

# MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 8-2011

27. bis 30. April 2011 in Mannheim

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

TAVI – 3-Jahres-Daten

Risikofaktor Albuminurie

Herzinsuffizienz und Epigenetik



**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

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,  
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

**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 12/2011

Nr. 8, 12. Jahrgang, Juli 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. MwSt.

Abonnement: € 140,- zzgl. MwSt.



IWW – Informationsgemeinschaft  
zur Feststellung der Verbreitung  
von Werbeträgern e.V.  
1/2011

www.medreviews.de

**WILEY-BLACKWELL**

**INHALT**

**Beeindruckende Leistungsschau der modernen Herz-Medizin in Mannheim** ..... 2

**Albuminurie – Risikofaktor oder Indikator der Gefäßschädigung**

Hermann Haller ..... 4

**Herzinsuffizienz und Epigenetik**

Silke R. Sperling ..... 5

Ergebnisse des REACH-Registers:

**Ist der Diabetes mellitus ein KHK-Äquivalent?**

Uwe Zeymer ..... 8

Hämodynamische Ergebnisse nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation

**TAVI – 3-Jahresdaten von 338 Patienten nach CoreValve-Implantation**

Anke Opitz et al. .... 10

Nach 4D und Aurora sinnlos?

**Therapie der KHK mit Statinen beim Niereninsuffizienten**

Karl Winkler ..... 14

No Time to Relax

**Das alternde Herz**

Carsten Tschöpe ..... 16

MitraClip

**Katheter-gestützte Mitralklappenrekonstruktion am schlagenden Herzen**

Wolfgang Schillinger ..... 20

**SONDERBERICHTE**

Meilensteine in der Medizintechnologie

**Innovationen für die Interventionelle Kardiologie und Elektrophysiologie** ..... 9

Reif für die Klinik

**Diagnostischer Zugewinn durch I-123-MIBG-Szintigraphie bei Herzinsuffizienz** 12

Unverzichtbarer Kostenvorteil für Kliniken

**15 Jahre Spezialaufbereitung** ..... 15

**Effektiver Schutz für kardiovaskuläre Risikopatienten**

**durch exklusive Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin** ..... 18

Biomarker in kardiologischen Settings

**Copeptin: Die Kinetik macht den Unterschied** ..... 22

Titelbild: © 4designersart - Fotolia.com



# Beeindruckende Leistungsschau der modernen Herz-Medizin in Mannheim

**Die 77. Jahrestagung, die vom 27. bis 30. April in Mannheim stattfand, war ein großer Erfolg für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und den Kongress-Präsidenten Professor Dr. Gerd Hasenfuß, Göttingen. Mit 8100 aktiven Besuchern stellte die 77. DGK-Jahrestagung in Mannheim einen neuen Besucherrekord auf.**

Die Jahrestagung stand in diesem Jahr unter dem Motto „Herzinsuffizienz und Regeneration“ und bot mit 1850 Vorträgen und 1800 Präsentationen eine umfassende Übersicht aller Gebiete der kardiovaskulären Medizin von der Grundlagenforschung bis hin zu aktuellen klinischen Studien.

## Herzinsuffizienz und Regeneration

In den Hauptsitzungen wurde das Hauptthema von ausgewiesenen, international anerkannten Referenten kliniknah abgehandelt. 54 Hauptvorträge befassten sich in Mannheim mit dem Thema Herzinsuffizienz: von Fragestellungen der Genetik über moderne Medikamente und Schrittmacher/Defibrillatoren, den Stellenwert körperlichen Trainings bis hin zur Möglichkeit, ein Kunstherz zu implantieren. „Das zeigt die rasanten Entwicklungen der therapeutischen Möglichkeiten, von denen Herzinsuffizienzpatienten schon jetzt profitieren. Die Herzinsuffizienz ist unverändert eine der ganz großen diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen der modernen Medizin“, betonte Professor Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar. Die Zahl der Herzschrwäche-Patienten ist im Zunehmen, mit mehr als 28 Millionen Betroffenen in Europa ist sie eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. 50 Prozent der Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz sterben innerhalb von vier Jahren, über 50 Prozent der Patienten mit „schwerer“ Herzinsuffizienz sterben innerhalb eines Jahres.

## Beeindruckende Entwicklung

Die Zahl der Herzinfarkt-Toten ist seit dem Jahr 2000 in Deutschland insgesamt um 10.500 Todesfälle oder 15,4 Prozent gesunken. Die Sterbeziffer bei Männern und Frauen hat in allen Altersgruppen abgenommen, am stärksten in der Gruppe der 70- bis 80-Jährigen. Professor Böhm: „Dieses sehr positive Ergebnis ist auch auf die Zunahme der Katheter-Einrichtungen zurückzuführen. Diese verbessern vorwiegend die mangelnden Kapazitäten in den neuen Bundesländern. Entsprechend der dokumentierten Zahlen wird die Auslastung der Katheter-

Plätze zunehmend auch durch elektro-physiologische Ablations-Leistungen erfüllt, von denen Patienten mit Vorhofflimmern profitieren.“

## Nachwuchsförderprogramm: klinische Forschung

Einen besonders hohen Stellenwert für die DGK hat die Fort- und Weiterbildung ihrer Mitglieder, und hier besonders die Förderung des kardiologischen Nachwuchses. Dazu gehören Stipendien, Gratis-Kongress-einladungen, Einzelstipendien und weitere Förderpreise für besondere wissenschaftliche Leistungen. Mit der Jahrestagung 2011 wurde das Programm „Grundlagen der Herz-Kreislauf-Forschung“ zur Förderung

des wissenschaftlichen Nachwuchses gestartet.

„Die klinische Forschung ist die Grundvoraussetzung für Innovationen in der Medizin. Sie ist entscheidend für die Fortschritte in der Diagnostik und der Behandlung unserer Patienten“, begründet Professor Hasenfuß eine Initiative der DGK, die es sich zur Aufgabe macht, ein strukturiertes wissenschaftliches Fortbildungsprogramm für Mediziner in der kardiovaskulären Forschung zu etablieren.

„Ein Aspekt, der die qualifizierte wissenschaftliche Tätigkeit von Ärztinnen und Ärzten in der Weiterbildung erschwert, ist das Fehlen einer systematischen wissenschaftlichen Ausbildung. Während diese für Naturwissenschaftler durch die Einführung von Graduiertenkollegs und Graduiertenschulen in den vergangenen zehn Jahre geschaffen wurde, fehlen bisher strukturierte wissenschaftliche Fortbildungskonzepte für Mediziner weitestgehend, so dass die wissenschaftliche Tätigkeit häufig auf das Thema der eigenen Promotion oder Habilitation fokussiert bleibt.“, so Professor Hasenfuß. Die DGK hat dieses Defizit erkannt. Über einen Dreijahreszeitraum werden zwölf Workshops organisiert, in denen insgesamt 60 wesentliche Aspekte der modernen kardiovaskulären Forschung abgehandelt werden. Die Workshops werden von der DGK organisiert und finanziert. „Die DGK nimmt mit diesem Programm eine Vorreiterrolle unter den Fachgesellschaften ein“, betonte Professor Hasenfuß.

Die einzelnen Workshops widmen sich den folgenden Themen: Bildgebung des Myokards und Myokardfunktion, vaskuläre Biologie, Stammzellbiologie, Herzinsuffizienz, Drug Development, grundlegende Mechanismen der Zellbiologie, Methoden in der kardiovaskulären Grundlagenforschung, Formalia und Soft Skills, Tiermodelle, Calcium und Arrhythmie, Ischämie/Reperfusion und kardiovaskuläre Entwicklungsbiologie. Die Workshops werden von der DGK organisiert und finanziert. Die Teilnehmer erhalten am Ende des Dreijahreszyklus ein Zertifikat. Die Fortbildungsreihe „Grundlagen der Herz-Kreislaufforschung“ ist als Ergänzung zu einer strukturierten Forschungsfreistellung in den Forschungslaboren der klinischen Abteilung oder in theoretischen Instituten zu verstehen.



Prof. Dr. Gerd Hasenfuß, Göttingen, eröffnet die 77. Jahrestagung.





Prof. Dr. Hermann Haller

# Albuminurie – Risikofaktor oder Indikator der Gefäßschädigung

Hermann Haller, Hannover

**Die Prognose von Patienten mit Diabetes mellitus hängt wesentlich von dem Auftreten makro- und mikrovaskulärer Komplikationen ab. Zu den wichtigsten mikrovaskulären Komplikationen gehört die diabetische Nephropathie, welches die häufigste Ursache eine Dialysepflichtigkeit in der westlichen Welt ist und bis zu 40 Prozent der Patienten an Dialyse betrifft. Da sich laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus in den nächsten 25 Jahren weltweit auf etwa 360 Millionen Menschen verdoppeln wird, wird die diabetische Nephropathie auch in Zukunft ein wichtiges medizinisches Problem bleiben.**

Die Prävalenz des manifesten Diabetes mellitus in Deutschland beträgt nach aktuellen Erhebungen etwa 7 Prozent, dies entspricht rund 6 Millionen Diabetikern. Der Nachweis einer Mikroalbuminurie ist in der Regel der erste Hinweis auf eine beginnende diabetische Nierenschädigung. Gesunde Menschen scheiden in der Regel kein oder nur geringste Mengen an Albumin mit dem Urin aus. Mitte der 70er Jahre ist von Mogensen und Viberti erstmals gezeigt worden, dass Patienten mit Diabetes mellitus vermehrt Albumin im Urin ausscheiden und dass bereits der Verlust kleiner Mengen von Albumin einen Hinweis auf eine beginnende diabetische Nephropathie gibt.

## Marker und Prediktor

Eine Albuminurie ist nicht nur ein Marker für einen beginnenden Nierenschaden sondern auch ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer späteren Niereninsuffizienz. Innerhalb des letzten Jahres sind zwei große Studien publiziert worden, die dies eindrucksvoll belegen. So entwickeln Patienten mit Mikroalbuminurie 5-mal häufiger und Patienten mit Makroalbuminurie 10–30-mal häufiger eine terminale Niereninsuffizienz. Darüber hinaus konnten die genannten Untersuchungen belegen, dass die Mikroalbuminurie auch ein sehr guter und unabhängiger prädiktiver Faktor für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikation ist und mit der kardiovaskulären Mortalität korreliert. In Langzeitstudien mit mehr als zehnjährigem Follow-up konnte gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie im Vergleich zu Diabetikern ohne Mikroalbuminurie etwa zweifach erhöht ist.

Selbst eine Albuminurie im oberen „Normbereich“ geht mit einem erhöhten renalen und kardiovaskulären Risiko einher, wie von verschiedenen Autoren gezeigt werden konnte.

In der LIFE-Studie, einer Untersuchung an 9193 Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie, wurde die Albuminurie zu Beginn der Studie hinsichtlich des Auftretens der primären Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt, Apoplex und Gesamtmortalität analysiert. Für jeden 10fachen Anstieg der Albuminurie konnte eine mehr als 50%ige Zunahme der Gesamtmortalität und der anderen Endpunkte nachgewiesen werden. Diese Schwelle war bereits bei einem Albumin/Kreatinin-Quotienten von 1,28 mg/mmol – also somit unterhalb der klassischen Definition der Mikroalbuminurie – erreicht. Dieser Zusammenhang gilt unabhängig von den „klassischen“ kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder Rauchen.

Auch in der Normalbevölkerung besteht ein relevanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Mikroalbuminurie und der Mortalität. Eine niederländische Kohortenstudie (PREVEND-Studie) mit über 40.000 Teilnehmern diagnostizierte bei 7,2 Prozent eine Mikroalbuminurie. 75 Prozent der Patienten mit Mikroalbuminurie waren weder an Diabetes mellitus noch an einer Hypertonie erkrankt. Bei einer Verdoppelung der Mikroalbuminurie erhöhte sich das relative Risiko auf 1,29 für die kardiovaskulär bedingte Mortalität und auf 1,12 für ein nicht kardiovaskulär bedingtes Versterben. Selbst bei einer Albuminurie unterhalb des definierten Schwellenwerts von 30 mg/Tag

war das kardiovaskuläre Risiko bereits erhöht.

## Systemische endotheliale Dysfunktion

Warum die Albuminurie ein unabhängiger Risikofaktor ist, lässt sich zurzeit nicht sicher beantworten. Eine der wichtigsten Hypothesen hat jedoch das Auftreten der Mikroalbuminurie mit einer endothelialen Schädigung in der Mikrozirkulation verknüpft. Klinische Studien konnten einen Zusammenhang mit einer systemischen endothelialen Dysfunktion nachweisen. Es scheint so zu sein, dass – neben der verminderten Freisetzung von NO – eine Zunahme der endothelialen Permeabilität mit Übertritt von Albumin und anderen Proteinen aus der Zirkulation in das Gewebe existiert. Die Mikroalbuminurie wäre dann ein erster Hinweis auf eine Mikrozirkulationsstörung in der Niere und in anderen Organen.

## Präventive Therapie

Eine wichtige Frage ist, ob eine therapeutische Verminderung einer Albuminurie auch zu einer Verbesserung der Prognose führt. Zu dieser Fragestellung gibt es bisher keine prospektiven Studien. Jedoch sind in den letzten Jahren mehrere Publikationen erschienen, in denen retrospektiv die Daten großer multizentrischer Studien ausgewertet wurden und der Effekt auf die Albuminurie mit dem kardiovaskulären und renalen Risiko korreliert wurde. Diese Studien werden hier kurz vorgestellt. Erstmals gelang es Rossing et al. bei Patienten mit diabetischer Nephropathie zu zeigen, dass eine Verminderung der Makroalbuminurie zu einer Verlangsamung der Progression einer Niereninsuffizienz führt und zu einem besseren kardiovaskulären Überleben beiträgt. Diese Daten sind in der RENAAL-Studie bestätigt worden. Patienten, bei denen es zu einer über 30%igen Abnahme der Albuminurie kam, zeigten eine signifikante Abnahme der kardiovaskulären Ereignisse. Eine 50%ige Reduktion der Albuminurie innerhalb der ersten sechs Therapiemonate führte zu einer Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte um 18 Prozent. Renale Ereignisse waren mit 36 Prozent

sogar noch stärker reduziert. Die Dialysepflichtigkeit verringerte sich sogar um 45 Prozent.

### ROADMAP-Studie

Wir konnten kürzlich in der ROADMAP-Studie [1] zeigen, dass eine frühzeitige Therapie mit Sartanen das Auftreten der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Diabetes mellitus verzögern bzw. verhindern kann. Insgesamt wurden dabei mehr als 4000 Diabetiker über mehrere Jahre prospektiv randomisiert behandelt. Trotz exzellenter Blutdrucksenkung in allen Patienten zeigte

die Behandlung mit Sartanen eine positive Wirkung auf das Auftreten der Mikroalbuminurie. Auch für ACE-Hemmer ist eine solche Wirkung bereits gezeigt worden. Ob diese frühe Prävention zu einer langfristigen Verhinderung vaskulärer Organschäden führt, kann bislang nicht ausreichen beantwortet werden. Die Ergebnisse der ROADMAP-Studie deuten jedoch in diese Richtung und beweisen die Möglichkeit einer präventiven Therapie, die über die reine Blutdrucksenkung hinausgeht.

### LITERATUR

- 1 Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Rulope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364(10): 907-17.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hermann Haller  
Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
haller.hermann@mh-hannover.de



Prof. Dr. Silke R. Sperling

## Herzinsuffizienz und Epigenetik

Silke R. Sperling, Berlin

**Die Herzinsuffizienz stellt ein häufiges Endstadium verschiedenster kardialer als auch pulmonaler Erkrankungen dar und hat einen wesentlichen Anteil an der Sterblichkeitsrate in Industrieländern. Der Herzinsuffizienz geht häufig eine kardiale Hypertrophie voraus, welche unter anderem mit der Reaktivierung des sogenannten „fetalen Genprogramms“ auf genetischer Ebene einhergeht. Die Einflüsse der Epigenetik, dem nicht im Genom kodierten Anteil der Erbinformation, sind noch weniger bekannt und Gegenstand zahlreicher aktueller Forschungsaktivitäten.**

Es wird angenommen, dass insbesondere epigenetische Veränderungen das Schlüsselglied zwischen Umweltfaktoren (z. B. Ernährung, Diabetes Mellitus und Adipositas bei Schwangeren) und der funktionellen Wirksamkeit (z. B. Ableserate) des Genoms darstellen [1]. Die Aufklärung der epigenetischen Mechanismen, welche an der Herzinsuffizienz beteiligt sind, ist daher eine zentrale Frage für die Eröffnung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung selbiger.

### Chromatin-Remodelling-Komplex

In jeder menschlichen Zelle befinden sich circa zwei Meter DNA, welche durch Wicklung um Histonproteine zum sogenannten Chromatin eine 5000fache Verdichtung erfahren. Die Zugänglichkeit der DNA für den Ableseprozess der Transkription wird wesentlich durch die Trennung von DNA und Histonen mittels des Chromatin-Remodelling-Komplexes erreicht [2]. Dieser wird

unter anderem durch die chemischen Modifikationen der Histone an ihren frei zugänglichen, am Rande des Chromatins befindlichen Proteinbereich rekrutiert.

Ein besonders kardial relevanter Faktor des Chromatin-Remodelling-Komplexes ist DPf3 (BAF45c). DPf3 bindet alternativ an acetyliertes als auch methyliertes Histone-3-

Protein (H3) und rekrutiert damit den energieabhängigen Remodelling-Komplex zu DNA-Bereichen, welche der Transkription zugänglich gemacht werden sollten [3] (Abb. 1). Ein Verlust oder eine funktionelle Einschränkung von DPf3 führt im Zebrafisch-Modell zu einer starken Verminderung der Kontraktilität des Herzens, vermittelt durch eine veränderte Expression von kardial relevanten Genen (z. B. CMYA1, FLNCB, Thymosin  $\beta$ ), welches ebenso für das Mausmodell zutrifft. Die Art der Modifikation der Histonproteine entscheidet über die Rekrutierung des Remodelling-Komplexes und damit ob ein Gene exprimiert werden kann (Histon Code). Die in den letzten Jahrzehn-

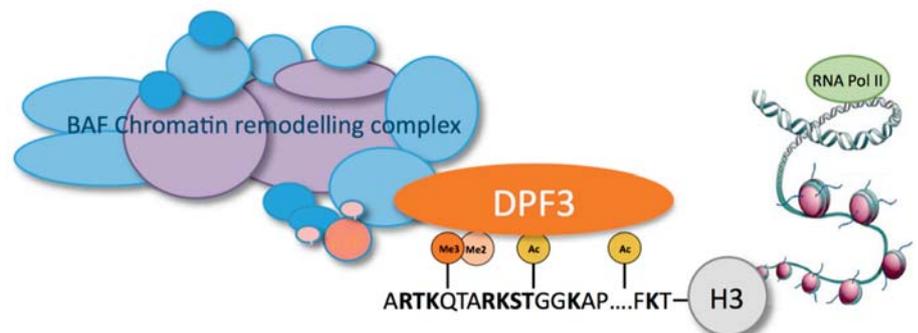


Abb. 1: Schematische Darstellung der verbindenden Funktion von DPf3 (BAF45c) zwischen acetylierten bzw. methylierten Histone-3-Proteinen und dem BAF-Chromatin-Remodelling-Komplex.

ten bereits intensiv analysierten DNA-bindenden Transkriptionsfaktoren regulieren den Ableseprozess im gewebe- und zeitspezifischen Kontext.

### Verknüpfung regulatorischer Ebenen

In unserer neuesten Studie in Herzmuskelzellen der Maus konnten wir die Verknüpfung der verschiedenen regulatorischen Ebenen zeigen [4]. Im Fokus der Studie standen Faktoren, deren Fehlfunktionen im Mausmodell zu einer massiven Einschränkung der Kontraktilität (Herzinsuffizienz) führen, die eine Rolle bei der Differenzierung von Herzmuskelzellen spielen und zum sogenannten fetalen Genprogramm gehören. So wird die funktionelle Wirkung der Transkriptionsfaktoren SRF und Gata4 wesentlich durch die Koexistenz von acetylierten H3 am Zielgen beeinflusst. Im Gegensatz reguliert SRF die Präsenz von acetylierten H3 an Zielgenen über bisher unbekannte Mechanismen. Die verschiedenen Regulationsebenen der Genexpression – DNA-bindende Transkriptionsfaktoren (genetisch) und Histonmodifikationen (epigenetisch) – sind daher eng miteinander verzahnt. Eine weitere Komponente stellen Micro-RNAs dar; kurze nicht für Proteine kodierende RNA-Moleküle, welche

in die Genexpression unmittelbar eingreifen und auch die Translation der Proteine hemmen können. SRF ist bekannt für seine Rolle in der Expression der Micro-RNAs und es ist anzunehmen, dass ungefähr ein Drittel der regulatorischen Zielgene von SRF durch eine indirekte Regulation über zwischengeschaltete Micro-RNAs beeinflusst wird.

### Zusammenfassung

Welche Bedeutung hat die Erforschung der epigenetischen Regulation der Genexpression für die klinische Praxis? Im Gegensatz zur festkodierten DNA-Sequenz stellt die pharmakologische Modulation der epigenetischen Ebene durch ihre enzymatische Komponente (z. B. Histonmodifizierende Enzyme wie Histonacetyltransferasen) und frei zugängliche Faktoren wie Micro-RNAs eine breitere Option dar. Zusätzlich stellt sich die Frage der Präventionsmöglichkeit kardialer altersbedingter Erkrankungen durch Einflussnahme auf das epigenetische Konditionieren während der Embryogenese. Dies beruht auf der eingangs erwähnten potenziellen Schlüsselfunktion epigenetischer Faktoren für die Vermittlung von Umwelt- und Ernährungsfaktoren. Die enge Verzahnung der verschiedenen

genetischen und epigenetischen Einflussfaktoren bei der Entstehung einer Herzinsuffizienz stellt eine Herausforderung dar und eröffnet gleichzeitig neue Ansätze für Therapie und möglicherweise auch Prävention.

### LITERATUR

- 1 Langley-Evans und McMullen. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract* 2010; 19(2): 87-98.
- 2 Han et al. Chromatin remodeling in cardiovascular development and physiology. *Circ Res* 2011; 108(3): 378-96.
- 3 Lange et al. Regulation of muscle development by DPF3, a novel histone acetylation and methylation reader of the BAF chromatin remodeling complex. *Genes Dev* 2008; 22 (17): 2370-84.
- 4 Schlesinger et al. The Cardiac Transcription Network Modulated by Gata4, Mef2a, Nkx2.5, Srf, Histone Modifications, and MicroRNAs. *PLoS Genet* 2011; 7(2): e1001313.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Silke R. Sperling  
Abteilung für Kardiovaskuläre Genetik  
Experimental and Clinical Research Center der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin Ihnestr. 73  
14195 Berlin  
sperling@molgen.mpg.de

## MEDNEWS

### Selbstmessung von BNP bei Herzinsuffizienz

Seit Jahren wird die Übernahme von Eigenverantwortung durch die Patienten zur Versorgungsoptimierung ihrer chronischen Erkrankungen gefordert. Für die Selbstmessung der gerinnungshemmenden Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (INR-Selbstmanagement) ist das in Deutschland gelungen. Inwiefern die Betreuung der ca. 3 Millionen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessert werden kann, wird zurzeit kontrovers diskutiert, führte Prof. Dr. Heinz Völler, Berlin, aus. Neben einer obligaten standardisierten Patientenschulung wird der Nutzen einer kontinuierlichen telefonischen Betreuung durch Schwestern oder der Einsatz der Telemedizin untersucht. Auch kann die Prognose durch ein BNP-basiertes Home-Monitoring verbessert werden.

Die Übernahme von Eigenverantwortung ist auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wünschenswert, um erneute Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle zu verhindern. Dieses ist jetzt unter anderem durch die Selbstbestimmung von BNP-Spiegeln möglich. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz

werden natriuretische Peptide als Ausdruck der hämodynamischen Belastung (Stress) vom Vorhof (ANP), vom Ventrikel (BNP) sowie vom vaskulären Endothel (CNP) vermehrt freigesetzt. Der Einsatz natriuretischer Peptide im klinischen Alltag erfolgt zur Diagnose-sicherung bei Patienten mit Dyspnoe in der Rettungsstelle und zur Risikostratifizierung. Die Bestimmung des BNP-Spiegels kann den klinischen Behandlungspfad von der Notaufnahme über die Intensiv- bis zur Normalstation eines Patienten optimieren und sowohl die Krankenhausaufenthaltsdauer als auch die Gesamtkosten reduzieren. Vor Entlassung können anhand des BNP-Spiegels (> 700 ng/l) Hochrisikopatienten identifiziert werden. Bei dieser Konzentration ist die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten sechs Monaten erneut ins Krankenhaus aufgenommen werden zu müssen oder zu versterben, 15-mal höher im Vergleich zu Patienten, die einen BNP-Spiegel < 350 ng/l aufweisen. Die Prognose kann durch eine BNP-gestützte Therapieoptimierung deutlich verbessert werden, wenn im Verlauf eine Dosissteige-



Prof. Dr. Heinz Völler aus Berlin: „Eine BNP-gestützte Therapie-steuerung und Verlaufskontrolle reduziert Morbidität und Mortalität.“

rung der Herzinsuffizienztherapie mit Erreichen der Zieldosis erfolgt. Insbesondere profitieren von dieser BNP-gestützten Therapieoptimierung Patienten im Alter unter 75 Jahren.

Die Vorteile der Prognoseverbesserung und Reduzierung von Hospitalisationen kann durch die Verfügbarkeit eines BNP-basierten Home-Monitorings in der ambulan-

ten Versorgung der Patienten erzielt werden. Das jetzt verfügbare Heart-Check-Device erlaubt es, mittels kapillären Vollbluts eine quantitative Messung innerhalb von 15 Min. bei integrierter Kontrolle vorzunehmen. Das Gerät ist sowohl in der Arztpraxis als auch in der Wohnung des Patienten einsetzbar. Eine Anwendung durch den Patienten selbst wird zurzeit im Rahmen strukturierter Schulungsprogramme erprobt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Bestimmung von BNP mit guter diagnostischer Genauigkeit die Diagnosesicherung einer Herzinsuffizienz ermöglicht und zur Optimierung von Behandlungspfaden in den Kliniken beiträgt.

Mit dem Heart-Check-Device steht erstmals ein Gerät zur Verfügung, mit dem aus kapillärem Vollblut (Fingerstich) BNP bestimmt werden kann. Damit wird Ärzten die Bestimmung zu jeder Zeit an jedem Ort ermöglicht. Die Evaluation als BNP-basiertes Home-Monitoring durch den Patienten erfolgt zurzeit.

Quelle: DGK





Prof. Dr. Uwe Zeymer

## Ergebnisse des REACH-Registers

# Ist der Diabetes mellitus ein KHK-Äquivalent?

Uwe Zeymer, Ludwigshafen

**Nach einer finnischen Studie, in der der Diabetes mellitus ein vergleichbar guter Prädiktor für die kardiale Sterblichkeit wie ein durchgemachter Herzinfarkt war, gilt der Diabetes als KHK-Äquivalent. Nachfolgende Untersuchungen zu diesem Thema ergaben allerdings widersprüchliche Ergebnisse. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, den prognostischen Wert des Vorliegens eines Diabetes mellitus und eines überlebten Herzinfarktes für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen zu vergleichen.**

Im prospektiven REACH-Register wurden von Januar 2004 bis Juni 2004 von den teilnehmenden Zentren sequenziell bis zu ambulante 15 Patienten eingeschlossen, die mindestens 45 Jahre alt waren und eine oder mehrere der drei Manifestationen der Atherothrombose oder mindestens drei etablierte Risikofaktoren für Atherothrombose aufwiesen. Koronare Herzkrankheit (KHK) umfasste eine diagnostisch gesicherte stabile oder instabile Angina Pectoris, frühere perkutane koronare Intervention (PCI) oder koronare Bypass-Operation (CABG) sowie Zustand nach Myokardinfarkt. Zerebrovaskuläre Erkrankungen (CVD) beinhalteten die transiente ischämische Attacke (TIA) sowie den Schlaganfall, sofern diese durch einen Neurologen oder vom Krankenhaus dokumentiert worden waren. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) umfasste die Claudicatio intermittens bei gleichzeitigem Vorliegen eines Knöchel-Arm-Indexes (Ankle Brachial Index, ABI) < 0,9 beziehungsweise eine Claudicatio intermittens in der Krankengeschichte im Kontext einer Angioplastie, Atherektomie, peripheren Revaskularisation, Amputation oder eines ähnlichen Eingriffs an den Bein- oder Fußarterien. Wenn keine KHK, CVD oder PAVK vorlagen, konnten die Patienten nur

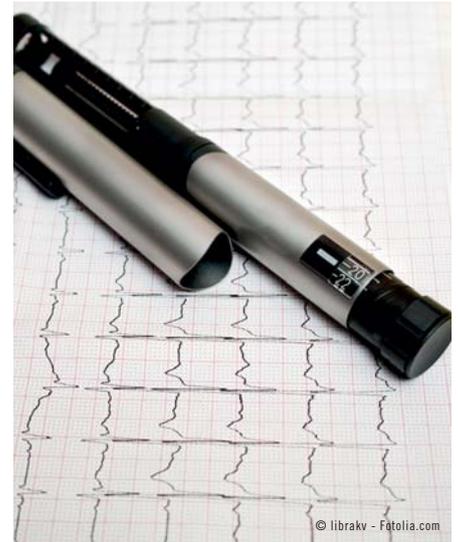
eingeschlossen werden, wenn mindestens drei Risikofaktoren vorlagen. Nur die folgenden Kriterien führten zum Ausschluss von Patienten: Teilnahme in einer Therapie-Studie, Hospitalisierung während der Einschlussphase, voraussiehende Schwierigkeiten bei der Einhaltung der Nachfolgeuntersuchungen. Die Patienten wurden prospektiv über drei Jahre verfolgt und das Auftreten von kardialen Ereignissen und Revaskularisationsprozeduren erfasst.

### Starker Prädiktor der kardiovaskulären Sterblichkeit

In Europa wurden insgesamt 23.307 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden in vier Gruppen nach ihren Basisdaten unterteilt:

1. kein Diabetes, kein Herzinfarkt
2. Diabetes, kein Herzinfarkt
3. Kein Diabetes, Z. n. Herzinfarkt
4. Diabetes und Z. n. Herzinfarkt

Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Diabetes mellitus ein starker Prädiktor der kardiovaskulären Sterblichkeit ist. Für das Auftreten nicht-tödlicher Herzinfarkte und die Notwendigkeit koronarer Revaskularisationen ist der Diabetes als Prädiktor nur von eingeschränkter Bedeutung. Die Kombination von Diabetes und überlebten Herzin-



farkt ist allerdings immer mit der höchsten Ereignisrate assoziiert. Die Rolle des Diabetes als KHK-Äquivalent erscheint nach diesen Daten etwas eingeschränkt zu sein (Tab. 1). Trotzdem haben Diabetiker ein hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko, das heißt, zusätzliche Risikofaktoren wie Hochdruck und Hyperlipidämie sollten konsequent behandelt werden.

Quelle: DGK 04/2011

### KORRESPONDENZADRESSE

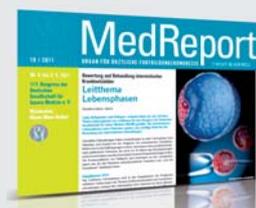
Prof. Dr. Uwe Zeymer  
Herzzentrum Ludwigshafen, Medizinische Klinik B  
Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen  
Bremerstraße 79  
67063 Ludwigshafen  
uwe.zeymer@t-online.de

Tab.: Die kardiovaskulären Ergebnisse des Drei-Jahres-Follow-up.

	Kein DM, kein Infarkt (n=9363)	DM, kein Infarkt (n=5927)	Kein DM, Infarkt (n=5498)	DM, Infarkt (n=2519)
Tod	7,4 %	10,6 %	8,6 %	16,1 %
CV-Tod	4,4 %	7,0 %	6,0 %	11,5 %
Nicht-tödlicher Herzinfarkt	2,1 %	3,0 %	4,4 %	6,8 %
PCI	5,6 %	6,2 %	10,5 %	12,4 %
ACB-OP	1,9 %	2,3 %	4,1 %	4,6 %
Nicht-tödlicher Schlaganfall	5,9 %	6,4 %	4,5 %	5,7 %

### INFO

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



## SONDERBERICHT

# Meilensteine in der Medizintechnologie Innovationen für die Interventionelle Kardiologie und Elektrophysiologie

**Die interventionelle Kardiologie und Elektrophysiologie verspricht nachhaltigen Heilungserfolg für Patienten mit Herzrhythmusstörungen. Aus Kostengründen wird aktuell aber nur ein Bruchteil der betroffenen Patienten mit modernen Therapieoptionen wie der katheterbasierten Ablationstherapie behandelt. Mit innovativen Systemlösungen für die interventionelle kardiale Elektrophysiologie bietet die Pioneer Medical Devices AG jetzt behandelnden Kliniken eine Möglichkeit für mehr Wirtschaftlichkeit und Kosteneffizienz.**

Anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie präsentieren Robert Schrödel, Gründer und Vorstandsvorsitzender von Pioneer, und namhafte Experten die technisch innovative EP-Katheterfamilie *Master2cout C.R.X.* sowie das EP-Messplatz-System *iCSupervisor* und erläutern das zukunftsweisende Konzept der systemintegrierten Aufbereitung. High-Tech-Medizinprodukte wie Herzkatheter werden aktuell ausschließlich für die einmalige Anwendung angeboten. Die daraus resultierenden ökonomischen Belastungen für die behandelnden Kliniken sind enorm. „Wir wenden uns gegen diese Wegwerfmentalität“, erklärt Robert Schrödel. „Mit unserer EP-Herzkatheterfamilie *Master2cout C.R.X.* haben wir ein funktionell innovatives Produkt entwickelt, bei dem die teuren Komponenten direkt für die mehrfache Anwendung mit CE-Zertifizierung zugelassen wurden.“ In einem High-Tech-Remanufacturing-Prozess lassen sich die kostenintensiven Komponenten der *Master2cout C.R.X.* Katheterfamilie bis zu

20 Mal aufbereiten – der ökonomische Vorteil für die Kliniken liegt dadurch pro Eingriff bei rund 50 Prozent. Daneben überzeugt der EP-Katheter auf der medizinisch-funktionellen Ebene: Auf Grund seines spezifischen Aufbaus mit der Schaffung eines Arbeitslumens durch Wicklung der Signaldrähte um einen inneren Stützschlauch verfügt der *Master2cout C.R.X.* über optimierte Handlungseigenschaften. Zudem verbessert die Verwendung strukturierter Platinelektroden anstelle der herkömmlichen glatten Elektroden die Signalqualität und -empfindlichkeit.

### Sicherheit durch validierte Wiederaufbereitungsverfahren

Aus funktioneller und hygienischer Sicht stellen sich hohe technologische Ansprüche an den Wiederaufbereitungsprozess komplexer Medizintechnologie. Mit *repax technologies* hat Pioneer eine modulare Systemlösung für die Aufbereitung Single-use-gelabelter Medizinprodukte verschiedener Hersteller entwickelt – gemäß aktuellen und

künftigen gesetzlichen Richtlinien. Das umfassende Total Quality Reprocessing (TQR) Konzept reicht dabei von validierten High-Tech-Aufbereitungsverfahren über ein automatisiertes Lagermanagement bis zur logistischen Just-in-Time-Versorgung der Kliniken. Über ein Pay-Per-Use-Prinzip garantiert Pioneer zudem die Versorgung bei optimaler Kosteneffizienz. „Bei der Wiederaufbereitung von Medizinprodukten steht die Sicherheit der Patienten immer an erster Stelle“, betont Prof. Matthias Antz, Herzzentrum Klinikum Oldenburg gGmbH. „Das aufbereitete Produkt muss dieselbe Funktionalität haben wie ein Neuprodukt. Daher ist es ideal, wenn der Hersteller seine Produkte direkt selbst aufbereitet. Im Optimalfall ist die Wiederaufbereitbarkeit – wie im Falle des *Master2cout C.R.X.* – sogar bereits in die Entwicklung und Zulassung integriert.“

### Aus der Praxis für die Praxis – Das *iCSupervisor* Messplatz-System

Mit dem *iCSupervisor* hat Pioneer ein Messplatz-System entwickelt, das speziell für Anwendungen in der interventionellen Elektrophysiologie ausgelegt ist. „Die Qualität der Signale in Kombination mit einer benutzerfreundlichen Anwenderoberfläche sind die entscheidenden technologischen Voraussetzungen zur Durchführung eines erfolgreichen elektrophysiologischen Verfahrens“, erklärt Prof. Roberto de Ponti, Department of Heart Science, University of Insubria, Italien. Mit höchster Signalklarheit und zuverlässigen interkardialen EKG-Messungen erfüllt der *iCSupervisor* die spezifischen Anforderungen eines EPU-Labors und ermöglicht die effiziente und anwenderfreundliche Überwachung und Dokumentation aller Arten von Arrhythmien. Ein besonderer Vorteil: Die vollständige Integration des Stimulators in das Messplatz-System ermöglicht nicht nur eine bessere Bedienbarkeit, sondern trägt gleichzeitig auch zu mehr Kosteneffizienz bei.

Quelle: Pressekonferenz „Meilensteine in der Medizintechnologie – Innovative Elektrophysiologie-Katheter für den mehrfachen Gebrauch“ auf der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 28. April in Mannheim. Veranstalter: Pioneer Medical Devices AG



Abb. 1: Die technisch innovative EP-Katheterfamilie *Master2cout C.R.X.* sowie das EP-Messplatz-System *iCSupervisor* – der ökonomische Vorteil für die Kliniken liegt pro Eingriff bei rund 50 Prozent.



Anke Opitz

# Hämodynamische Ergebnisse nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation

## TAVI – 3-Jahresdaten von 338 Patienten nach CoreValve-Implantation

Anke Opitz, Sabine Bleiziffer und Rüdiger Lange, München

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung, die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter und beträgt ca. 4 % der Über-75-Jährigen. Therapie der Wahl ist der operative Aortenklappenersatz. In hohem Lebensalter ist das Operationsrisiko wegen der oft zahlreichen Komorbiditäten der Patienten erhöht. Aus diesem Grund bleibt bis zu einem Drittel dieser Patienten eine operative Therapie trotz schlechter Prognose der Erkrankung vorenthalten. Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine alternative Therapie für betagte Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko.

Die erste Implantation einer ballonmontierten TAVI fand im April 2002 durch Alain Cribier statt, im November 2006 wurde die erste Implantation einer selbstexpandierenden Katheterklappe ohne ventrikuläres Unterstützungssystem durchgeführt. Seitdem gewinnt die Methode zunehmend an Bedeutung. Inzwischen wurden weltweit über 30.000 Katheterklappen implantiert. Langfristige Daten zur Haltbarkeit und Hämodynamik der Katheterklappen liegen bisher noch nicht vor.

### Ergebnisse

Bei allen Patienten konnte nach CoreValve-Implantation eine signifikante Verbesserung der Klappenöffnungsfläche (Abb. 1) sowie eine signifikante Verminderung der maximalen (Abb. 2) und mittleren Druckgradienten festgestellt werden. Klappenöffnungsflächen und Druckgradienten blieben im postoperativen Verlauf über maximal

3 Jahre unverändert. Die enddiastolische Septumdicke verminderte sich nach 24 Monaten statistisch signifikant um ca. 1 mm. Die linksventrikuläre systolische Funktion verbesserte sich 12 Monate postoperativ signifikant, besonders bei der Untergruppe der Patienten mit einer präoperativ hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).

Eine paravalvuläre Insuffizienz kommt nach CoreValve-Implantation häufig vor und bestand in unserem Kollektiv bei 67 % der Patienten, davon wurden 75 % als leichtgradig und 25 % als mittelgradig eingeordnet. Eine Veränderung der enddiastolischen linksventrikulären Diameter konnte im zeitlichen Verlauf nicht festgestellt werden. Strukturelle Veränderungen der Klappenprothesen in Form einer Sklerosierung der Klappentaschen, einer Klappenthrombose oder der Zunahme einer valvulären Insuffizienz kamen nicht vor. 5 Patienten erkrank-

Tab. 1: Patienten und Basisdaten.

	CoreValve	n
weiblich	55 %	184
Alter bei Op [Jahre]	80 ± 7	336
Größe [cm]	166 ± 9	335
Gewicht [kg]	73,1 ± 15,3	335
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,80 ± 0,2	335
NYHA	3,2 ± 0,4	336
Gesundheitszustand (Skala 0–100 %)	52 ± 16	232
EuroSCORE additiv	10 ± 2	333
EuroSCORE log. [%]	19,5 ± 12,8	336
STS-Score [%]	6,0 ± 4,3	332

ten an einer Endokarditis, alle 5 Patienten sind verstorben. Insgesamt verstarben 21,3 % der Patienten.

Die NYHA-Klasse und die Selbstseinschätzung des Gesundheitszustands der Patienten (auf einer Skala von 0 % bis 100 %) verbesserten sich signifikant nach Katheterklappenimplantation auf 1,9 (± 0,9), bzw. 61 % (± 21).

### Zusammenfassung

Nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation mit der Medtronic CoreValve-Prothese konnte bei insgesamt 338 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von maximal 3 Jahren eine persistierende Verbesse-

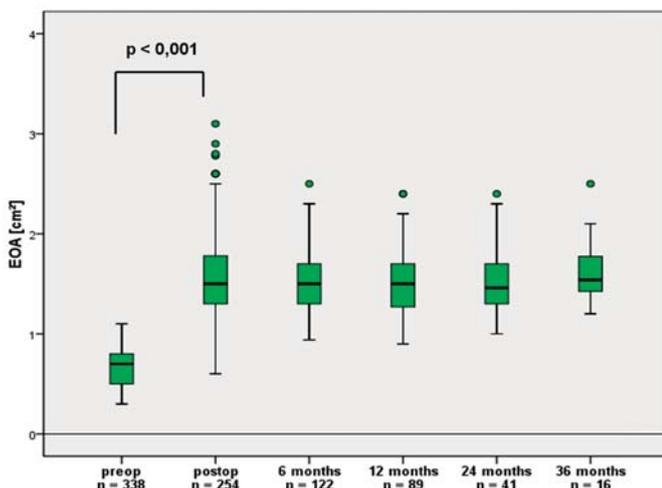


Abb. 1: Klappenöffnungsflächen nach CoreValve-Implantation.

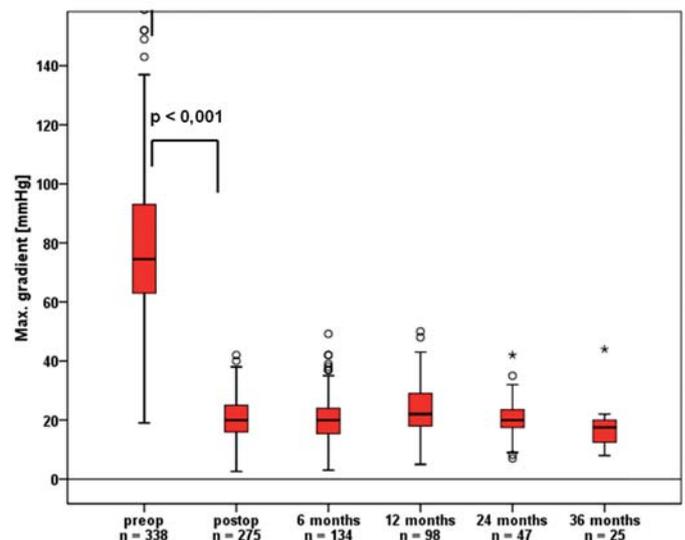


Abb. 2: Maximale Druckgradienten nach CoreValve-Implantation.



Abb. 3: Katheter der CoreValve Revalving Herzklappe. Die katheteregängige CoreValve Revalving Herzklappe wird gefaltet mit einem Katheter bis zu ihrem Bestimmungsort im Herzen vorgeschoben und entfaltet sich dort (Foto: Medtronic GmbH).



Abb. 4: Die katheteregängige CoreValve Revalving Herzklappe besteht aus einer biologischen Herzklappe in Verbindung mit einem stützenden Metallgeflecht, das einem Stent ähnelt (Foto: Medtronic GmbH).

rung der Klappenöffnungsfläche und einer persistierende Verminderung der transvalvulären Druckgradienten festgestellt werden. Eine – überwiegend leichtgradige – paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz wurde postoperativ häufig beobachtet. Innerhalb von maximal 3 Jahren ergaben sich echokardiographisch keine Hinweise

auf strukturelle und nichtstrukturelle Klappenveränderungen. Hinsichtlich NYHA-Klassifikation und Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes verbesserte sich die klinische Situation der Patienten signifikant. Bisher gibt es somit keine Hinweise auf eine frühzeitige Klappendegeneration nach Core-Valve-Implantation.

**KORRESPONDENZADRESSE**

Anke Opitz  
 Deutsches Herzzentrum München  
 Klinik an der Technischen Universität München  
 Lazarettstraße 36  
 80636 München  
 opitz@dhm.mhn.de

**BESTELLSCHEIN**



**Zum Kennenlernen der Kongresspublikation MedReview**

- Ich teste 3 Ausgaben **MedReview** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (12 Ausgaben) **MedReview** zum Preis von € 140,00 (zzgl. MwSt. und Versandkosten)
- Bitte informieren Sie mich über zukünftige Kongresspublikationen.

WILEY-BLACKWELL  
 Blackwell Verlag GmbH  
 MedReview  
 Rotherstraße 21  
 10245 Berlin  
 Tel.: 030 / 47 03 14-32  
 Fax: 030 / 47 03 14-44  
 E-Mail: medreview@wiley.com  
 www.medreviews.de



\_\_\_\_\_  
 Institution

\_\_\_\_\_  
 Titel / Name / Vorname

\_\_\_\_\_  
 Straße / Hausnummer

\_\_\_\_\_  
 PLZ / Ort

\_\_\_\_\_  
 Telefon / E-Mail

\_\_\_\_\_  
 Datum / Unterschrift

## SONDERBERICHT

### Reif für die Klinik

# Diagnostischer Zugewinn durch I-123-MIBG-Szintigraphie bei Herzinsuffizienz

Verschiedene Ansätze zielen auf eine möglichst frühe Erkennung einer klinischen Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz. Die ADMIRE-HF (*AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure*)-Studie ist die erste große Multicenterstudie, die prospektiv die Bildgebung des kardialen Sympathikus unter Verwendung einer I-123-Metajodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie (*AdreView™*) als ausgezeichneten kardialen Risiko- und Prognosemarker identifizierte. In einem Symposium anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 27. April in Mannheim wurden Studienergebnisse und die besonderen Vorteile der Methode vorgestellt.

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 kontinuierlich abgenommen. Parallel dazu wird eine stetige Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) beobachtet. Neben anderen Faktoren ist dieses Phänomen vor allem durch die Änderung der Altersstruktur der Bevölkerung und durch längeres Überleben von Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu erklären. In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 116.000 Menschen neu an CHI und trotz der beachtlichen Fortschritte sowohl in der medikamentösen als auch in der Device-Therapie sterben hierzulande jedes Jahr rund 60.000 Menschen an ihren Folgen.

Neben einer verbesserten Diagnostik sind auch die therapeutischen Möglichkeiten innerhalb der letzten 15 Jahre vielfältiger und differenzierter und nicht zuletzt teurer

geworden. Es wird also zunehmend darauf ankommen, Antworten auf folgende Fragen zu finden: Muss ich eine Therapie intensivieren? Kenne ich das individuelle Risiko meines Patienten? Profitiert mein Patient von einer Device-Therapie? Kann ich den Behandlungserfolg messen?

Um CHI-Patienten risikostratifiziert einer effektiven Therapie zuzuführen, bzw. im Umkehrschluss, um ihnen wenig hilfreiche Therapien zu ersparen, existieren bislang nur wenige Marker (z. B. LVEF, BNP). Zwar sind zahlreiche klinische, bildgebende und Laborparameter als prognostische und Therapieindikatoren bei der Herzinsuffizienz in der Vergangenheit evaluiert worden, aber nur wenige haben Eingang in die Klinik gefunden. Mit der I-123-Metajodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie (*AdreView™*) steht ein Verfahren zur Verfügung, dessen Nutzen zur nachhaltigen Risikostratifikation, zur Steuerung der Therapie, zur Prognoseevaluation und zum Nachweis eines Behandlungseffektes prospektiv belegt ist.

### I-123-MIBG-Szintigraphie des Herzens

Die Herzinsuffizienz ist eine Multisystemerkrankung. Pathogenetisch spielen hämodynamische Veränderungen, Ausschüttung von Zytokinen, oxidativer Stress, aber auch die Aktivierung und Dysbalance neurohormonaler Systeme eine Rolle. Die Aktivierung des kardialen Sympathikus wird mit dem fortschreitenden kardialen Remodeling,



Prof. Dr. Jürgen vom Dahl

dem unaufhaltsamen Rückgang der linksventrikulären Funktion und der erheblichen Morbidität und Letalität der CHI in Verbindung gebracht, führte Professor Jürgen vom Dahl, Mönchengladbach, aus.

Die I-123-Metajodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie des Herzens ist in der Lage, die sympathoadrenerge Aktivierung des Herzens nuklearmedizinisch darzustellen und zu quantifizieren, indem die Anreicherung der Testsubstanz MIBG, ein analoger Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor, im sympathischen Nervensystems des Herzens zu der unspezifischen Hintergrundaktivität über dem Mediastinum im sogenannten Herz-/Mediastinum-Quotienten (H/M) ins Verhältnis gesetzt wird.

Dass MIBG-Szintigraphien bei chronisch herzinsuffizienten Patienten eine prognostische Relevanz haben, konnten Verbene et al. bereits 2008 in einer Metaanalyse zeigen [1]. Ebenfalls im Jahre 2008 gelang es Agostini et al. in einer systematischen Auswertung multizentrischer Daten von 292 Patienten (LVEF < 50 %) nachzuweisen, dass die prognostischen Informationen, die eine MIBG-Szintigraphie liefert, über die einer Messung der linksventrikulären Funktion (LVEF) hinausgehen [2]. So konnten z. B. Risikogruppen abgegrenzt werden, die in der Nachbeobachtungszeit eine sehr hohe Ereignisrate aufwiesen. Bei Patienten mit einem H/M < 1,45 betrug die kardiale Ereignisrate im zweijährigen Nachbeobachtungszeitraum 48 %. Aber auch Patienten mit einem geringen Risiko ließen sich detektieren: Reicherte sich MIBG mit einem H/M-Quotienten > 2 an,

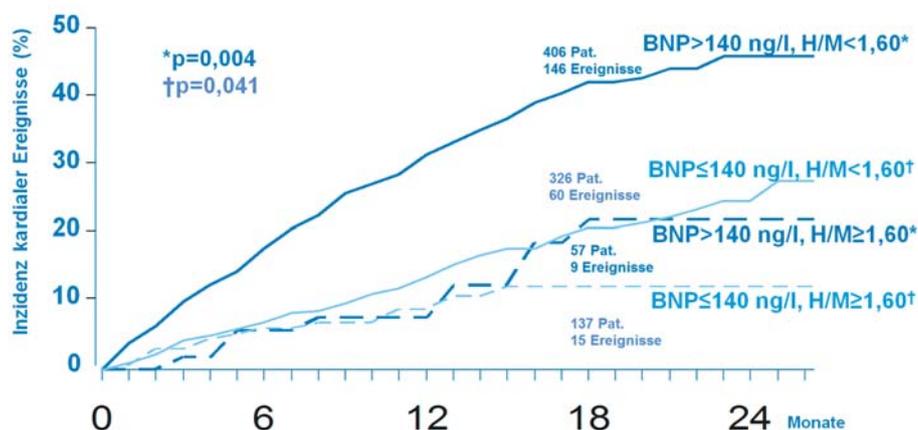


Abb. 1: Die Rate für ein kardiales Ereignis innerhalb von zwei Jahren betrug für Personen mit einer LVEF < 30% und einer H/M  $\geq 1,60$  weniger als die Hälfte aller Patienten mit einer LVEF < 30% (17,6% vs. 40,3%) [3].

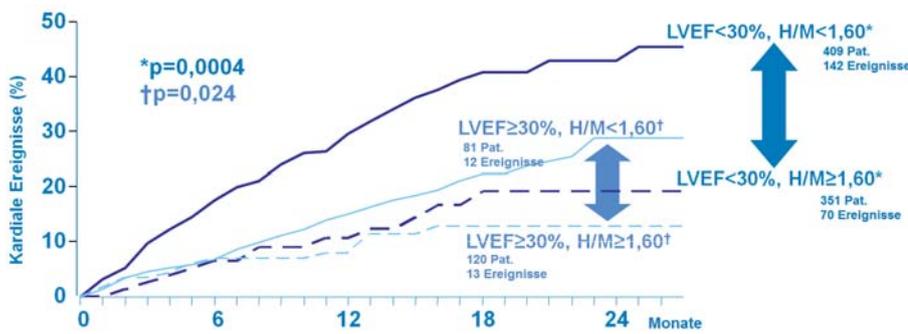


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve kardiale Ereignisse: Der H/M-Quotient mit einem Schwellenwert von 1,6 bietet zusätzliche prognostische Informationen im Vergleich zu BNP (Schwellenwert 140 ng/l) [3].

betrug das zweijährige Major Adverse Cardiac Events (MACE)-Risiko weniger als 5 %. Diese viel versprechenden Daten, die den klinischen Einsatz der I-123-Metajodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie als eine ausgezeichnete Methode zur kardialen Risikostratifizierung nahe legen, konnten Jacobson et al. in einer im Mai 2010 im *Journal of the American College of Cardiology* veröffentlichten großen Multicenterstudie erstmals prospektiv bestätigen [3].

**Die ADMIRE-HF-Studie**

Ziel der aus zwei identischen, nicht verblindeten klinischen Phase-III-Studien zusammengefassten ADMIRE-HF-Studie war es, symptomatische Herzinsuffizienzpatienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse zu identifizieren. 961 Patienten mit Herzinsuffizienz vorwiegend ischämischer Genese (66 % ischämisch, 34 % nicht-ischämisch) im NYHA-Stadium II (83 %) bzw. III (17 %) mit einer Ejektionsfraktion (LVEF) von ≤ 35 % (Mittelwert 27,1 %) wurden in Studie eingeschlossen. Kombiniertes primäres Endpunkt war das erste Auftreten eines kardialen Ereignisses bestehend aus Progression im NYHA-Stadium, lebens-

bedrohlicher Arrhythmie oder Herztod. Insgesamt wurden erste kardiale Ereignisse bei 238 Patienten (25 %) beobachtet: 163 Fälle von Progression im NYHA-Stadium, 50 Arrhythmien. 24 Studienpatienten verstarben am Herztod. Betrachtet man die kombinierten Endpunkte im Zusammenhang war das Risiko kardialer Ereignisse wesentlich geringer für Patienten mit einer H/M ≥ 1,60 (HR 0,40; 95%-KI: 0,25–0,64; p < 0,001).

**Entscheidende Zusatzinformationen durch die MIBG-Szintigraphie**

Betrachtet man die kombinierten Endpunkte im Einzelnen, ergaben sich, basierend auf einem H/M-Schwellenwert von 1,60, folgende Hazard-Ratios: zunehmende Herzinsuffizienz 0,49 (95%-KI: 0,32–0,77; p = 0,002); Arrhythmien 0,37 (95%-KI: 0,16–0,85; p = 0,37); und Herztod 0,14 (95%-KI: 0,03–0,58; p = 0,006). Überlebensanalysen zeigten Ereignisraten für einen Zeitraum von zwei Jahren von 15 % für Patienten mit einer H/M ≥ 1,60, im Vergleich zu 38 % für Patienten deren H/M < 1,60 war. Im Vergleich zu etablierten Risikomarkern bietet die MIBG-Szintigraphie entscheidende Zusatzinformationen. So lag die Rate ein-

kardiales Ereignisses innerhalb von zwei Jahren bei Patienten mit einem BNP > 140 ng/l bei 42 %, aber unter den Patienten mit einer H/M ≥ 1,60, lag sie nur bei 20,5 % (Abb. 1). Während es bei den 57 Patienten mit einem BNP > 140 ng/l und einer H/M ≥ 1,60 zu keinem Herztod kam, gab es 42 Fälle von Herztod unter den 406 Patienten (10,3 %) mit BNP-Werten über dem Median und einer H/M < 1,60.

Die Rate für ein kardiales Ereignis innerhalb von zwei Jahren betrug für Personen mit einer LVEF < 30% und einer H/M ≥ 1,60 weniger als die Hälfte aller Patienten mit einer LVEF < 30% (17,6% vs. 40,3%) (Abb. 2). Es gab unter den 81 Patienten (2,5 %) mit einer LVEF < 30% und einer H/M ≥ 1,60 zwei Fälle von Herztod, im Vergleich zu 39 Fällen unter 409 (9,5%) Patienten mit einer LVEF < 30% und einer H/M < 1,60. Es gab keine Fälle von Herztod unter den 120 Patienten mit einer LVEF ≥ 30% und einer H/M ≥ 1,60.

**Fazit**

Die Selektion geeigneter Patienten für eine intensiviertere oder eine Device-Therapie wie CRT und ICD basiert derzeit noch auf wenigen, nicht sehr zuverlässigen Kriterien. Die I-123-Metajodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie könnte hier in Zukunft eine Lücke schließen, und sicher stellen, dass nur solche Patienten einer intensivierten Therapie zugeführt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auch davon profitieren.

**LITERATUR**

- 1 Verbene HJ et al. Eur Heart J 2008; 29: 1147-59.
- 2 Agostini et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 532-4.
- 3 Jacobson AF et al. Am Coll Cardiol 2010; 55(20): 2212-21.

Quelle: Vortragsmanuskript auf der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 27. April in Mannheim. Veranstalter: GE Healthcare Buchler GmbH & Co KG.

**MED NEWS**

**Erste Kardiologie News App**

Als Teil einer Kooperation präsentierte die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und Springer Medizin ihre News-App für Kardiologen. Plattform für die Einführung war die 77. Jahrestagung der DGK, die Ende April in Mannheim zu Ende gegangen ist. In den ersten Tagen nach der offiziellen Präsentation der Applikation erfährt das neue mobile Angebot eine breite Zustimmung. Bis zu 200 Downloads täglich ab der App-Einführung bele-

gen den Bedarf an mobiler Fachinformation in diesem Bereich. Die Kardiologen gehören Statistiken zufolge zu den Ärzten, die am häufigsten iPhones nutzen. Naheliegender war es daher, dieser Facharztgruppe eine entsprechende iPhone-App anzubieten. Der gesamte Inhalt aus Forschung und Praxis stammt aus dem Fachärzteportal [www.kardiologie.org](http://www.kardiologie.org). Die App bietet täglich aktualisierte Meldungen aus der Kardiologie, Kongressnachrichten und

Neuigkeiten aus den Bereichen Praxismanagement, Wirtschaft und Gesundheitspolitik. Die Applikation erlaubt das Ablegen von Artikeln in einer praktischen Merkliste sowie die Möglichkeit, Artikel bei Facebook und Twitter zu posten sowie Artikelempfehlungen per Email abzugeben. Die App stellt relevante Inhalte aus dem Praxis- oder Klinikalltag entsprechend dar und ist kostenlos über den iTunes-Store erhältlich.





Prof. Dr. Karl Winkler

## Nach 4D und Aurora sinnlos? Therapie der KHK mit Statinen beim Niereninsuffizienten

Karl Winkler, Freiburg

**Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen bei bestehendem Typ-2-Diabetes weisen häufig Fettstoffwechselstörungen auf. Bei diesen Patienten ist das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöht. Deshalb sollten Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Typ-2-Diabetes, solange sie nicht dialysepflichtig sind, nach den gegenwärtigen Richtlinien (KDOQI) wie kardiovaskuläre Hochrisikopatienten behandelt werden.**

Ein LDL-Cholesterin-Zielwert < 100 mg/dl sollte bei diesen Patienten angestrebt werden – ein Zielwert < 70 mg/dl ist eine therapeutische Option. Hierzu wird die Behandlung mit einem Statin empfohlen. Allerdings gilt dies nicht für Dialysepatienten, es sei denn, es bestehen weitere kardiovaskuläre Indikationen für den Einsatz eines Statins [1].

### 4D-Studie

Diese Empfehlungen resultieren aus den negativen Ergebnissen der 4D-Studie mit 20 mg Atorvastatin [2] und der Aurora-Studie mit 10 mg Rosuvastatin [3]. In der 4D-Studie wurden ausschließlich dialysepflichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) zwischen 18 und 80 Jahren und einem LDL-Cholesterin zwischen 80 und 190 mg/dl (n = 1255) eingeschlossen.

### Aurora-Studie

In der Aurora-Studie wurden dialysepflichtige Patienten zwischen 50–80 Jahren (n = 2776) untersucht. In der Aurora-Studie lag der Anteil der Diabetiker bei etwa einem Viertel. Obwohl das LDL-Cholesterin mit jeweils über 40 % in beiden Studien deutlich gesenkt wurde, waren über den Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren keine Verbesserungen des primären kombinierten kardiovaskulären Endpunktes, bestehend aus kardialen Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall, zu beobachten. Ein Grund für dieses unerwartete Phänomen mag in dem Umstand begründet sein, dass sich die Pathogenese der Atherosklerose bei Dialysepatienten möglicherweise von der klassischen, Lipid-getriebenen Atherogenese unterscheidet. Auch ist der Anteil derjenigen Patienten, welche an nichtkardialen Ursachen versterben bei Dialysepatienten höher [2], als bei nicht nierenerkrankten Patienten [4].



### SHARP-Studie

Für die Bewertung des klinischen Nutzens einer lipidsenkenden Therapie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD) und Dialyse ist aktuell die zur Veröffentlichung anstehende SHARP-Studie hinzugekommen. Es wurde der klinische Nutzen von 20 mg Simvastatin/10 mg Ezetimib über einen Zeitraum von etwa 5 Jahren untersucht (Am Soc Nephrol, 20th Nov 2010: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/slides.htm>). Von den über 9000 Patienten mit CKD waren etwas mehr als 3000 dialysepflichtig. Obwohl im Gesamtkollektiv eine signifikante Risikoreduktion für bedeutende atherosklerotische Ereignisse von 17 % zu beobachten war, ist dieser Effekt für die Subgruppe der dialysepflichtigen Patienten nicht signifikant gewesen. Allerdings erlaubt, statistisch gesehen, ein Test auf Heterogenität nicht, die Gruppen der Nicht-Dialysepflichtigen von den Dialysepflichtigen getrennt zu sehen.

Trotz der vermutlich unterschiedlichen Entstehung der Atherosklerose/Arteriosklerose bei Dialysepatienten ist jedoch zu überlegen, ob bei höheren LDL-Cholesterinspiegeln eine eher „Lipid-getriebene“ Form der Athero-

sklerose an Bedeutung gewinnt, wodurch sich dann möglicherweise doch ein therapeutischer Ansatz für Lipidsenker ergeben könnte. Hierzu gibt eine aktuelle Subgruppenanalyse der 4D-Studie vielleicht erste Hinweise, die bei den 25 % der Patienten mit den höchsten LDL-Cholesterin-Ausgangswerten eine signifikante Reduktion des primären kombinierten kardiovaskulären Endpunktes durch Atorvastatin findet [5]. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass es sich um eine Post-hoc-Analyse handelt und Signifikanz aufgrund der geringen Fallzahl erst durch eine besondere Form der Statistik erreicht wurde, die statt der üblichen Zeit bis zum ersten definierten Ereignis das mehrfache Auftreten von klinisch relevanten Ereignissen bewertet. Insofern bleibt die geplante Metaanalyse der 4D-, Aurora- und SHARP-Studie mit dann über 7000 Patienten abzuwarten.

### Fazit

Zusammenfassend gilt nach wie vor, dass mit der bestehenden Datenlage kein klinischer Nutzen für Statine bei Dialysepatienten mit T2DM bis zu einem LDL-Cholesterin von 190 mg/dL (4D-Studie) und für alle Nicht-diabetiker über 50 Jahre (Aurora) belegt ist. Allerdings sollte eine vorbestehende Statintherapie auch nicht abgebrochen werden.

### LITERATUR

- 1 KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007; 49 (2 Suppl 2): S12-154.
- 2 Wanner C et al. N Engl J Med 2005; 353(3): 238-48.
- 3 Fellstrom BC et al. N Engl J Med 2009; 360(14): 1395-407.
- 4 Baigent C et al. Lancet 2005; 366(9493): 1267-78.
- 5 Marz W et al., Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, Stojakovic T, Scharnagl H, Winkler K, Holme I, Holdaas H, Wanner C. Clin J Am Soc Nephrol 2011; Epub ahead of print.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Karl Winkler  
Abteilung für Klinische Chemie / Lipidambulanz  
Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg i. Brsg.  
[karl.winkler@uniklinik-freiburg.de](mailto:karl.winkler@uniklinik-freiburg.de)

## SONDERBERICHT

# Unverzichtbarer Kostenvorteil für Kliniken 15 Jahre Spezialaufbereitung

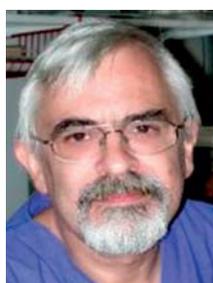
**Vor 15 Jahren ging Deutschlands erste industrielle Spezialaufbereitungsanlage für Medizinprodukte in Betrieb. Mehr als zwei Millionen der zum Einmalgebrauch bestimmten Produkte konnten seither an den Standorten Friedeburg und Berlin aufbereitet werden – das entspricht 400 Medizinprodukte täglich und einer Kostenersparnis für Kliniken von bis zu 50 Prozent. Diese Bilanz präsentierte Deutschlands führendes Aufbereitungsunternehmen VANGUARD auf der der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 27. April in Mannheim beim Fachsymposium „Spezialaufbereitung von Medizinprodukten – Risikovermeidung durch Professionalisierung“.**

Seit Einführung der Aufbereitungstechnologie können viele komplexe Medizinprodukte wie etwa Herzkatheter nach produktspezifischen validierten Verfahren sicher aufbereitet werden. 70 Prozent aller deutschen Kliniken machen inzwischen von der professionellen Aufbereitung Gebrauch – aus Kostendruck, aber auch aus ökologischer und ethischer Verantwortung. Die Kostenvorteile für Kliniken konnten in einem soeben von Gesundheitsökonom Prof. von Eiff vorgelegten Gutachten bestätigt werden. Demnach ließen sich allein durch die Aufbereitung von Ablationskathetern in Deutschland jedes Jahr etwa 16,6 Mio. Euro und in Europa rund 59 Mio. Euro einsparen. Wie der Kardiologe Dr. Heinz-Friedrich Pitschner auf dem Symposium berichtete, habe die Abteilung Kardiologie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim seit 1996 insgesamt 68.000 Herzkatheter einschließlich Zubehör aufbereiten lassen. EP-Katheter können bis zu sechsmal, Ablationskatheter rund viermal wiederverwendet werden. 35 Prozent Kostenersparnis, schätzt Pitschner, habe dies seiner Klinik gebracht – ein Kostenvorteil, der im Hinblick auf die engen Budgets unverzichtbar sei, um die Patienten uneingeschränkt versorgen zu können.

### Studie zeigt: Es besteht kein erhöhtes Risiko für die Patienten

„Entscheidend aber ist, dass für die Patienten kein erhöhtes Risiko besteht“, betonte Dr. Pitschner. „Aus 15 Jahren Erfahrung kann ich definitiv sagen, dass es keinen Unterschied zwischen recycelten und neuen Produkten in Bezug auf die Patientensicherheit gibt.“ Eine in 2003 an der Kerckhoff-Klinik durchgeführte Studie mit insgesamt 202 Patienten konnte zeigen, dass aufbereitete Ablationskatheter ebenso sicher waren wie neue. Überprüft wurden unter anderem die Komplikationsrate, Prozedurdauer und das

Infektionsrisiko zu HIV, Hepatitis C und Prionen gemessen nach sechs Monaten. Unabhängig von dieser Studie wird in einem kontinuierlichen Qualitätsmanagementprozess exakt dokumentiert, welcher Patient wann mit welchem Medizinprodukt behandelt wurde. Für Pitschner sind diese Register ein weiteres Stück „Sicherheit“, aber auch eine rechtliche Absicherung. Schließlich haftet nach Angaben von Rechtsanwalt Prof. Volker Großkopf im Falle eines fehlerhaften Produktes das Aufbereitungsunternehmen



Dr. Heinz-Friedrich Pitschner aus Bad Nauheim betonte:

*„Entscheidend aber ist, dass für die Patienten kein erhöhtes Risiko besteht.“*

und nicht die Klinik. Gerade die erforderlichen validierten Aufbereitungsverfahren schreiben eine Funktionsprüfung jedes einzelnen Produktes vor und filtern funktionsuntaugliche Produkte heraus. Bei Neuprodukten werden hingegen nur Stichproben gemacht. „Bislang gab es noch kein einziges Vorkommnis, dass auf den Einsatz eines recycelten Medizinproduktes zurückzuführen gewesen wäre“, bilanzierte Pitschner. Ebenso wie der Kardiologe Pitschner sieht auch Deutschlands führender Hygieneexperte Prof. Dr. Axel Kramer, Sprecher der

International Expert Group for Safety in Medical Devices Reprocessing (smdr), eine Risikovermeidung durch Professionalisierung der Aufbereitung garantiert. „Die Aufbereitung von Single-Use-Produkten ist in der Medizinprodukte-Betreiberverordnung klar geregelt und wir haben diesbezüglich ein sehr hohes Sicherheitsniveau in Deutschland“, sagte Prof. Kramer auf dem Symposium in Mannheim. Viel problematischer sehe es dort aus, wo Mehrwegprodukte von Praxen oder Kliniken selbst aufbereitet würden. „Hier bestehen zum Teil erhebliche Defizite und vergleichsweise viel höhere Risiken als bei der professionellen Aufbereitung von Single-Use-Produkten.“

### Spezialaufbereitung sichert Gesundheitsversorgung – künftig auch europaweit

Für VANGUARD-Chef Jörg Menten ist es nur eine Frage der Zeit, bis auch die europäischen Nachbarländer dem deutschen Modell folgen werden. „Die Spezialaufbereitung ist ein wachstumsstarker Markt und ich bin überzeugt, dass wir in 15 Jahren auch jene Länder mitversorgen werden, in denen die Aufbereitung von Einmalprodukten heute noch verboten ist.“

Wie Deutschland sieht sich auch Europa mit steigenden Gesundheitsausgaben konfrontiert. Während es immer mehr Menschen mit altersbedingten Krankheiten gibt, steigt auch die Zahl der neuen Therapieverfahren. So stellte Dr. Martin Schmidt, Oberarzt am städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen, auf dem VANGUARD-Symposium ein katheterbasiertes Verfahren zur Behandlung des arteriellen Bluthochdrucks vor. Die so genannte renale Sympathicus Denervation bei therapeutisch refraktärer arterieller Hypertonie hat nach Ansicht von Dr. Schmidt ein großes Zukunftspotenzial, jedoch auch ihren Preis. „Wenn es gelänge, ein Aufbereitungsverfahren für diese Katheter zu entwickeln, könnten künftig mehr Patienten von diesem vielversprechenden Verfahren profitieren.“

Quelle: Fachsymposium „Spezialaufbereitung von Medizinprodukten – Risikovermeidung durch Professionalisierung“ auf der der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 27. April in Mannheim. Veranstalter: VANGUARD



Prof. Dr. Carsten Tschöpe

## No Time to Relax Das alternde Herz

Carsten Tschöpe, Berlin

**Wie alle Organe ist auch das Herz im Alter vielfältigen morphologischen und funktionellen Veränderungen unterworfen, die am Ende – dem Gesamtorganismus entsprechend – zu einer Abnahme der (jugendlichen) Belastungsfähigkeit führen können. In einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft stellt sich dem heutigen Kardiologen immer häufiger die Frage, ob das alternde Herz *per se* eine zu behandelnde „Krankheit“ ist und/oder ob man zwischen einem „natürlichen“ und einem „pathologischen“ Alterungsprozess unterscheiden kann.**

Grundsätzlich ist das alternde Herz morphologisch durch Änderungen in allen kardialen Kompartimenten gekennzeichnet: So hypertrophieren zwar im Alter die Myozyten, jedoch nehmen sie zahlenmäßig ab. Auch funktionelle Änderungen, z. B. in Bezug auf die intrazelluläre Kalziumregulation, können zu einer Verlangsamung z. B. der Relaxation und Dehnungsfähigkeit der Herzmuskelzellen führen. Ähnliche Veränderungen betreffen auch die Gefäßmuskelzellen. Die Endothelfunktion nimmt ab und das gesamte Gefäßsystem wird rigider, was auch das Auftreten einer systolischen Hypertonie und einer linksventrikulären Hypertrophie begünstigt. Aber auch Änderungen der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix sind für das alternde Herz bekannt, gekennzeichnet durch die Bildung steifer werdender Kollagenfibrillen und Kollagenvernetzungen. Alle diese Veränderungen beeinflussen im hohen Maße die Dehnungsfähigkeit und somit besonders die diastolische Funktion des Herzens. Das muss zunächst keinen Krankheitswert im eigentlichen Sinne haben. So kann z. B. die im Alter auftretende milde Hypertrophie auch als ein Adaptionsprozess auf Änderungen der Pulswellenreflexion, die sich aufgrund der im Alter abnehmenden Windkesselfunktion ergibt, verstanden werden.

### Diastolische Dysfunktion

Veränderungen der diastolischen Funktion nennt man, solange der Untersuchte keine Symptome hat, „diastolische Abnormalität“. Sie ist in der Echokardiographie leicht an einem sogenannten umgekehrten E/A-Verhältnis im Mitralflussdoppler zu erkennen und nach heutigem Wissen im Gegensatz zum jüngeren Patienten ohne (therapeutische) Konsequenz. Sie ist einem eher physio-

logischen und balancierten Alterungsprozess zuzuordnen.

Kommen jedoch klinische Symptome wie z. B. Belastungsdyspnoe oder Zeichen der Linksdekompensation (z. B. bei einer hypertensiven Krise oder tachykardem Vorhofflimmern) dazu, obwohl die systolische Funktion des Herzens nicht eingeschränkt ist, spricht man von einer „diastolischen Dysfunktion“ bzw. einer „diastolischen Herzinsuffizienz“, was mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose des Patienten verbunden ist.

### Diagnostische Kriterien

Das Krankheitsbild der diastolischen Herzinsuffizienz macht bei den 70-jährigen 42–67 % der Fälle aus. Meistens sind Frauen betroffen und sie ist besonders dann wahrscheinlich, wenn ein langjähriger Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder eine koronare Herzerkrankung vorliegt [1]. Da die Kran-

kenhausaufenthaltsrate dieser Patienten deutlich erhöht und die Lebenserwartung im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Patienten vermindert ist, stellt das Erkennen und Behandeln dieser Erkrankung in einer immer älter werdenden Gesellschaft auch von sozial-ökonomischen Gesichtspunkten eine besondere Herausforderung dar [2].

Die klinische Diagnostik fordert die Erfüllung von drei Kriterien zur Diagnosesicherung [3]:

- 1) Vorliegen einer Herzinsuffizienzsymptomatik (z. B. Belastungsdyspnoe),
- 2) Nachweis einer normalen bzw. fast normalen EF ( $\geq 55\%$ ) und
- 3) Nachweis einer LV Dehnungsstörung.

Somit wird deutlich, dass eine Diagnosesicherung in der klinischen Routine nur echokardiographisch gelingen kann. Neue Methoden wie z. B. der Gewebedoppler und neue Indices (Füllungsindex  $E/E' > 15$ ) sind dem Mitralflussdoppler dabei deutlich überlegen [4]. Befunde, die dennoch zu nicht eindeutigen Ergebnissen führen, können durch echokardiographische Stressuntersuchungen oder Bestimmungen von BNP/NT-proBNP weiter verifiziert werden. Als Goldstandard gelten invasive Kathetermethoden, wie die Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung oder Spezialuntersuchun-

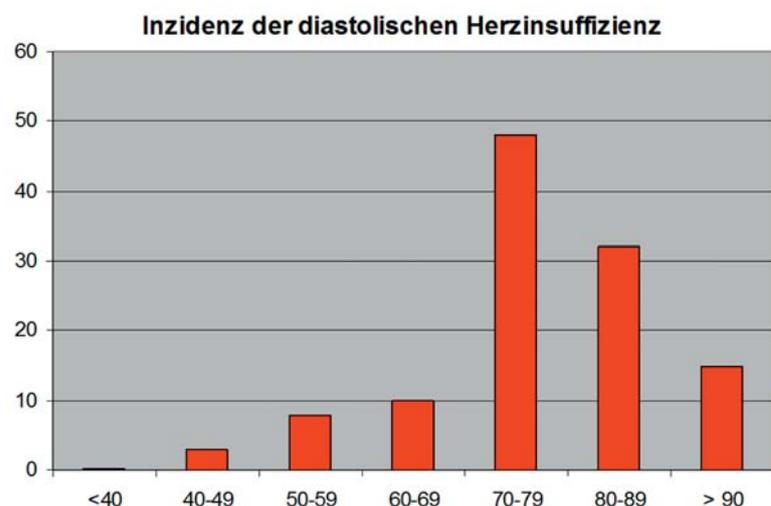


Abb. 1: Bei über 70-jährigen Patienten nimmt die Inzidenz der isolierten diastolischen Herzinsuffizienz signifikant zu (nach: Senni et al.1998).

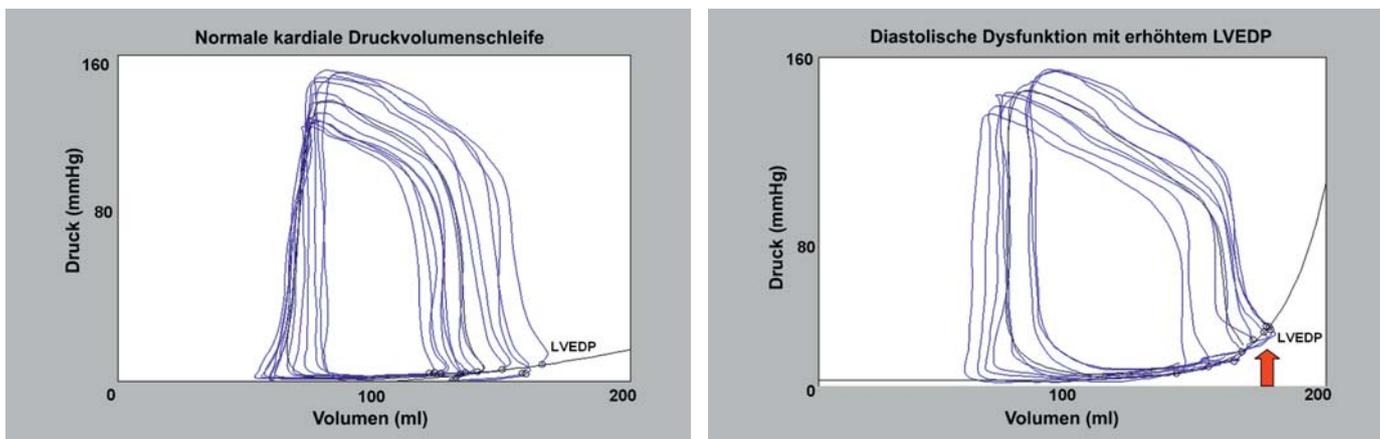


Abb. 2: Nachweis einer diastolischen Dysfunktion bei einem 70-jährigen Patienten mittels der Konduktanzkathetermethode, die das Arbeitsdiagramm des Herzens direkt aufzeichnen lässt. (Tschöpe).

gen mit einem Konduktanzkatheter, der es als einzige Methode erlaubt, die Steifigkeit der LV direkt zu messen [5].

Das größte Dilemma, in dem sich jedoch der behandelnde Arzt befindet, stellt nicht die aufwendige Diagnostik, sondern die bis heute nicht gesicherte Therapieempfehlung dar. Alle Studienergebnisse, die es in diesem Zusammenhang heute gibt, sind enttäuschend. Es liegen weder gesicherte Empfehlungen für eine Überlegenheit von ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Betablocker, Kalziumantagonisten oder Diuretika vor. So muss der Arzt heute pragmatisch vorgehen. Es ist nachzuvollziehen, dass bei einer Belastungsdyspnoe aufgrund eines Rückstaus in die Lungen oder bei Zeichen von Ödemen ein Diuretikum verordnet wird. Dennoch kann eine zu starke Vorlast- und Druckabsenkung im venösen Schenkel die gestörte Füllungsphase des LV weiter verschlechtern. Digitalis, eine Therapie, die oft gerade bei älteren Patienten zur „Herzkräftigung“ verschrieben wurde, kann nicht empfohlen werden. Dennoch kann eine Frequenzkontrolle z. B. mit bradykard-wirkenden Kalziumantagonisten oder Betablockern bei tachykarden Patienten sinnvoll sein, um die Füllungsphase zu verlängern und dadurch zu optimieren. Eine negative Chronotropie, welche oft beim älteren Patienten vorliegt, gehört jedoch zuvor ausgeschlossen.

### Studienlage unbefriedigend

In der Seniors-Studie, die die Effektivität des Betablockers Nebivolol bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchte, konnte auch für die symptomatischen Patienten mit nur gering eingeschränkter LV-Funktion einen Morbiditätsvorteil gezeigt werden, jedoch ohne das dabei die diastolische Funktion verbessert wurde [6]. Große Registerarbeiten zu Betablockern konnten allerdings keinen Mortalitätsvorteil für alte Patienten

mit diastolischer Herzinsuffizienz nachweisen. Der Stellenwert der Renin-Angiotensin-inhibitorischen Substanzen ist bei dieser Form der Herzinsuffizienz, im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz, nicht überlegen. Durch ihre blutdrucksenkende Potenz sind sie aber häufig bei der Therapie nötig. Die Rolle der Kalziumantagonisten in diesem Zusammenhang ist kaum untersucht und nicht durch Endpunktstudien belegt. Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz können sie hier eingesetzt werden und mögen gerade bei der Behandlung der im Alter meist vorliegenden systolischen Hypertonie ihre Bedeutung haben.

Es bleibt unverständlich, warum die Studienlage zur Behandlung so unbefriedigend ist. Eine Hypothese in diesen Zusammenhang ist, dass die Einschlusskriterien, insbesondere die bei Studienplanung zur Verfügung stehenden echokardiographischen Indizes (E/A-Verhältnis), zu ungenau sind, um die gesuchten Patienten auch sicher identifizieren zu können. Dies macht noch einmal deutlich wie wichtig es ist, eine saubere Diagnostik mit neuen und spezifischeren echokardiographischen Methoden, die dem Mitralflussdoppler überlegen sind, durchzuführen.

### Prävention

Neben der Einhaltung der Diagnosekriterien steht somit die Prävention einer diastolischen Herzinsuffizienz im Vordergrund. Hier ist besonders die Blutdruckregulation entscheidend. In der HYVET-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Absenkung des Blutdrucks auf < 150/85 mmHg bei Über-80-Jährigen die Mortalität senkt und das Auftreten einer Herzinsuffizienz signifikant reduziert [7]. Ob dabei die Auswahl der Medikation, die sich aus dem ACE-Hemmer Perindopril und dem Diuretikum Indapamid zusammensetzte, oder die Blutdruck-

senkung allein für dieses Ergebnis entscheidend war, ist nicht eindeutig zu klären. Neben sportlicher Aktivität stehen somit die Blutdruckregulation, aber auch die optimale Blutzuckereinstellung sowie die Behandlung kardialer Ischämien angelehnt an die jeweiligen Richtlinienempfehlungen auch für den alten Patienten im Vordergrund. Weitere Studien untersuchen zurzeit, ob es neue spezifische Therapieoptionen gibt, die in die Klinik zukünftig übertragen werden können.

### LITERATUR

- 1 Fischer M et al. Eur Heart J 2003; 24: 320-8.
- 2 Vasan RS. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1565-74.
- 3 Paulus WJ et al. Eur Heart J 2007; 28: 2539-50.
- 4 Tschöpe C, Paulus WJ. Circulation 2009; 120: 810-20.
- 5 Kasner M et al. Circulation 2007; 116: 637-47.
- 6 van Veldhuisen DJ et al. J Am Coll Cardiol 2009 9; 53: 2150-8.
- 7 Beckett NS et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. HYVET Study Group. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.

Vortrag gehalten anlässlich des 34. Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Hochdruckliga vom 9. bis 11. Dezember 2010 in Berlin.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe  
Charite – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Medizinische Klinik II  
Abteilung für Kardiologie und Pulmologie  
Hindenburgdamm 30  
12220 Berlin  
ctschoepe@charite.de

## SONDERBERICHT

# Effektiver Schutz für kardiovaskuläre Risikopatienten durch exklusive Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin

**Von frühen Phasen der KHK bis hin zu späteren Stadien ist eine zu hohe Herzfrequenz mit einer höheren Sterblichkeit und vermehrten kardiovaskulären Ereignissen verknüpft. Nachdem schon zuvor der prognostische Nutzen der exklusiven Herzfrequenzreduktion mit dem I<sub>f</sub>-Kanal-Hemmer Ivabradin (Procoralan®) bei KHK-Patienten mit Angina-Symptomatik nachgewiesen wurde, konnte zusätzlich zu einer bereits bestmöglichen Standardtherapie eine solche Kardioprotektion auch in der SHI<sub>f</sub>T-Studie bei weiteren kardiovaskulären Risikopatienten untermauert werden, betonten Experten auf einem Symposium im Rahmen der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 29. April 2011 in Mannheim.**

Wie Professor Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar, erläuterte, haben mehrere Metaanalysen zu Betablocker-Studien gezeigt, dass sich vermittelt durch eine Senkung der Herzfrequenz die hohe Sterblichkeitsrate reduzieren lässt. „Entscheidend hierbei war die Frequenzsenkung, eine Korrelation zur Betablocker-Dosis wurde hingegen nicht gefunden“, so Böhm. Im Gegensatz zu Betablockern hat die I<sub>f</sub>-Kanal-Hemmung mit Ivabradin den Vorteil einer exklusiven Herzfrequenzreduktion ohne negative Beeinflussung anderer kardialer Parameter. Für die Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin war vor allem bei KHK-Patienten mit limitierender Angina bereits eine hohe prognostische Relevanz gezeigt worden.

### Signifikante Reduktion kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität

„Mit über 6500 Patienten ist SHI<sub>f</sub>T die bislang größte derartige Mortalität- und Morbiditätsstudie“ [1], sagte Böhm. Zusätzlich zu einer bereits bestmöglichen Standardtherapie mit Betablockern, ACE-Hemmern und Aldosteron-Antagonisten hatten die Patienten mit erhöhter Herzfrequenz (≥70 Schläge/Min.) für bis zu 3,5 Jahre (im Mittel 23 Monate) entweder Ivabradin in einer mittleren Dosis von 2 x 6,5 mg/Tag oder Placebo erhalten. Obwohl 90 % der Patienten auf einen Betablocker eingestellt waren, gelang mit Ivabradin früh und über den Studienverlauf hinweg eine weitere Frequenzreduktion um im Schnitt 10 Schläge/Min.

„Die mit Ivabradin erreichte Frequenzreduktion führte zu einer deutlichen Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität“, führte Böhm weiter aus. Der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund

Herzinsuffizienz wurde signifikant um 18 % (p<0,0001) reduziert. Bemerkenswert ist auch, dass Ivabradin „on top“ einer nach heutigen Maßstäben optimalen Therapie auch zu einer signifikanten Reduktion der Endpunkte Tod aufgrund Herzinsuffizienz (p=0,014) und Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (p<0,0001) um je 26 % führte. Von Ivabradin profitierten, so ein weiteres wichtiges Ergebnis, alle präspezifizierten Subgruppen und somit auch die bereits auf Betablocker eingestellten Patienten. Überdies lieferte die Studie auch Anhaltspunkte für eine Besserung der Symptomatik und Lebensqualität, da signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der NYHA-Klasse erreichten. „Die SHI<sub>f</sub>T-Studie hat den prognostischen Nutzen der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin bei kardiovaskulären Risikopatienten eindeutig nachgewiesen“, so das Fazit von Böhm.

### Mit Ivabradin erfolgt ein SHI<sub>f</sub>T in der kardiovaskulären Therapie

Die SHI<sub>f</sub>T-Ergebnisse bedeuten nach Professor Dr. Michel Komajda, Paris (Frankreich), einen enormen Fortschritt für die Behandlung dieser kardiovaskulären Risikopatienten. Denn trotz der mit Betablocker, ACE-Hemmer oder Aldosteron-Antagonisten bislang erreichten Verbesserung der kardiovaskulären Prognose besteht nach seinen Worten ein dringender Bedarf an neuen Medikamenten, um die ungebrochen hohe Mortalität und Morbidität weiter abzusenkten: „Mit den bislang verfügbaren Therapieoptionen beträgt die jährliche Mortalität immer noch etwa 10 %.“ Weiterer Handlungsbedarf ergibt sich aus der immer noch erheblich eingeschränkten Lebensqualität der Patienten und den häufigen sowie kos-

tenintensiven Krankenhausaufenthalten, die massiv das Gesundheitswesen belasten.

Dass für die Verbesserung dieser Defizite die Senkung zu hoher Herzfrequenzen mit Ivabradin – vor allem vermittelt durch eine Besserung der linksventrikulären Funktion – ein Schlüsselement ist, wird nach Komajda dadurch verdeutlicht, dass jene Patienten mit der bei Studienbeginn höchsten Ausgangsfrequenz den größten Nutzen von Ivabradin hatten. Besonders aufschlussreich ist zudem, die Patienten mit der durch Ivabradin früh nach 28 Tagen erzielten stärksten Frequenzsenkung auf ≤60 Schläge/Min. wiesen das geringste Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf [2]. „Mit SHI<sub>f</sub>T wurde damit endgültig nachgewiesen, dass die Herzfrequenz als bedeutsamer Risikofaktor einzustufen ist. Als weitere Konsequenz leitet sich ab, dass es künftig eine Herzfrequenz von ≤60 Schlägen/Min. anzustreben gilt“, betonte Komajda. Aus den Daten europäischer Herzinsuffizienz-Register geht hervor, dass mehr als die Hälfte der Patienten trotz Betablocker eine Herzfrequenz über 70 Schläge/Min. aufweisen.

### Stabile KHK und Angina pectoris: Symptomatik und Prognose verbessern

Bereits lange etabliert ist das antianginös und antischämisch wirksame Ivabradin bei stabiler KHK mit Angina pectoris, sagte Professor Dr. Erland Erdmann, Köln. „Die beiden wichtigsten Therapieziele bei diesen Patienten bestehen sowohl in der Verbesserung der kardiovaskulären Prognose als auch in einer Linderung der pektanginösen Symptomatik und dem Erhalt der Belastungsfähigkeit“, so Erdmann. Hierfür wird in allen relevanten Leitlinien eine Zielherzfrequenz von 55–60 Schlägen/Min. empfohlen. Zur symptomatischen Besserung sollte Erdmann zufolge Ivabradin vermehrt auch in Kombination mit einem Betablocker eingesetzt werden, wenn, wie bei vielen Patienten, die Herzfrequenz noch über 60 Schlägen/Min. liegt. Gute Erfahrungen hierzu 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 [3]. Die Sicherheit und Effektivität einer solchen Kombinationstherapie wurde überdies in der deutschen Praxisstudie REDUCTION bestätigt [4].

Dass Ivabradin bei KHK-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und hoher Herzfrequenz über 70 Schlägen/Min. über eine signifikante Reduktion des Infarkttrisikos auch die Prognose verbessert, war bereits in der BEAUTIFUL-Studie dokumentiert worden [5]. In besonderem Maße profitierte laut Erdmann eine Subgruppe von Patienten mit limitierender Angina-Symptomatik mit einer signifikanten Reduktion von Myokardinfarkten um 42 %, bei einer Herzfrequenz über 70 Schläge/Min. betrug die

Risikoreduktion sogar 73 % [6]. „Für Ivabradin ist damit bei stabiler KHK mit Angina pectoris zugleich eine symptomatische als auch prognostische Effektivität belegt“, so Erdmann, wodurch mit Ivabradin im Gegensatz zu allen anderen Substanzklassen beide wichtigen Therapieziele bei KHK und Angina pectoris mit einem Medikament erreicht werden können.

#### LITERATUR

Swedberg K et al. Lancet 2010; 376: 875-885.  
 Böhm M et al. Lancet 2010; 376: 886-894.  
 Tardif JC et al. Eur Heart J 2009; 30: 540-548.  
 Koester R et al. Clin Res Cardiol 2010; 99: 665-672.  
 Fox K et al. Lancet 2008; 372: 807-816.  
 Fox K et al. Eur Heart J 2009; 30: 2337-2345.

Quelle: Satellitensymposium auf der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 29. April in Mannheim. Veranstalter: SERVIER Deutschland GmbH

## ANKÜNDIGUNG

27. bis 31. August 2011

### ESC Congress 2011

#### VERANSTALTUNGSORT:

Paris Nord Villepinte, Roissy, France

#### KONTAKT:

ESC – European Society of Cardiology  
 2035 Route des Colles  
 Les Templiers - BP 179  
 06903 Sophia Antipolis Cedex, France  
 Tel.: +33-492947600, Fax: +33-492947601  
 E-Mail: info@escardio.org

www.escardio.org

# Einfache Operation verringert Bluthochdruck ohne Medikamente und verbessert Zuckerstoffwechsel

Gute Nachrichten für Bluthochdruck-Patienten, die auf Medikamente nicht gut ansprechen: Überaktiven Nierennerven, die Bluthochdruck verursachen, können mit einem einfachen Eingriff mittels Hochfrequenzstrom verödet und ausgeschaltet werden. „Es kann mit einer schnellen Normalisierung des Blutdrucks gerechnet werden“, berichtete Prof. Michael Böhm (Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar). „Im Durchschnitt senken wir den Blutdruck um 30 bis 40 mmHg.“ Das als „interventionelle renale Sympathikusdenervation“ bezeichnete, per Katheter ausgeführte Verfahren kann bei Patienten, bei denen auch unterschiedliche blutdrucksenkende Medikamente nicht helfen, „Methode möglicherweise Therapie der Wahl sein. Die Ergebnisse sind beeindruckend, wir sind sehr optimistisch.“ Die neue Behandlungsmethode, so Prof. Böhm, „führt nicht nur in Ruhe, sondern auch unter körperlicher Belastung und in der Erholungsphase zu einer deutlichen und signifikanten Blutdruckreduktion.“

## Auch Zuckerstoffwechsel-Situation verbessert sich nach Eingriff

Prof. Böhm: „Erstmals konnte jetzt gezeigt werden, dass sich auch die Zuckerstoffwechsel-Situation nach dem Eingriff deutlich verbessert.“ Das ist besonders angesichts des hohen Herz-Kreislauf-Risikos von Patienten mit nicht einstellbarem Bluthochdruck interessant und eröffnet neue therapeutische

Ansätze mit dem Ziel der Reduzierung von Risikofaktoren.

### Kleiner Eingriff beseitigt Ursache

Bei Bluthochdruck ist die Regulation des sympathischen Nervensystems häufig gestört und die Niere schüttet vermehrt Stresshormone wie Adrenalin aus. Die überaktiven Nervenenden, die den Bluthochdruck vermitteln, werden per Katheter mittels Hochfrequenzstrom verödet und somit ausgeschaltet. Der Eingriff erfolgt an beiden Nieren minimalinvasiv jeweils über die Nierenarterie und dauert etwa 30 bis 60 Minuten. Die Patienten sind während des Eingriffs ansprechbar, werden lokal betäubt und erhalten ein Schmerzmittel. „Ziel ist es, den Blutdruck dauerhaft zu senken und die



Prof. Michael Böhm aus Homburg/Saar: „Ziel ist es, den Blutdruck dauerhaft zu senken und die Medikamenteneinnahme langfristig zu reduzieren.“

Medikamenteneinnahme langfristig zu reduzieren, da viele der Betroffenen bis zu neun verschiedene Präparate täglich einnehmen müssen, jedoch ohne deutlichen Erfolg“, so Prof. Böhm. „Wir haben mittlerweile fast 50 Patienten mit der renalen Hochfrequenzablation behandelt.“

Fallen die laufenden Studien positiv aus, wird sich das neue Verfahren in der regulären Therapie von Bluthochdruckerkrankungen etablieren. Dies würde eine entscheidende Verbesserung in der Behandlung von schweren Bluthochdruckerkrankungen und deren Folgen bedeuten. Auch Folgeerkrankungen wie Schlaganfall, Herzschädigungen, Diabetes mellitus und durch Bluthochdruck bedingte Demenz könnten so wahrscheinlich vorgebeugt werden.

## Europäisches Exzellenzzentrum für Bluthochdruck

Die von Professor Böhm geleitete Klinik wurde vor zwei Jahren zum Europäischen Exzellenzzentrum für Bluthochdruck gewählt und ist aktuell an mehreren internationalen Studien zur Erforschung des neuen Verfahrens beteiligt und hat bislang die meisten Patienten in ganz Europa behandelt. In Deutschland nehmen neben Homburg noch einige weitere universitäre Zentren teil. Prof. Böhm ist Leiter der Studie in Deutschland.

Quelle: Pressegespräch anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vom 27. bis 30. April 2011 in Mannheim.



Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Schillinger

## MitraClip

# Katheter-gestützte Mitralklappenrekonstruktion am schlagenden Herzen

Wolfgang Schillinger, Göttingen

**Die Mitralsuffizienz ist der zweithäufigste Herzklappenfehler des Erwachsenen. Man unterscheidet degenerative Formen, bei denen Klappensegel und Sehnenfäden erkrankt sind, und funktionelle Formen, bei denen die Aufhängestrukturen betroffen sind. Die Mitralklappenchirurgie gilt als Goldstandard zur Behandlung der schweren Mitralsuffizienz. Sie zeigt eine vergleichsweise hohe Eingriffssicherheit und eine langfristig gute Klappenfunktion. Dennoch ist sie aufgrund der erforderlichen Eröffnung des Brustkorbes mit einem signifikanten operativen Trauma assoziiert, birgt Komplikationsrisiken und zieht eine mehrmonatige postoperative Rekonvaleszenz nach sich. Infolgedessen wird jeder zweite bis dritte Patient – meist hochbetagte oder multimorbide Patienten, aber auch Patienten mit Herzmuskelschwäche – der operativen Therapie nicht unterzogen.**

Die MitraClip-Technologie (Abbott Vascular) bietet Vorteile gegenüber chirurgischen Verfahren aufgrund der fehlenden Notwendigkeit der Brustkorberöffnung, der Stilllegung des Herzens und des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine. Über die V. femoralis wird standardisiert ein Führungskatheter am schlagenden Herzen in den linken Vorhof vorgeschoben und hierüber ein Platzierungskatheter mit dem Clip in die linke Kammer eingeführt. Unter kontinuierlicher Kontrolle mittels Echokardiografie und Röntgen werden die undichten Anteile der Mitralsegel mit dem Clip abgedichtet. Zum Erzielen eines optimalen Resultats sind eine mehrfache Repositionierung des Clips oder die Platzierung mehrerer Clips möglich.

### EVEREST

Am 4. April 2011 wurden die Zwei-Jahres-Daten der EVEREST-II-Studie auf dem Kongress des American College of Cardiology in New Orleans vorgestellt. EVEREST II ist eine randomisierte, kontrollierte Multizenter-Studie, die die MitraClip-Technologie mit der etablierten chirurgischen Therapie bei 279 Patienten mit schwerer Mitralsuffizienz und moderat erhöhtem chirurgischen Risiko vergleicht. 73 Prozent der eingeschlossenen Patienten hatte eine Erkrankung der Herzklappe selbst (degenerative Mitralsuffizienz) und 27 % des Klappenhalteapparats (funktionelle Mitralsuffizienz). MitraClip zeigte eine vergleichbare Verbesserung der Beschwerden und eine höhere Eingriffssicherheit als die Operation. Über den gesamten Beobachtungszeitraum von zwei Jahren war bei lediglich jedem fünften

Patienten der Clip nicht erfolgreich, so dass bei diesen Patienten doch eine Operation durchgeführt werden musste.

### ACCESS EUROPE

ACCESS Europe ist eine prospektive Beobachtungsstudie an 14 europäischen Zentren mit bislang 529 eingeschlossenen Patienten, die aufgrund schwerer Mitralsuffizienz einem MitraClip-Eingriff unterzogen wurden. ACCESS EUROPE repräsentiert ein „Real-World“-Kollektiv und zeigt daher Anwendung, Sicherheit und Nutzen der MitraClip-Therapie im gegenwärtigen klinischen Alltag. Im Vergleich zur EVEREST-II-Studie waren die Patienten der ACCESS EUROPE-Studie mit  $74 \pm 10$  Jahren älter. 78 Prozent der Patienten litten an einer Erkrankung des Klappenhalteapparats (funktionelle Mitralsuffizienz). Die 6-Monats-Ergebnisse dieser Patientensubgruppe wurden bei dieser 77. DGK-Jahrestagung erstmals präsentiert. Die Patienten wiesen zahlreiche Begleiterkrankungen und daher ein hohes operatives Risiko auf (berechnete

Sterblichkeit  $23 \pm 17$  %). Gerade bei diesen Patienten erwies sich der MitraClip-Eingriff als sehr sicher. Die 30-Tage-Sterblichkeit war mit 2 % sehr gering. Nach sechs Monaten hatten 80 % ein anhaltend gutes Ergebnis an der Mitralklappe mit nur geringer Restinsuffizienz (Schweregrad H 2), und 96,1 % war die Operation erspart geblieben. Klinisch ging dies mit einer deutlich geringeren Herzinsuffizienzsymptomatik sowie einer verbesserten Lebensqualität und Belastbarkeit einher.

### FAZIT

MitraClip zeigt eine deutliche funktionelle und symptomatische Besserung bei Patienten mit schwerer funktioneller und degenerativer Mitralsuffizienz und stellt eine Therapieoption für Patienten mit erhöhtem operativem Risiko dar.

MitraClip wurde 2008 in Deutschland eingeführt und wird momentan an ca. 50 deutschen Kliniken angeboten. Die führenden deutschen Zentren sind Hamburg-UKE mit über 200 sowie Göttingen-UMG, Hamburg-St. Georg, München-DHZ und Bernau-Herzzentrum mit jeweils zirka 100 Behandlungsfällen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Schillinger  
Universitätsklinikum Göttingen  
Herzzentrum, Abt. Kardiologie und Pneumologie  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
schiwolf@med.uni-goettingen.de



Abb. 1: Die Mitralsegel (Querschnitt) legen sich in den noch geöffneten Clip. Nach dem Schließen des Clips erhält die ursprünglich ovale Öffnung der Mitralklappe die Form einer Acht. Quelle: Abbott Vascular.

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### TAVI – Innovatives Verfahren bei schwerer Aortenklappenstenose Kathetergestützter Aortenklappenersatz für Hochrisikopatienten

Seit wenigen Jahren steht für den Aortenklappenersatz mit der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ein innovatives Verfahren zur Verfügung, das insbesondere für Patienten geeignet ist, bei denen der zurzeit als Goldstandard geltende konventionelle chirurgische Eingriff am offenen Herzen mit hohen Risiken verbunden wäre. Im Rahmen der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wurden die Ergebnisse der PARTNER-Studie vorgestellt, die die Sicherheit und Effektivität der Edwards SAPIEN Transkatheter-Herzklappe bei Patienten mit schwerer Aortenstenose evaluierte. Die Daten zeigen, dass die Ein-Jahres-Überlebensrate bei Patienten in der TAVI-Gruppe vergleichbar ist mit der von konventionell behandelten Patienten und unterstreichen die Möglichkeit einer minimalinvasiven Behandlung von Patienten mit hohem OP-Risiko.

In Deutschland erhalten jährlich rund 12.000 Patienten einen Aortenklappenersatz. Goldstandard für die Behandlung von Patienten mit schwerer Aortenstenose ist dabei die Operation am offenen Herzen. Für Patienten, bei denen kein operativer Ersatz der erkrankten Aortenklappe erfolgt, gibt es keine effektive Behandlungsmöglichkeit zur Prävention oder Verzögerung einer Krankheitsprogression. Studien belegen, dass die Überlebensrate bei 50 % aller untersuchten Patienten ohne Behandlung bei maximal zwei bis drei Jahren liegt, sagte Prof. Dr. Dr. Friedhelm Beyersdorf, Freiburg im Breisgau, im Rahmen eines Pressegesprächs. Die meisten Patienten können zwar mit einem traditionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (Aortic Valve Replacement, AVR) behandelt werden. Bei vielen älteren, oft multimorbiden, schwer kranken Hochrisikopatienten und inoperablen Patienten wäre eine weniger invasive Alternative zur offenen Herzoperation jedoch wünschenswert, um die Mortalität zu reduzieren und auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Seit 2002 wird die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation,

TAVI), ein innovatives, minimalinvasives Verfahren, klinisch eingesetzt. Es wird inzwischen in rund 100 spezialisierten deutschen Herzzentren angeboten und trägt dazu bei, die unbefriedigende Drei-Jahres-Überlebensrate von nur 30 % bei den aus unterschiedlichen Gründen unbehandelten Patienten zu verbessern. Denn einer der Gründe, weshalb bei 56 % der symptomatischen Patienten in Europa keine OP durchgeführt wird, ist ein zu hohes Operationsrisiko.

Mit der TAVI sind multidisziplinäre Herzteams jetzt in der Lage, die Klappe entweder transfemorale oder transapikal zu ersetzen, wie Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck, Hamburg, erläuterte. Dabei wird die faltbare Aortenklappe dem Patienten am schlagenden Herzen eingesetzt. Das Verfahren sollte an einem spezialisierten Zentrum von einem Team aus Chirurgen, Kardiologen, Anästhesisten und Bildgebungsspezialisten durchgeführt werden. Ihre enge Abstimmung ist unerlässlich für die Indikationsentscheidung bei jedem einzelnen Patienten, da jede Methode ihre Vor- und Nachteile für bestimmte Patientengruppen hat und individuell entschieden werden muss. „Insgesamt“, so resümierte Kuck, „ist das neue Verfahren ein großer

Fortschritt, auf den wir nicht mehr verzichten können.“

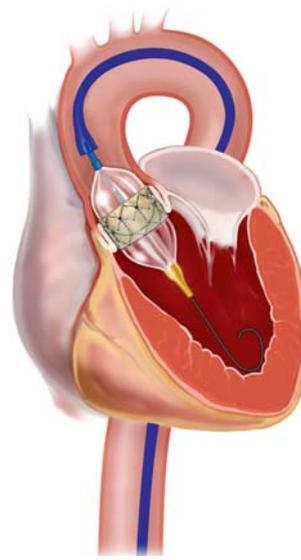
#### Edwards Lifesciences erreicht primäre Endpunkte in Transkatheter-Herzklappen-Studie

Die PARTNER-Studie (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) ist die weltweit erste randomisierte zulassungsrelevante Kontrollstudie zur Bewertung von Transkatheter-Aortenklappen in zwei Patientenkohorten (A und B).

In der Kohorte A der PARTNER-Studie wurden 699 Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose untersucht, bei denen ein hohes Risiko in Bezug auf einen herkömmlichen Eingriff am offenen Herzen nachgewiesen wurde. Die kürzlich veröffentlichten Studienergebnisse zeigen, dass die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Patienten mit

schwerer Aortenstenose, die ein hohes Operationsrisiko aufwiesen, in Bezug auf die Gesamtmortalität nach einem Jahr gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz (AVR) mindestens gleichwertig (24,2 vs. 26,8 %) war, berichtete Beyersdorf. Insgesamt war die 30-Tage-Mortalität in beiden Studienarmen niedriger als erwartet: 3,4 % mit TAVI und 6,5 % mit AVR (bei einem kalkulierten Operationsmortalitätsrisiko von 11,8 %). Obwohl in der PARTNER-Studie (Kohorte A) eine frühe Produktgeneration zum Einsatz kam und die behandelnden Ärzte über eine limitierte Anwendungserfahrung verfügten, wurde die niedrigste TAVI-Mortalität aller multizentrischen Edwards SAPIEN-Studien erreicht. Die im NEJM veröffentlichten Ergebnisse der Studien-Kohorte B bei 358 als inoperabel eingestuften Patienten mit schwerer Aortenstenose belegen, dass die Patienten nach der Implantation der ballonexpandierbaren Edwards SAPIEN Transkatheter-Herzklappe nicht nur eine verbesserte Überlebensrate aufwiesen, sondern auch von einer wesentlich verbesserten Lebensqualität profitierten. Gemessen an einer 100-Punkte-Skala, auf der eine Besserung um 20 Punkte als wesentlich gilt, erreichten die Patienten, denen eine Edwards SAPIEN Transkatheter-Herzklappe implantiert wurde, laut KCCQ-Fragebogen nach einem Jahr eine um 25 Punkte bessere Lebensqualität als die Patienten der Kontrollgruppe.

Quelle: Pressegespräch „Neue Behandlungsoption für Risikopatienten mit Aortenstenose: TAVI reduziert Mortalität und verbessert Lebensqualität“ am 28. April 2011 in Mannheim, Edwards Lifesciences.



Edwards Lifesciences.

Implantation SAPIEN Transkatheter-Herzklappe.

## ANKÜNDIGUNG

10. bis 13. September 2011 in Berlin

### 3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

#### VERANSTALTUNGSORT

Estrel Convention Center

#### TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Ulrich Frei, Berlin

#### COPRÄSIDENTIN

Prof. Dr. Christiane Erley, Berlin

#### TAGUNGSSEKRETÄR

Prof. Dr. Ralf Schindler

Campus Virchow-Klinikum

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt

Internistische Intensivmedizin und Nephrologie

Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

#### VERANSTALTER

Aey Congresse GmbH

Seumestraße 8, 10245 Berlin

Tel.: +49-30-2900659-4

Fax: +49-30-2900659-5

E-Mail: nephrologie2011@aey-congresse.de

www.aey-congresse.com/  
nephrokongress2011

## Biomarker in kardiologischen Settings

# Copeptin: Die Kinetik macht den Unterschied

**Die Frühdiagnostik des akuten Koronarsyndroms (ACS) stellt in der klinischen Routine weiterhin eine Herausforderung dar. Oft sind die Symptome wie plötzliche Atemnot, Brustschmerz sowie Todesangst nicht eindeutig. Die Ursachen für diese Symptome können sehr unterschiedlich sein, daher gehört neben der sorgfältigen Anamnese die Anwendung von Biomarkern zur genaueren Differenzierung und Interpretation inzwischen zur kardiologischen Routine. Um diese initialen Prozesse jedoch vor allem zeitlich noch zu optimieren, werden innovative Markerstrategien benötigt. Neue Daten bestätigen jetzt für Copeptin und Troponin: Gemeinsam sind sie stark.**

### Optimierte Ausschlussdiagnostik für den akuten Myokardinfarkt

Eine präzise Frühdiagnostik des akuten Koronarsyndroms ist der Schlüssel für die Verbesserung der Effizienz in der Notaufnahme. Die Patienten können damit zeitnah auf den richtigen Behandlungspfad gelenkt werden, zudem werden durch eine frühe und sichere Rule out-Entscheidung erhebliche Kosten gespart, erklärte Prof. Dr. Evangelos Giannitsis, Heidelberg. Momentan verhindert jedoch der zeitverzögerte Anstieg von Troponin, das „blinde Fenster“ in den ersten sechs bis acht Stunden, eine schnellere Diagnostik.

Um dieses Fenster zu schließen, hat man die Performance verschiedener anderer Ischämie marker verglichen, kommt aber zu dem Schluss, dass die additive Bestimmung eines Nekrose markers zusätzlich zu hochsensitivem Troponin T initial keinen zusätzlichen Nutzen in der Frühdiagnostik hat [1].

Auf der Suche nach Alternativen, die auf anderen Pathomechanismen beruhen als der Ischämie, rückte in jüngster Zeit Copeptin in den Fokus der Forschung. Copeptin ist der C-terminale Teil des Prohormons von Arginin-Vasopressin (AVP). Im Gegensatz zu AVP, dessen Messung im Rahmen der Diagnose in der Praxis problematisch ist, eignet sich Copeptin als Biomarker für endogenen Stress in der klinischen Praxis: Es ist schnell, sehr sensitiv und ohne große Vorbereitung mit einem Sandwich-Immunoassay nachweisbar [2]. Sein „besonderer Charme“, so beschrieb Giannitsis den Vorteil von Copeptin, „liegt in seiner besonderen Kinetik im ganz frühen Zeitfenster.“

Diese in Tierexperimenten nachgewiesene Eigenschaft lässt sich auch in der klinischen Realität sehr gut beobachten: Ein in die Heidelberger Klinik mit typischen Brustschmerzen eingelieferter Patient ohne spezifische EKG-Veränderungen zeigte bei Aufnahme negative Troponin-Werte. Das Copeptin war zu diesem Zeitpunkt auffällig

hoch – ein Hinweis auf extremen endogenen Stress und damit die Notwendigkeit weiterer Abklärung. In gleichem Maße, wie in den Folgemessungen das hochsensitive Troponin anstieg, fiel Copeptin wieder ab.

### Drei große Studien zeigen exzellenten negativ prädiktiven Wert durch die Kombination von Troponin und Copeptin

Die hilfreiche Zeitkinetik von Copeptin wurde 2009 in der im JACC publizierten Arbeit von Reichlin und Müller [3] belegt. Sie untersuchten 487 Patienten mit Thoraxschmerz in der Notaufnahme hinsichtlich der Ansprache auf Copeptin. Bei Patienten, die sich früh nach Schmerzbeginn vorgestellt hatten, waren relativ hohe Copeptinspiegel gemessen worden, während Troponin noch nicht nachweisbar war. Je länger der Zeitpunkt des Schmerzbeginns seit der Aufnahme zurücklag, desto geringer war die Copeptinkonzentration, während gleichzeitig die Troponin T-Konzentration anstieg. Diese unterschiedliche Kinetik hat einen additiven diagnostischen Wert bei der Detektion des akuten Myokardinfarktes. In der ROC-Analyse zeigte sich aber auch, dass der unspezifische Marker Copeptin für sich allein nicht so gut abschneidet. Die AUC betrug in der

ersten Blutprobe nach Aufnahme für Troponin allein 0,86, stieg in Kombination mit Copeptin jedoch auf 0,97 an. Erst die Kombination von Troponin mit Copeptin verbessert also die Performance für den frühen Rule out entscheidend. Der negativ prädiktive Wert für akuten Myokardinfarkt bei Aufnahme lag für diese Biomarker-Kombination bei 99,7 % (Abb. 1), ermittelt durch einen initial negativen Troponinwert, kombiniert mit einem Copeptin Cut off-Wert von 14 pmol/l.

Die für das Copeptin erhobenen Befunde wurden in einer weiteren Studie (n=1386 mit kardialen Thoraxschmerz, instabiler Angina pectoris bzw. Infarkt) von Keller und Blankenberg bestätigt. Auch hier konnte eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Performance bei Kombination von Troponin T und Copeptin nachgewiesen werden. Insbesondere in der ganz frühen Phase nach Aufnahme, d.h. innerhalb von drei Stunden nach Einsetzen des Schmerzes, habe man einen deutlichen diagnostischen Zugewinn, erläuterte Giannitsis.

Eine eigene aktuelle Studie auf der Heidelberger CPU ergänzt die oben beschriebene Datenlage zur Evaluation von Copeptin als effizienten Biomarker in der frühen Infarkt-diagnostik. Eingeschlossen waren 503 Patienten mit ACS. Mit 94 Punkten nach GRACE-Score handelt es sich um ein Kollektiv mit mittlerem Risiko. Die Mehrzahl der Patienten wurde innerhalb der ersten sechs Stunden nach Schmerzbeginn eingeliefert. Giannitsis et al. konnten hierin ebenfalls nachweisen, dass durch die Kombination von hochsensitivem Troponin T und Copeptin mit einem > 99 %igem Vorhersagewert der

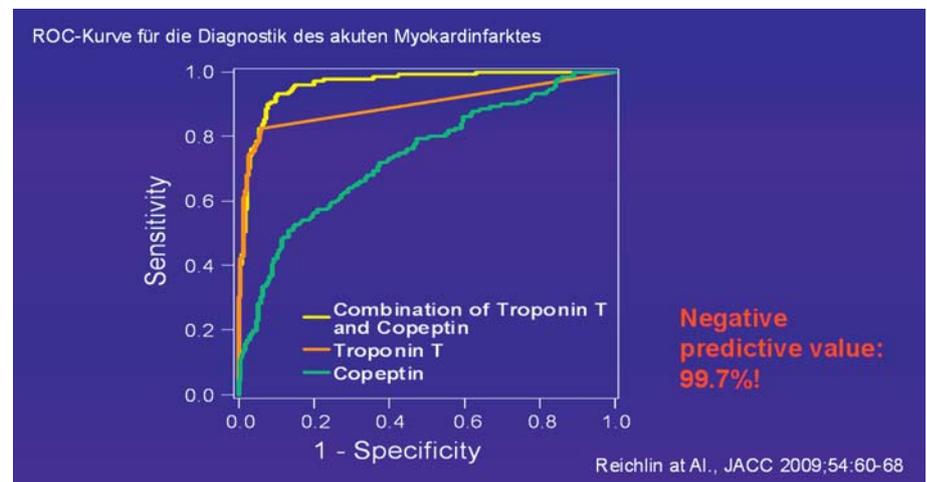


Abb. 1: Der negativ prädiktive Wert für die Kombination von Troponin T und Copeptin lag bei 99,7 %.

Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts zuverlässig möglich ist. Insgesamt hätten 208 Patienten mit Copeptin-Werten unter 14 pmol/l ausgeschlossen werden können, die keinen Infarkt erlitten hatten.

### Schnelle Ausschlussdiagnose ist wirtschaftlich

Die richtige Beurteilung von Symptomen in der Notaufnahme, ob es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, wie akuter Myokardinfarkt, Aortendissektion oder Lungenembolie handelt, hat nicht nur für den Patienten selbst eine große Bedeutung, sondern ist auch ökonomisch relevant: Braucht der Patient weitere kostenintensive Diagnostik und eine engmaschige Überwachung auf einer Spezialstation oder kann er ambulant weiter behandelt werden? Ist er ernsthaft erkrankt oder braucht er „nur“ Zuwendung? Bindet der Patient mit „harmloser“ Ursache seiner Schmerzen (personelle und technische) Ressourcen, die anderen schwer kranken verloren gehen? Die jeweilige Antwort auf diese Fragen hat erhebliche Konsequenzen, wie Prof. Dr. Christian Müller aus Basel demonstrierte.

Bei einer großen Zahl von Patienten gelingt diese Beurteilung mithilfe des zur Verfügung stehenden diagnostischen Instrumentariums bereits sehr gut, so der Schweizer Kardiologe. Aber „bei Patienten, bei denen erst bei der zweiten Troponinmessung der Infarkt festgestellt wird, verlieren wir mehrere Stunden für eine adäquate Therapie, das Mortalitätsrisiko erhöht sich dramatisch und die Patienten sind extrem verunsichert.“ Deshalb, so betonte Müller, sind die Effekte einer Kombination der beiden Signale „kardiale Nekrose“ (Troponin) und „endogener Stress“ (Copeptin) für die schnellere Diagnose und damit die gesamte weitere Logistik so bedeutsam.

Die von Prof. Müller vorgestellte APACE-Studie, eine internationale Multicenterstudie mit insgesamt 1247 Patienten, untersuchte im Vergleich „Guideline-based Algorithmus (Ist) vs. Experimenteller Algorithmus (mit Copeptin)“ u. a. auch die operativen und ökonomischen Auswirkungen, wenn Copeptin zum „early rule-out“ angewendet würde, und zwar bei Patienten, die initial kein Troponinsignal haben.

Diese Analyse ergab, dass der zusätzliche Einsatz von Copeptin, verwendet ausschließlich zum Rule out, das Patientenmanagement deutlich verbessert [5].

Müller resümierte: Die in der Beobachtungsstudie erhobenen Daten sind durch die drei oben beschriebenen Studien dokumentiert. Sie unterstreichen, dass die diagnostische Genauigkeit der Kombination von Tro-

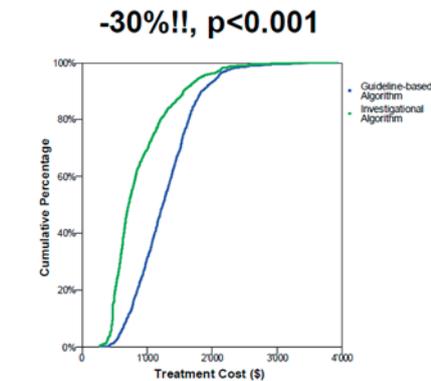


Abb. 2: Copeptin reduziert die Behandlungskosten (Twerenbold R, et al. Eur Heart J 2010; 31 [Abstract Supplement], 227-8).

ponin und Copeptin der von Troponin allein signifikant überlegen ist. Durch ein frühes Rule out des AMI konnte die Zeit bis zur Entlassung bei gleicher Sicherheit von 260 Minuten im guideline-basierten Algorithmus auf nur 90 Minuten mit der Troponin-Copeptin-Kombination signifikant verkürzt werden. Es wurde eine mögliche Kostenersparnis um 30 % errechnet. (Abb. 2)

### Prognostische Überlegenheit von MR-proADM

Ebenso interessant wie schwierig zu evaluieren ist der Stellenwert von Biomarkern für eine prognostische Einschätzung kardiologischer Patienten, verdeutlichte Priv.-Doz. Dr. Stefan Störk, Würzburg. Um jedoch schneller, für den Patienten sicherer und gleichzeitig kosteneffizienter zu arbeiten, wurden in der Vergangenheit auch verschiedene Biomarker und Kombinationsmodelle hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht. Allgemein lässt sich feststellen, dass insbesondere bei der kombinierten Anwendung verschiedener zur Verfügung stehender Parameter zur Risikostratifizierung die Hinzunahme eines Biomarkers neuerer Generation die prognostische Aussagekraft deutlich verbessert. Bestätigt wurde diese Hypothese in einer im N Engl J Med 2008 publizierten Arbeit, die in einem 10-Jahres Follow up bei mehr als 1000 Patienten (135 c/v Ereignisse) Risikofaktoren für kardialen Tod erfasste und beobachtete, bei welchen Patienten die Ereignisse eintraten. [6] Mit den anhand von Biomarkern gemessenen Werten konnte die prognostische Vorhersagbarkeit deutlich gesteigert werden (in der C-Statistik für Tod kardiovaskulärer Ursache 66,4 mit etablierten Risikomarkern vs. 76,6 mit verschiedenen Biomarkern).

Für den Herzinsuffizienzforscher besonders interessant ist in Bezug auf die Prognoseeinschätzung der relativ neue Parameter Adrenomedullin (ADM), eine Substanz mit

vielen kardiovaskulären Effekten. MR-pro-Adrenomedullin, ein Surrogat-Marker für das hormonell aktive ADM, erfüllt alle Kriterien eines erfolgreichen Biomarkers und eignet sich besonders für die Risikoeinschätzung bei Patienten mit akuter gestativer Herzinsuffizienz sowie bei Patienten mit Dyspnoe, und zwar besser als etablierte Marker wie z. B. BNP und NT-proBNP. Seine besondere Stärke ist, dass der MR-proADM-Test bei akuter Herzinsuffizienz im Vergleich zu BNP und NTproBNP eine überragende prognostische Genauigkeit aufweist. Besonders bei einer kurzfristigen Einschätzung des Krankheitsverlaufs, d.h. bei der Prognose innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme ist MR-proADM überlegen [7].

Vor diesem Hintergrund untersuchten Störk et al. bei 1032 Patienten in einem Multi-markermodell die Aussagekraft verschiedener Marker bezüglich ihrer Prognose. Die Patienten waren älter als 70 Jahre, litten unter chronischer systolischer Herzinsuffizienz und einer Reihe von Komorbiditäten und befanden sich im NYHA-Stadium II und III. Hierin erwiesen sich Adrenomedullin und Copeptin unter allen evaluierten Biomarkern als die viel versprechendsten prognostischen Marker. MR-proADM zeigte einen leichten Vorteil.

Auch wenn noch viele Fragen offen und weitere Studien erforderlich sind, um neue Biomarker flächendeckend in die klinische Routine zu implementieren, zeigte auch dieses Symposium im Rahmen der Jahrestagung der DGK, dass ihre Anwendung gerade in der Kardiologie schon jetzt zur Verbesserung der Patientenversorgung und zum sparsamen Umgang mit Ressourcen beitragen kann. Die zukünftige Forschung an Troponin, Copeptin, Adrenomedullin und Co. bleibt spannend.

Elke Klug, Berlin

### LITERATUR

- 1 McCann et al., Eur Heart J 2008; 29: 2843
- 2 Morgenthaler NG, et al. Clin Chem 2006; 52: 112-9
- 3 Reichlin T, et al., J Am Coll Cardiol 2009; 54: 60-8
- 4 Keller T, et al. J Am Coll Cardiol 2010; 55:2096-2106
- 5 Twerenbold R, et al. Eur Heart J 2010; 31 (Abstract Supplement), 227-8
- 6 Zethelius B, et al. N Engl J Med 2008; 358: 2107-16
- 7 Meisel A, et al. JACC 2010; 55: 2062-76

Quelle: Symposium „Klinische Erfahrungen mit Copeptin in der kardiologischen Tagesroutine“ im Rahmen der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, 28. April 2011 Veranstalter: Thermo Fisher Scientific

## MEDNEWS

# Medikamenten-beschichtete Ballons halten verschlossene Blutgefäße offen

Die neuartige Behandlungsmethode der Medikamenten-beschichtete Ballons ermöglicht künftig eine noch wirksamere Behandlung von verengten Blutgefäßen, berichtet Prof. Dr. Bruno Scheller (Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar) bei einem Pressegespräch anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Drug-Eluting Balloons (DEB) sind mit dem wachstumshemmenden Medikament Paclitaxel beschichtet, das am Ort der Gefäßverengung sofort freigesetzt wird. Es verhindert den neuerlichen Verschluss (Restenose) des zuvor gedehnten Gefäßes durch Überwuchern der erweiterten Stelle. Nach dem Eingriff bleibt, anders als bei Medikamentenfreisetzenden Gefäßstützen (Drug-eluting stents, DES), keine mechanisch wirkender Fremdkörper zurück.

„Medikamenten-beschichtete Ballonkatheter erscheinen in Herzkranzgefäßen vor allem für Situationen geeignet, bei denen die Einlage eines Stent ungünstig ist“, bilanziert

Prof. Scheller. „Außerdem konnte die Wirksamkeit des DEB bei Verengungen kleiner Herzkranzgefäße und in Aufzweigungen von Blutgefäßen (Bifurkationen) nachgewiesen werden. Auch bei Gefäßverengungen im Bein zeigte sich im Vergleich zur konventionellen Dehnung eine deutliche Verminderung der Wiederverengungshäufigkeit und erneuter Eingriffe. Der Einsatz möglichst kurzer Stents für Dissektionen in Kombination mit DEB für das gesamte erkrankte Areal könnte Vorteile gegenüber einer vollständigen Stent-Versorgung sehr langstreckiger Gefäßeinengungen (Koronarläsionen) haben.“

## Kurzfristige Arzneimittelfreisetzung reicht aus

Die Entwicklung des DEB beruht auf der Entdeckung, dass keine lang anhaltende Arzneimittelfreisetzung nötig ist, um eine Restenose langfristig zu verhindern. Im Rahmen der Forschungsarbeiten wurde ein spezielles Verfahren entwickelt, um einen Ballonkatheter mit Paclitaxel in einer speziellen Matrix zu beschichten. Allerdings, so Prof. Scheller, müssen Möglichkeiten und Grenzen von DEB und deren unterschiedlichen Konzepten zukünftig in Studien weiter untersucht werden. In Deutschland sind derzeit 5 DEB für die Anwendung am Herzen sowie 3 DEB für periphere Gefäße zugelassen.

Quelle: DGK

## ANKÜNDIGUNG

6. bis 8. Oktober 2011 in Düsseldorf

### 2011 – Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe „Herzschrittmacher und Arrhythmie“

#### KONGRESS-ORT:

Maritim Hotel Düsseldorf  
Maritim-Platz 1  
40474 Düsseldorf

#### TAGUNGSPRÄSIDENT HERBSTTAGUNG:

Prof. Dr. M. Gawaz, Tübingen

#### TAGUNGSPRÄSIDENT RHYTHMOLOGIETAGUNG:

Prof. Dr. J. C. Geller, Bad Berka

#### VERANSTALTER:

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

#### KONGRESS-ORGANISATION:

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

<http://ht2011.dgk.org/>



## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Vorteil für Ticagrelor in der ACS-Therapie

Mit Ticagrelor (Brilique™) steht seit Anfang des Jahres ein oraler Thrombozytenaggregationshemmer im deutschen Markt zur Verfügung, der Studiendaten zufolge die kardiovaskuläre Mortalität stärker senkt als Clopidogrel. Einsetzbar ist Ticagrelor, gleichzeitig eingenommen mit ASS, bei einem breiten Patientenkollektel: Sowohl Patienten mit instabiler Angina pectoris als auch Betroffene mit Myokardinfarkt profitieren, unabhängig davon, ob sie rein medikamentös, invasiv oder chirurgisch behandelt werden. Über die Daten aus der Zulassungsstudie PLATO diskutierten Experten auf einem Symposium des Unternehmens AstraZeneca im Rahmen der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim.

„Für Patienten ist das Überleben der entscheidende Parameter“, sagte Professor Uwe Zeymer, Ludwigs-hafen, und verwies auf eine Studie, die Patienten nach ihrer Lebensqualität befragte. Den Ergebnissen zufolge waren die Patienten überwiegend nicht bereit, Lebensjahre zu „opfern“, um dafür zehn Jahre in vollständiger Gesundheit zu leben. Sie waren eher bereit, eine Behinderung in Kauf zu nehmen als eine Verkürzung ihrer Lebenszeit. „Das

Hauptziel unserer therapeutischen Bemühungen sollte daher die Senkung der Sterblichkeit sein“, so Zeymer weiter. Trotz neuer Therapien liegt die Sterblichkeit im ersten Jahr nach einem ACS-Ereignis in Deutschland noch deutlich über 10%. Um die Sterblichkeit zu senken, sind neben dem Einsatz effektiver Therapien im Praxisalltag weitere Faktoren entscheidend. Dr. Benny Levenson, Berlin, führte aus, dass eine antithrombozytäre Erhaltungstherapie, wie in den Leitlinien empfohlen, über zwölf Monate andauern und nicht unterbrochen werden sollte. „Für ein optimales Patientenmanagement ist außerdem eine Sektor übergreifende Kooperation in der Sekundärprophylaxe des ACS relevant“, sagte Levenson.

Ticagrelor ist der erste Vertreter einer neuen chemischen Substanzklasse, der sogenannten CPTPs (Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine). Die Ergebnisse der groß angelegten PLATO-Studie mit insgesamt mehr als 18.600 Patienten zeigen, dass Ticagrelor das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses signifikant stärker senkt als Clopidogrel (9,8 vs. 11,7%,  $p < 0,001$ ). „Ticagrelor ist darüberhinaus der erste orale Thrombozytenaggregationshemmer, der in einer kontrollierten klinischen Stu-



Prof. Dr. Uwe Zeymer aus Ludwigs-hafen betonte: „Für Patienten ist das Überleben der entscheidende Parameter.“

die die kardiovaskuläre Sterblichkeit von ACS-Patienten im Vergleich zu Clopidogrel signifikant senken konnte“, so Prof. Evangelos Gian-nitsis, Heidelberg (4,0 vs. 5,1%,  $p = 0,001$ ). Die relative Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität lag in PLATO bei 21%. Ein weiterer Vorteil von Ticagrelor liegt in dem breiten Patientenkollektel, das von dem Wirkstoff profitiert: Gleichzeitig eingenommen mit ASS, ist Ticagrelor wirksam bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung, unabhän-

gig davon, ob die Patienten rein medikamentös, invasiv oder chirurgisch behandelt werden. Die Gesamtzahl der schweren Blutungen unter Ticagrelor war in PLATO nicht häufiger als unter Clopidogrel. „Die Therapie mit Ticagrelor ist wirksam und verträglich und bedarf darüberhinaus keiner Individualisierung oder Wirksamkeitskontrolle durch Messung der Plättchenfunktion.“, verdeutlichte Prof. Christoph Bode, Freiburg. Ticagrelors Bedeutung als neue Therapieoption bei ACS spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider. Ticagrelor erhielt in den „Guidelines for Myocardial Revascularization“ der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der European Society for Cardio-Thoracic Surgery sowohl für Patienten mit STEMI als auch für Patienten mit NSTEMI und instabiler Angina pectoris den Evidenzgrad IB.

#### Literatur:

Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009, 361(11): 1045-57.

Quelle: Satellitensymposium „CV-Mortalität senken – von PLATO zur Praxis“ auf der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie am 29. April in Mannheim. Veranstalter: AstraZeneca GmbH

### 500 Tage Dronedaron in Deutschland Neuer Stellenwert der antiarrhythmischen Therapie beim Vorhofflimmern durch Prognoseverbesserung

Seit gut 500 Tagen bewährt sich das Antiarrhythmikum Dronedaron (Multaq®) in Deutschland in der Praxis: Dronedaron zeigt als erstes antiarrhythmisches Medikament bei nicht-permanentem Vorhofflimmern in Studien eine Reduktion kardiovaskulär-bedingter Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle jeglicher Ursache. Dies führte zur Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC). Dronedaron wurde als Therapieoption der ersten Wahl für den Erhalt des Sinusrhythmus bei Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern (VHF) (ausgenommen sind Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV oder instabiler – Dekompensation innerhalb des letzten Monats – Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II) in die ESC-Leitlinien aufgenommen. Zudem empfehlen die Leitlinien Dronedaron als einziges Antiarrhythmikum zur Reduktion von kardiovaskulären Hospitalisierungen bei Patienten

mit nicht-permanentem VHF und kardiovaskulären Risikofaktoren. In Deutschland wurden seit Zulassung über 70.000 Patienten mit Dronedaron behandelt. „Die Behandlungsverläufe erlauben wichtige Rückschlüsse für den zukünftigen korrekten Einsatz in der Praxis“, erläuterte Prof. Dr. Dieter Paar, Direktor Medical and Scientific Affairs der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH während des Pressegesprächs des Unternehmens am 9. Juni 2011 in Frankfurt am Main.

„Der korrekte Einsatz von Dronedaron bei den Patienten, für die es geeignet ist, ist uns auch weiterhin ein sehr wichtiges Anliegen“, so Paar. „Wir haben die Ärzte daher von Beginn an bei der Therapieführung der Patienten unterstützt: Nicht nur mit der Fachinformation, sondern auch mit einer Informationskarte zu den wichtigsten sicherheitsrelevanten Themen. Diese ermöglicht dem behandelnden Arzt eine schnelle Übersicht bei dem korrekten Einsatz

von Dronedaron zu Gegenanzeigen, Wechselwirkungen, Vorsichtsmaßnahmen sowie weiteren Warnhinweisen und Empfehlungen.“ Gleichzeitig werde das klinische Forschungsprogramm zu Dronedaron fortgesetzt: Die multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie PALLAS soll mit mehr als 10.000 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern den potentiellen klinischen Nutzen von Dronedaron bei der Verminderung von schweren kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen beurteilen.

#### Vermeidung von Krankenhausaufenthalten

VHF erhöht das Risiko der Betroffenen für Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Tod, wodurch es zu einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beiträgt. „Diese häufigste Rhythmusstörung reduziert zudem die Lebensqualität der Betroffenen deutlich“, so Prof. Dr. Hendrik Bon-

nemeier, Kiel. „Mit der Zulassung von Dronedaron mit seinen positiven Effekten unter anderem auf die Hospitalisierungsrate bekommt die antiarrhythmische Therapie einen neuen Stellenwert“, führte Bonnemeier aus. Die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten hat als Therapieziel der VHF-Therapie Einzug in die neuen ESC-Leitlinien gehalten, die zudem die Sicherheit bei der Rhythmuskontrolle über die Effektivität stellen. „Hospitalisierungen ängstigen viele Patienten und auch der damit für die Betroffenen verbundene organisatorische Aufwand sei nicht zu unterschätzen“, so der Kardiologe. Dass der Aspekt Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt immer stärker in den Mittelpunkt rücke, sei sehr zu begrüßen, so Bonnemeier weiter.

Quelle: Pressegespräch der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH am 9. Juni 2011 in Frankfurt am Main.