmaßnahmen (Continuing Medical Education, CME).**

Ärzte leisten einen unverzichtbaren Beitrag zur Senkung der Auswirkungen kardiovaskulärer Erkrankungen in Europa. Für sie ist die Teilnahme an CME eine berufliche und ethische Verpflichtung und Voraussetzung für die Patientenversorgung auf höchstem Niveau. Andernfalls besteht die Gefahr, dass das medizinische Fachwissen in nur fünf Jahren veraltet.

Das White Paper kommt zu dem Schluss, dass die dauerhafte Unterstützung und Finanzierung von CME durch die Branche weiterhin unverzichtbar bleibt. Die kontinuierliche Zusammenarbeit zwischen wissenschaftlichen und privatwirtschaftlichen Partnern ist demnach völlig angemessen, sofern sie immer von festen Grundsätzen bestimmt und ein ausgewogener Ansatz verfolgt wird. Jegliche Zusammenarbeit unterliegt außerdem strengen Verhaltenskodizes – so zum Beispiel denen, die bereits in der ESC gelten –, damit die Transparenz gewahrt bleibt und die Gefahr der Voreingenommenheit minimiert wird.

Im White Paper spricht sich die ESC dafür aus, das Sponsoring des CME durch ein einziges Unternehmen durch Bereitstellung frei verfügbarer Fortbildungsbeihilfen zu vermeiden. Dies könnte die Lösung sein, die im Rahmen des bestehenden Modells die größte Transparenz bietet. Nach Ansicht der ESC bedarf dieser Bereich weiterer Untersuchungen und Diskussion.

Mit Blick auf die Bereitstellung von Fortbildungsprogrammen äußert die ESC die Vermutung, dass zur Maximierung der Wirksamkeit von CME ein Kulturwandel vonnöten sein könnte. Die ESC empfiehlt ein Abrücken von herkömmlichen Lernformen wie Vorlesungen. Stattdessen sollte größeres Gewicht auf praxisorientierte Übungen in kleinen Gruppen auf der Grundlage klinischer Fälle gelegt werden.

Außerdem kommt das White Paper zu dem Schluss, dass die ESC als unabhängiger Berufsverband, der mehr als 71.000 Experten aus allen Bereichen der kardiovaskulären Medizin vertritt, dafür prädestiniert ist, bei

der Entwicklung von CME eine Führungsrolle zu übernehmen. Die ESC entwickelte bereits eine Vielfalt von Schulungsressourcen und Programmen, die von Organisationen wie dem European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) unabhängig zertifiziert wurden.

Die ESC ist Herausgeber von sieben Zeitschriften zur Allgemeinmedizin und zur Kardiologie, aus denen jährlich rund 4,5 Millionen Beiträge online heruntergeladen werden. Sie entwickelte wegweisende Online-Lernprogramme, die künftig im Rahmen von CME eine immer wichtigere Rolle spielen werden, da sie Ärzten die Möglichkeit geben zu lernen, ohne weite Entfernungen zurücklegen zu müssen.

Das Dokument mit dem Titel „Beziehungen zwischen Berufsverbänden der Mediziner und der Gesundheitsbranche im Hinblick auf medizinische Kommunikation und Fortbildung: Eine Grundsatzerklärung der European Society of Cardiology“ soll bei Ärzten, der Industrie, politischen Entscheidungsträgern und Nichtregierungsorganisationen dringend erforderliche Klarheit darüberschaffen, wie die fortlaufende Bereitstellung von CME auf angemessenste Weise zu erreichen ist und wie gleichzeitig Transparenz und das Vertrauen der Öffentlichkeit gewahrt werden können.

Hinsichtlich der Bedeutung des White Paper betonte ESC-Präsident Professor Michel Komajda: „Die Umsetzung medizinischer Fortschritte ist nur möglich, wenn diese wirkungsvoll vermittelt werden. Für jeden Kardiologen gilt die berufliche und ethische Verpflichtung, stets auf dem neuesten Stand zu bleiben, um Patienten nach den neuesten Erkenntnissen bestmöglich behandeln zu können. Würde die Gesundheitsbranche die Bereitstellung laufender medizinischer Fortbildung nicht unterstützen, läge die Verantwortung hierfür unweigerlich bei der öffentlichen Hand. Angesichts der in ganz Europa angespannten wirtschaftlichen Situation wäre dies nicht realisierbar.“

Prof. Komajda ergänzt: „Eine solche Beteiligung ist daher notwendig und völlig angemessen. Sie muss jedoch von festen Grundsätzen bestimmt sein und unterliegt strengen Verhaltenskodizes, damit vollständige Transparenz gewährleistet wird. Als verantwortungsvolle und unabhängige Organisation, die sich auf das gesammelte Wissen ihrer Mitglieder aus allen Bereichen der Kardiologie stützt, um sorgfältig durchdachte und ausgewogene Entscheidungen treffen zu können, ist die ESC dafür prädestiniert, bei der Entwicklung und Bereitstellung von CME in diesem komplexen und sich schnell verändernden Fachgebiet eine Führungsrolle zu übernehmen. Wir hoffen, dass das White Paper und die Best-Practice-Richtlinien in diesem Prozess einen entscheidenden Beitrag leisten.“

Quelle: ESC

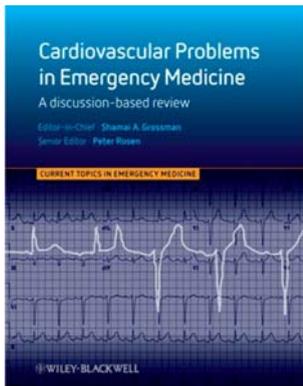


Shamai Grossman, Peter Rosen

## 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.

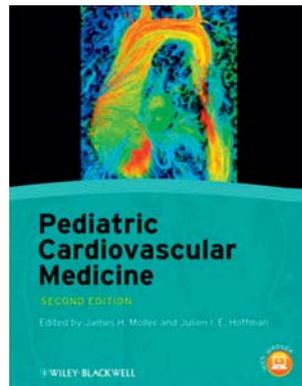


James H. Moller, Julian I. E. Hoffman

## 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.



### Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL  
 Blackwell Verlag GmbH  
 Rotherstraße 21  
 10245 Berlin  
 Telefon 030 / 47 03 14-32  
 Telefax 030 / 47 03 14-44  
 medreview@wiley.com  
 www.blackwell.de

### Chefredaktion:

Alexandra Pearl

### Redaktion und Berichte:

Rüdiger Zart

### Anzeigenleitung:

WILEY-BLACKWELL  
 Blackwell Verlag GmbH  
 Rita Mattutat  
 Tel.: 030 / 47 03 14-30  
 Fax: 030 / 47 03 14-44  
 rita.mattutat@wiley.com

### Media Beratung:

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

### Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

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

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

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 2011/2012

Nr. 7, 13. Jahrgang, Mai 2012  
 ISSN 1615-777X (Printversion)  
 ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.  
 Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



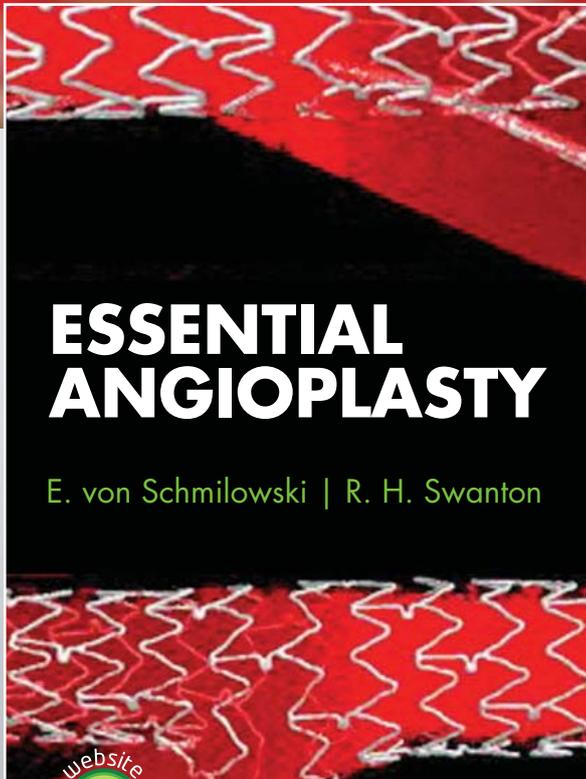
IW – Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.

www.medreviews.de

**WILEY-BLACKWELL**



# Tipps und Tricks in der Angioplastie



**EWA VON SCHMILOWSKI,**  
SpR Cardiologist The Heart Hospital

**HOWARD SWANTON,**  
Consultant Cardiologist The Heart Hospital

## Essential Angioplasty

2012. 392 Seiten. Gebunden.

ISBN: 978-0-470-65726-3

€ 122,-

A vast choice of techniques and technology confronts today's interventional cardiologists, and those who are new to angioplasty need clear and practical guidance in order to develop good habits, avoid common pitfalls and complications, and become efficient and confident practitioners.

This new book supplies a solid grounding in the basics of percutaneous techniques by providing selective, practical knowledge and a full range of useful tools and tips.

Throughout, the authors follow the motto „keep it simple“ and focus only on the information that will help the reader learn and master the relevant technique. The book is designed for ease of use in the cath lab or other situations where the reader needs to access information quickly.

Wiley-VCH  
Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
Fax: +49 (0)6201 606 184  
e-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de) • [www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)

Register now for the free WILEY-VCH Newsletter!  
[www.wiley-vch.de/home/pas](http://www.wiley-vch.de/home/pas)

 **WILEY-VCH**

