

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

*im Juni und Juli dieses Jahres wurden am Herz-Zentrum Bad Krozingen erstmals stentgestützte Aortenklappenprothesen über den transfemorale oder transapikale Zugangsweg implantiert. Wir betrachten dies als wichtigen Meilenstein in der Entwicklung neuer Behandlungskonzepte für den häufigsten Herzklappenfehler des älteren Menschen.*

*Die erfolgreiche minimal-invasive Implantation stentgestützter Aortenklappenprothesen ist das Ergebnis fruchtbarer Zusammenarbeit von Herzchirurgen, Interventionskardiologen und Kardioanästhesisten, die gemeinsam im Katheterlabor oder im Operationssaal den Eingriff durchführen. Wir sind überzeugt, dass damit ein neues Zeitalter im Zusammenwirken der Disziplinen angebrochen ist, in dem die Fächergrenzen immer mehr verschwinden.*

*Der konventionelle operative Aortenklappenersatz kann auch im hohen Alter mit sehr niedrigem Risiko und exzellenten Langzeitergebnissen durchgeführt werden. Die Anwendung der neuen Verfahren wird deshalb auf Patienten beschränkt bleiben, bei denen ein sehr hohes Risiko für den konventionellen Aortenklappenersatz besteht. Dennoch sind die Frühergebnisse der minimal-invasiv implantierten stentgestützten Aortenklappenprothesen sehr beeindruckend. Lesen Sie hierzu den Fallbericht unserer ersten Patientin mit transfemoralem Aortenklappenersatz von Herrn Dr. Büttner in diesem Heft. Über die transapikale Implantation wird Herr Dr. Günkel im nächsten Heft berichten.*

*Eine entspannte Sommerzeit wünscht Ihnen*

*Ihr  
Franz-Josef Neumann*

<b>Fortbildung</b>	<b>4</b>	<i>Operative Verfahren bei Koronarstenosen – wie ist der Stand? (Teil 1)</i>
<b>Der besondere Fall</b>	<b>13</b>	<i>Erste perkutane Implantation einer Aortenklappenbioprothese im Herz-Zentrum Bad Krozingen</i>
<b>Frühbesprechung</b>	<b>18</b>	<i>Dabigatran und Rivaroxaban: Neue Optionen in der Antikoagulation?</i>
	<b>25</b>	<i>Homocysteinsenkung durch B-Vitamine zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse</i>
<b>Geschäftsführung</b>	<b>27</b>	<i>Beckmann-Medaille der DGPR für Prof. Dr. Helmut Gohlke</i>
	<b>28</b>	<i>Die Fusion mit Teilen der Universitätsklinik Freiburg</i>

## 4 Operative Verfahren bei Koronarstenosen - wie ist der Stand? (Teil 1)

von H.-J. Büttner und F.-J. Neumann

Nach der Pionierarbeit von Andreas Grüntzig, der 1977 die erste Ballonangioplastie einer Koronarstenose durchführte, war die perkutane Koronarintervention (PCI) zunächst nur eine Behandlungsoption für isolierte proximale Koronarstenosen, die nicht das Gefäßostium oder den linken Hauptstamm miteinbezogen. In den späten 1980er Jahren wurden koronare Stents entwickelt, die durch Vermeidung von dissektionsbedingten Gefäßverschlüssen die Katheterintervention sicherer machten und auch die Restenoserate im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation senkten. Das neue Problem der subakuten Stentthrombose konnte durch Verbesserung der peri- und postinterventionellen antithrombotischen Behandlung und das Konzept der dualen Plättchentherapie deutlich reduziert werden. Mit zunehmender Zahl der Stentimplantationen wurde allerdings die durch überschießende Proliferation von Neointima verursachte Restenosierung, die in 10 % bei einfachen Läsionen und in mehr als 50 % bei Diabetikern mit diffuser Koronarerkrankung auftrat, ein bedeutsames Problem.

Die Einführung von medikamentenbeschichteten Stents (DES= Drug Eluting Stents), die durch Abgabe eines antiproliferativen Medikamentes die Restenoserate und erneute Notwen-

digkeit einer Revaskularisationsmaßnahmen im Vergleich zu unbeschichteten Stents um bis zu 80 % senken können, wurde daher von den Interventionskardiologen als entscheidender Durchbruch gefeiert. Mit der breiten Anwendung von DES gab es dann allerdings Hinweise auf ein Problem, das bei unbeschichteten Stents nicht entsprechend wahrgenommen wurde: Die wohl primär durch eine verzögerte Einheilung von DES bedingte späte Stentthrombose. Zwar ist die Gesamtzahl der Stentthrombosen bei unbeschichteten Stents und DES nicht unterschiedlich, aber Thrombosen später als ein Jahr nach Implantation treten bei DES geringgradig häufiger auf. Durch systematische Metaanalyse der randomisierten Studien konnte allerdings eindeutig belegt werden, dass die beiden gefürchteten Komplikationen der Stentthrombose, Tod und Myokardinfarkt nach DES-Implantation im Langzeitverlauf nicht häufiger sind als nach Implantation unbeschichteter Stents (1). Dies trifft auch für so genannte „Off-label“-Indikationen zu, mit Einsatz von DES in komplexen Läsionen, die bislang nicht in randomisierten Studien mit klinischem Endpunkt untersucht wurden (2).

Obwohl nach Implantation von DES im Vergleich zu unbeschichteten Stents kein erkennbar erhöhtes Lang-

zeitrisiko besteht, müssen die Vorteile der DES gegenüber den Nachteilen, wie der Notwendigkeit einer verlängerten antithrombozytären Therapie, abgewogen werden. Einfache Koronarläsionen können auch mit einem unbeschichteten Stent mit niedrigem Restenoserisiko behandelt werden und auch bei einer Indikation zur Antikoagulation sollten DES möglichst vermieden werden. Ansonsten wird die individuelle Nutzen/Risikoabwägung häufig zugunsten von DES ausfallen.

Obwohl Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und komplexer Koronaranatomie mit DES behandelt werden können, sollte im Einzelfall immer erwogen werden, ob mit dem „kleineren“ kathetertechnischen Eingriff eine vergleichbare Langzeitprognose zu erzielen ist, wie mit der Bypassoperation, die für viele Indikationen eine Prognoseverbesserung im Vergleich zur medikamentösen Therapie gezeigt hat. Die PCI sollte zum einen den gleichen prognostischen Nutzen wie die Bypassoperation haben und zum anderen der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen sein.

In der Folge wird auf drei wesentliche Aspekte der koronaren Revaskularisation eingegangen werden:

- die Indikation (prognostische oder symptomatisch);
- die Revaskularisationsstrategie (chirurgisch oder katheterbasiert);
- die Kathetertechnik (unbeschichtete Stents oder DES).

## 5 Kriterien für die prognostische Indikation zur koronaren Revaskularisation

### ST-Hebungsmyokardinfarkt

Beim akuten Myokardinfarkt reduziert die Fibrinolyse die Mortalität um 18 % im Vergleich zur konservativen Therapie (3). Zusätzlich zu diesem Nutzen reduziert die koronare Reperfusion durch primäre PCI die Hospitalmortalität um weitere 35 % (4). Weiterhin reduziert die PCI im Vergleich zur Fibrinolyse die Häufigkeit von Reinfarkten und Schlaganfällen, speziell den hämorrhagischen Schlaganfällen, sowohl in der frühen Phase als auch im Langzeitverlauf (5). Die koronare Bypassoperation hat beim akuten Myokardinfarkt nur eine Nischenindikation, da sie die Reperusionszeit verzögert und ein hohes perioperatives Risiko hat. Zusammenfassend ist der akute Myokardinfarkt eine akzeptierte und gut dokumentierte prognostische Indikation für die PCI.

### Akute Koronarsyndrome ohne ST-Hebungen

Mehrere Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob bei akuten Koronarsyndromen ohne ST-Hebung eine konservative Strategie, die eine Koronarangiographie und Revaskularisation auf die Patienten beschränkt, die weiterhin eine spontane oder induzierbare Myokardischämie trotz maximaler medikamentöser Therapie haben, oder eine primär invasive Strategie mit Koronarangiographie und Revaskularisation unabhängig vom Erfolg

der primären medikamentösen Behandlung von Vorteil ist. Eine 2005 publizierte Metaanalyse zeigte für die invasive Strategie zwar eine interventionsbedingte höhere Ereignisrate für Tod und Myokardinfarkt während der Hospitalphase, aber eine signifikant um 18 % reduzierte Rate für Tod und Myokardinfarkt während der gesamten Nachbeobachtungszeit zwischen sechs Monaten und zwei Jahren (6). Dies wird durch die 5-Jahresergebnisse der RITA-3-Studie und FRISC-2-Studie unterstützt, die einen signifikanten Vorteil für Tod und Myokardinfarkt von ca. 4 % für den primär invasiven Studienarm zeigten (7,8).

Nicht alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung profitieren von einer primär invasiven Strategie. Die Hauptstudien FRISC-2, TACTICS-TIMI 18 und RITA-3 (9-11) zeigen einheitlich, dass der Nutzen der invasiven Strategie mit Risikomerkmale verknüpft ist, die auch schon in früheren Studien etabliert werden konnten, wie einer Erhöhung der myokardialen Markerproteine, dynamischen ST-Streckenveränderungen, einer anhaltende Myokardischämie, einer hämodynamischen Instabilität oder einem Diabetes mellitus (12). Patienten ohne diese Risikomerkmale können wie Patienten mit stabiler Angina pectoris behandelt werden.

Die ICTUS-Studie, bei der 1200 Patienten mit instabiler Angina pectoris und erhöhten Serumspiegeln für kardiales Troponin zu einer systematischen frühen invasiven Thera-

pie versus einer selektiven invasiven Strategie randomisiert wurden, stellt die Troponinerhöhung als das alleinige Kriterium für eine frühe Revaskularisation in Frage (13). Für den primären Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und stationärer Wiederaufnahme für eine ungeplante Revaskularisationsmaßnahme ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapieformen bis zu einem Jahr. Die Rate der nach einem Jahr revaskularisierten Patienten war allerdings auch in der selektiv invasiven Gruppe mit 54 % relativ hoch im Vergleich zu 76 % in der Gruppe mit systematischer frühinvasiver Therapie.

In einer Bayes-Analyse der publizierten Studien kann gezeigt werden, dass eine 94 %ige Wahrscheinlichkeit besteht, dass die frühinvasive Strategie die Rate von Tod und Myokardinfarkt senkt und eine 75 %ige Wahrscheinlichkeit, dass dieser Nutzen mehr als 5 % beträgt (14). Zusammenfassend wird die Mehrzahl der Patienten mit akutem Koronarsyndrom und hohem Risiko von einer frühen Revaskularisationsmaßnahme profitieren, und für diese Patienten ist auch im Langzeitverlauf eine Reduktion von Tod und Myokardinfarkt zu erwarten.

#### **Stabile Angina pectoris - Schwere Angina oder großes ischämisches Areal**

Von der Gruppe der Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris haben diejenigen eine reduzierte Prognose mit einem jährlichen Mortalitätsrisiko von über 3 %, die ausgeprägte pectanginöse Beschwerden

haben, beim Belastungstest eine niedrige Angina pectoris-Schwelle, oder große oder multiple szintigraphische Perfusionsdefekte. Falls diese Risikomerkmale mit einer koronaren 2- oder 3-Gefäßerkrankung assoziiert sind, profitieren die Patienten von einer Revaskularisationsmaßnahme unabhängig von der linksventrikulären Funktion. Bei 5.303 Patienten aus der Registratur der Coronary Artery Surgery-Study (CASS) war der Nutzen einer chirurgischen Therapie am größten bei den Patienten mit niedriger Belastbarkeit und mindestens 1 mm ST-Senkung (15). Bei den operierten Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und ausgeprägter Belastungsischämie betrug die 7-Jahresüberlebensrate 81 % im Vergleich zu 58 % in der medikamentösen Therapiegruppe.

In der ACIP-Studie wurden 585 Patienten mit zumeist koronarer Mehrgefäßerkrankung und stabiler Angina pectoris zu einer medikamentösen Therapie oder einer Revaskularisation mit PCI oder Bypassoperation randomisiert (16). Nach einem Jahr hatten die revaskularisierten Patienten im Vergleich zu den konservativ behandelten einen Trend zu niedrigerer Mortalität, insbesondere wenn eine koronare Mehrgefäßerkrankung vorlag. Auch in einer 2003 publizierten Registratur von 10.627 konsekutiven Patienten mit Belastungsmyokardszintigraphie zeigte sich für die Patienten mit mäßiger bis schwerer Ischämieaktion in einem adjustierten Cox-proportional-Hazard-Modell ein Überlebensvorteil nach Revasku-

larisation im Vergleich zur medikamentösen Therapie (17).

Obwohl zu dieser Fragestellung keine ausreichend großen randomisierten Studien vorliegen, dürfte nach der Datenlage bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und ausgeprägter Angina pectoris oder einem großen Ischämieareal eine Revaskularisationsmaßnahme von Nutzen sein, insbesondere bei koronarer Mehrgefäßerkrankung.

#### **Rolle der Koronaranatomie**

Nach Einführung der koronaren Bypassoperation 1969 konnte in drei randomisierten Studien (VA-Study, ECSS, CASS) ein Überlebensvorteil der Bypassoperation im Vergleich zur medikamentösen Therapie für folgende Konstellationen gezeigt werden (18,19):

- eine Stenosierung des linken Hauptstammes,
- eine koronare Mehrgefäßerkrankung mit Einbeziehung des proximalen Ramus interventricularis anterior,
- eine koronare 3-Gefäßerkrankung mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion,
- die Kombination von ausgeprägter Angina pectoris oder großem Ischämieareal beim Funktionstest mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, auch im Falle einer normalen linksventrikulären Funktion.

Für Patienten mit koronarer 1-Gefäßerkrankung konnte nie ein Überlebensvorteil einer koronaren Re-

vaskularisationsmaßnahme gezeigt werden. Ebenso konnte bei Patienten mit stabiler Angina pectoris weder durch die Bypassoperation noch durch die PCI die Rate nachfolgender Myokardinfarkte gesenkt werden. Obwohl bei hochgradigen Koronarstenosen das Risiko eines zukünftigen Myokardinfarktes höher ist als bei geringgradigen Stenosen, liegen geringgradige Stenosen sehr viel häufiger vor. Deshalb wird die Mehrzahl der Myokardinfarkte durch Stenosen getriggert, die nicht hochgradig sind.

### **Rolle der technischen Machbarkeit**

Neben der Ausdehnung und dem Verteilungsmuster der koronaren Herzkrankheit ist die Wahrscheinlichkeit, eine komplette Revaskularisation erzielen zu können ein wichtiges Kriterium für die Wahl des geeigneten Revaskularisationsverfahrens. Verschiedene Studien konnten sowohl für die Bypassoperation, als auch für die PCI zeigen, dass die Patienten mit kompletter Revaskularisation eine bessere Langzeitprognose haben, als diejenigen mit inkompletter Revaskularisation (20,21). In einer jüngst publizierten Analyse von 21.945 Patienten aus dem New York State PCI Registry (22) konnte für die Patienten mit kompletter kathetertechnischer Revaskularisation, inklusive der Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse, ein Überlebensvorteil nach drei Jahren im Vergleich zu den inkomplett revascularisierten Patienten gezeigt werden (Adjustierte Hazard Ratio 1,15, 95 % Konfidenzintervall 1,01 - 1,30).

Der Mortalitätsnachteil der inkomplett revascularisierten Patienten war abhängig von der Anzahl der nicht kathetertechnisch versorgten Gefäße. Falls aus Gründen der Koronarmorphologie (Koronarkalk, langstreckige Läsionen, chronische Koronarverschlüsse) mit der PCI keine komplette Revaskularisation erreichbar sein sollte, muss alternativ eine Bypassoperation in Betracht gezogen werden. Allerdings ist bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko oder schlechten Zielen für eine Bypassoperation eine PCI der wesentlichen Läsionen (Culprit lesion) oft eine Alternative.

### **Prognostische Indikation zur koronaren Revaskularisation: PCI versus Bypassoperation**

#### **Mehrgefäßerkrankung**

In den späten 1980er bis frühen 1990er Jahren wurden verschiedene Studien durchgeführt, die die reine Ballondilatation mit der koronaren Bypassoperation verglichen. Die drei größten randomisierten Studien RITA, CABRI und BARI sowie drei kleinere Studien zeigten einheitlich eine vergleichbare Rate von Tod oder von Myokardinfarkt nach PCI oder Bypassoperation, aber eine erhöhte Revaskularisationsrate nach der PCI. In einer Metaanalyse dieser Studien basierend auf Literaturangaben wurde allerdings ein Überlebensnachteil für die PCI-Patienten von 4 Absolutprozent nach acht Jahren gezeigt (23).

Diese frühen, vor der Stent-Ära durchgeführten Studien lassen sich allerdings nicht auf die heutige Revaskularisationspraxis übertragen.

Koronare Stents, die aktuell bei mehr als 80 % der PCI eingesetzt werden, haben die Sicherheit der Koronarintervention deutlich verbessert, die Notwendigkeit einer notfallmäßigen Bypassoperation dramatisch reduziert und die Restenoserate um ca. 10 Absolutprozent im Vergleich zur Ballondilatation gesenkt. Die moderne antithrombotische Medikation hat das Risiko von periinterventionellen Myokardinfarkten mehr als halbiert. Ebenso hat die Bypassoperation unter anderem durch breite Anwendung arterieller Bypasses bedeutsame Fortschritte gemacht. Darüber hinaus profitieren die Patienten unabhängig von der Revaskularisationsstrategie auch von einer heute üblichen konsequenten medikamentösen Einstellung der Risikofaktoren.

#### **Studien mit unbeschichteten Stents**

Fünf randomisierte Studien verglichen die Stentimplantation mit der Bypassoperation bei Mehrgefäßerkrankung: ARTS (24,25), SoS (26), ERACI-2 (27,28), MASS-2 (29) und AWESOME (30).

In ARTS (24) wurden 600 Patienten zur Stentimplantation und 605 Patienten zur Bypassoperation randomisiert. Nach einem Jahr bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Stentgruppe und der Bypassgruppe hinsichtlich Tod (2,5 % versus 2,8 %), zerebrovaskulären Ereignissen (1,5 % versus 2,0 %), oder Myokardinfarkt (5,3 % versus 4,0 %). Die zwischenzeitlich publizierten 5-Jahresdaten bestätigten diese Ergeb-

nisse. Ein deutlicher Unterschied bestand allerdings bei der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisationsmaßnahme, mit 30,3 % in der Stentgruppe und 8,8 % in der Bypassgruppe nach fünf Jahren ( $P < 0,001$ ). In der Stentgruppe waren 10,5 % der Revaskularisationen Bypassoperationen und in der Bypassgruppe 1,2 %. Zusammenfassend zeigen die 5-Jahresdaten von ARTS nach Stentimplantation und Bypassoperation vergleichbare Resultate für die harten Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse, jedoch eine höhere Rate an Reinterventionen nach Stentimplantation, die allerdings in 90 % kathetertechnisch erfolgen konnten (25).

In der zweitgrößten Studie, SoS (26) war die Häufigkeit des kombinierten Endpunktes Tod und Myokardinfarkt während einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren in der Stentgruppe und der Bypassgruppe gleich (9 % versus 10 %,  $p = 0,08$ ). Andererseits war die alleinige Mortalitätsrate in der PCI-Gruppe etwas höher als in der Bypassgruppe (5 % versus 2 %,  $P = 0,01$ ) als möglicher Hinweis auf einen Überlebensvorteil der operierten Patienten. In ERACI-2 (28) hatten allerdings wiederum die PCI-Patienten nach 900 Tagen ein besseres Überleben als die Bypasspatienten (96,9 % versus 92,5 %,  $p < 0,017$ ). Sowohl in SoS als auch in ERACI-2 war die Häufigkeit einer erneuten Revaskularisationsmaßnahme nach Stentimplantation höher als nach Bypassoperation.

Die AWESOME-Studie adressierte die wichtige Frage, ob bei Patienten mit hohem Risiko für eine Bypassoperation und therapierefraktärer Myokardischämie eine PCI eine Alternative darstellt (30). Insgesamt 454 Patienten mit hohem

Operationsrisiko (z. B. vorangegangene Herzoperation, Alter über 70 Jahre, linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 35 %) wurden entweder zur Bypassoperation oder PCI randomisiert. Über die gesamte Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren bestand ein nicht signifikanter Mortalitätsvorteil für die PCI (75 % versus 70 % nach fünf Jahren). Während der ersten drei Jahre nach Randomisation mussten mehr PCI-Patienten erneut revaskularisiert werden (37 % versus 18 %,  $p < 0,001$ ), aber zwischen drei und fünf Jahren war die erneute Revaskularisationsrate für beide Gruppen vergleichbar (6 % versus 4 %).

In einer 2005 publizierten Metaanalyse von ARTS, SoS, ERACI-2 und MASS-2 wurde die für Stent- und Bypasspatienten vergleichbare 1-Jahresinzidenz von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall bestätigt (31). Die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisationsmaßnahme war allerdings nach PCI deutlich höher, obwohl die Differenz zu den Bypass-Patienten von ca. 30 % aus der Zeit der reinen Ballondilatationen auf jetzt nur noch ca. 14 % reduziert wurde.

Wegen der hochgradigen Patientenselektion in randomisierten Studien ergeben große Registerstudien zusätzliche wichtige Hinweise für die Ergebnisse der Revaskularisationsver-

fahren im klinischen Alltag. Hannan et al publizierten 2005 die Überlebensdaten von 37212 Patienten mit Bypassoperation und 22102 Patienten mit Stentimplantation aus dem Zeitraum 1997 bis 2002 mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 706 Tagen bzw. 585 Tagen (32). Die Patienten wurden in verschiedene anatomische Gruppen eingeteilt je nach 2-Gefäß- oder 3-Gefäßbeteiligung, oder Stenosierung des Ramus interventricularis anterior. Die nicht adjustierte Überlebensrate war bei Patienten mit 2-Gefäßkrankung ohne Beteiligung des Ramus interventricularis anterior nach PCI höher als nach Bypassoperation ( $p = 0,03$ ), und das Ergebnis war genau gegenteilig bei Patienten mit 3-Gefäßkrankung und Einbeziehung des Ramus interventricularis anterior ( $p < 0,01$ ). Nach Adjustierung für die in der Bypassgruppe ungünstigeren Ausgangscharakteristika (höheres Alter, Diabetes oder Niereninsuffizienz) war das geschätzte Langzeitüberleben bei allen anatomischen Untergruppen für die operierten Patienten günstiger als für die Stent-Patienten (adjustierte Hazard Ratio 0,64 [95 % Konfidenzintervall 0,56 bis 0,74]). Trotz dieser klaren statistischen Trennung müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da nicht alle PCI-Patienten aus dem Gebiet von New York in die Registratur eingeschlossen wurden und eine statistische Risikoadjustierung in der Regel nicht alle Gruppenunterschiede erfassen kann. Ein wichtiger prognostischer Faktor, der nicht berücksichtigt wurde, ist

die Vollständigkeit der Revaskularisation, deren Bedeutung später von derselben Gruppe publiziert wurde (22). Von den Stentpatienten in dieser Registratur hatten 69 % eine nur inkomplette Revaskularisation. Die komplett revaskularisierten Stentpatienten hatten jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil von 2,1 bis 2,7 Absolutprozent nach drei Jahren, der sich in derselben Größenordnung bewegt wie die Differenz zwischen der Stentgruppe und der Bypassgruppe in der gesamten Registratur. Kürzlich wurde eine Analyse der Duke-Registratur publiziert, die 18481 Patienten umfasst, die zwischen 1986 und 2000 nach ärztlicher Präferenz einer medikamentösen Therapie ( $n = 6862$ ), einer PCI ( $n = 6292$ ) oder einer Bypass-Operation ( $n = 5327$ ) zugeführt wurden (33). Jede Gruppe wurde in Abhängigkeit von der Schwere der koronaren Herzkrankheit in drei Untergruppen eingeteilt: Geringer Schweregrad (hauptsächlich 1-Gefäßkrankung), mittlerer Schweregrad (hauptsächlich 2-Gefäßkrankung) und hoher Schweregrad (3-Gefäßkrankung). In der Gruppe mit niedrigem und mittlerem

#### Literatur

- (1) Stettler C et al. *Lancet* 2007; 370:937-48
- (2) Büttner HJ, Neumann FJ. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2037-8
- (3) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343:311-22
- (4) Boersma E et al. *T Eur Heart J* 2006; 27:779-88
- (5) Keeley EC et al. *Lancet* 2003; 361:13-20

Schweregrad war der Nutzen der Revaskularisation für die PCI und die Bypassoperation gleich. Bei hohem Schweregrad zeigte allerdings die Bypassoperation einen kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil von 8 Monaten während 15 Jahren. Die Tatsache, dass eine Revaskularisation durchgeführt wurde hatte allerdings einen größeren Einfluss auf das Überleben, als die Frage des Revaskularisationsverfahrens.

Zusammenfassend lassen die Registerdaten einen geringen Überlebensvorteil der Bypassoperation im Vergleich zur PCI bei Patienten mit Mehrgefäßkrankung annehmen. Ein Teil dieses Effekts dürfte allerdings bedingt sein durch Patienten mit linker Hauptstammstenose und durch Patienten, die nicht komplett kathetertechnisch revaskularisiert wurden. Die Registerdaten stehen damit nicht im Widerspruch zu den für PCI und Bypassoperation vergleichbaren Mortalitätszahlen in den randomisierten Studien bei Patienten mit Mehrgefäßkrankung ohne Beteiligung des linken Hauptstammes und kompletter Revaskularisation.

- (6) Mehta SR et al. *J Am Med Ass* 2005;293:2908-17
- (7) Fox KA et al. *Lancet* 2005;366:914-20
- (8) Lagerqvist B et al. *Lancet* 2006; 368:998-1004
- (9) Cannon CP et al. *N Engl J Med* 2001; 344:1879-87
- (10) Fox KA et al. *Lancet* 2002;360:743-51

- (11) FRISC II Investigators. *Lancet* 1999; 354:708-15
- (12) Bertrand ME et al. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40
- (13) De Winter RJ et al. *N Engl J Med* 2005; 353:1095-1104
- (14) Neumann FJ et al. *Eur Heart J Suppl* 2007;9:A4-A10
- (15) Weiner DA et al. *T J Am Coll Cardiol* 1986; 8:741-8
- (16) Pepine CJ et al. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1-10
- (17) Hachamovitch R et al. *Circulation* 2003;107:2900-07
- (18) Yusuf S et al. *Lancet* 1994; 344: 563-70
- (19) European Coronary Surgery Study Group (ECSS). *Lancet* 1982; 2:1173-80
- (20) Bell MR et al. CASS-Registry. *Circulation* 1992; 86:446-57
- (21) Bourassa MG et al. BARI. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1627-36
- (22) Hannan EL et al. *Circulation* 2006; 113: 2406-12
- (23) Hoffman SN et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-1304
- (24) Serruys PW et al. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24
- (25) Serruys PW et al. ARTS. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:575-81
- (26) SoS Investigators. *Lancet* 2002; 360:965-70
- (27) Rodriguez A et al. ERACI II. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:51-8
- (28) Rodriguez AE et al. ERACI II. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:582-8
- (29) Hueb W et al. MASS-II. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-51
- (30) Morrison DA et al. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:143-9
- (31) Mercado N et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130: 512-9
- (32) Hannan EL et al. *LN Engl J Med* 2005; 352:2174-83
- (33) Smith PK et al. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1420-8

Fortsetzung im nächsten Heft

## Erste perkutane Implantation einer Aortenklappenbioprothese am Herz-Zentrum

Das Standardverfahren für einen Herzklappenersatz ist die offene Herzchirurgie. Andererseits ist die Aortenstenose in den Industrienationen primär degenerativ bedingt und die Patienten sind typischerweise älter, mit multiplen Begleiterkrankungen und erhöhtem operativem Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko.

Für Hochrisikopatienten wurden deshalb weniger invasive perkutane Techniken des Aortenklappenersatzes entwickelt. Das CoreValve-System (Abb. 1 und 2) ist eine in ein selbst expandierendes Stentgerüst aus Nitinol eingenahte Aortenklappenbioprothese aus Schweineperikard, die mit einem 18 F (6 mm) Kathetersystem über die Femoralarterie implantiert wird. Der klappentragende Metallstent muss vor der Implantation auf den Katheter geladen werden und kann nach Ein-tauchen in Eiswasser auf den geringen Durchmesser zusammen gefaltet und mit einer Schutzhülle gehalten werden. Nach

Positionierung des Stents im Aortenklappenbereich wird die Schutzhülle dann über einen Handgriff zurückgezogen (Abb. 3) und der Stent freigesetzt. Die CoreValve-Klappenprothese wurde weltweit bisher bei 1200 Patienten eingesetzt.

Die 82jährige, geistig sehr rege Frau K. konnte sich trotz langjähriger Polyarthrose mit erheblicher Gehbehinde-

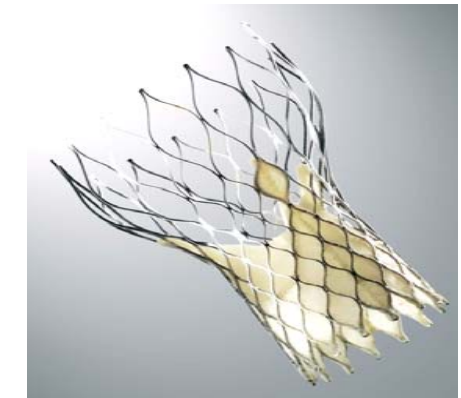


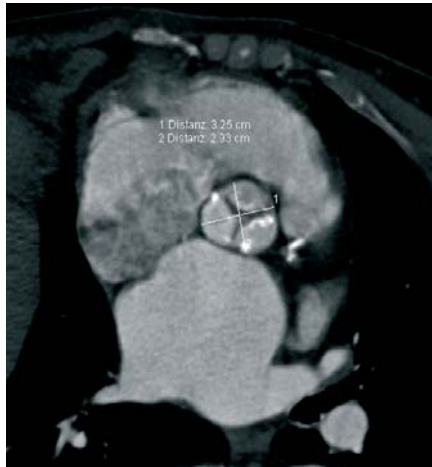
Abb. 1



**Abb. 3:** 16 French (6 mm  $\varnothing$ )-Kathetersystem mit Handgriff zum Freisetzen der Klappenprothese, die auf dem Katheterende (weißer Bereich) montiert ist.



Abb. 2



**Abb. 4 a:** Vermessung der Aortenklappe (Mehrschicht-CT)

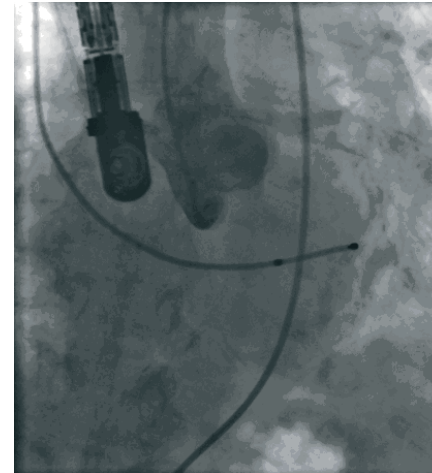


**Abb. 4 b:** Vermessung des Anulus (Mehrschicht-CT)

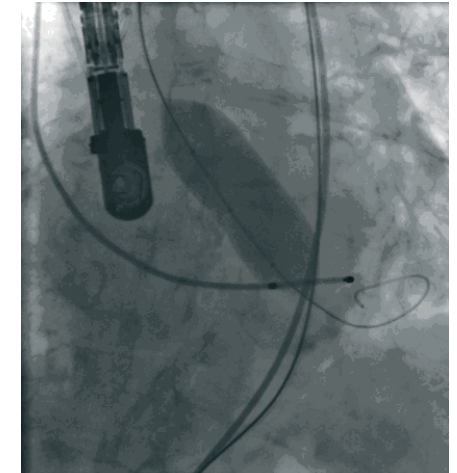
nung und auch bereits erfolgter Kniegelenks-Totalendoprothese bislang noch selbst versorgen. Seit 1999 war eine Sklerose der Aortenklappe bekannt. Wegen progredienter, zuletzt bei geringer Belastung auftretender Dyspnoe- und Angina pectoris-Beschwerden, sowie wiederholter Synkopen mit Verletzungen erfolgte im Dezember 2007 die stationäre Einlieferung unsere Klinik. Echokardiographisch und invasivdiagnostisch wurde eine schwere Aortenklappenstenose diagnostiziert (mittlerer Druckgradient an der Aortenklappe 50 mm Hg, Aortenklappenöffnungsfläche 0,5 cm<sup>2</sup>) mit normaler systolischer linksventrikulärer systolischer Funktion, mittelschwerer pulmonaler Hypertonie und noch normaler Herzförderleistung. Die Koronarangiographie zeigte eine koronare Eingefäßerkrankung mit nicht behandlungsbedürftiger Stenosierung der kleinen rechten Kranzarterie.

Ein operativer Aortenklappenersatz wurde von der Patientin ausdrücklich abgelehnt, wegen des erhöhten operativen Risikos (logistischer Euro-Score 29 %) und der zu erwartenden erschwerten postoperativen Mobilisierbarkeit bei Polyarthrose. Eine transösophageale Echokardiographie und eine Mehrschicht-CT-Untersuchung zeigten für die Implantation einer CoreValve-Aortenklappenbiprothese geeignete anatomische Verhältnisse (Abb. 4 a, b), und die Patientin stimmte einem perkutanen Aortenklappenersatz zu.

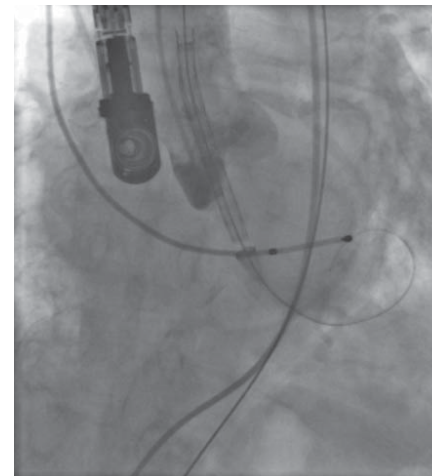
Am 24. Juni 2008 führten Prof. Neumann und Dr. Büttner den Eingriff im Herzkatheterlabor durch, im Team mit einem Kardioanästhesisten (PD Dr. Keyl), einem Bildgebungsspezialisten (Dr. Jander, transösophageale Echokardiographie, TEE), einem Herz- und Gefäßchirurgen im Stand by und Kolleginnen vom Assistenzpersonal. Abbildung 5 zeigt



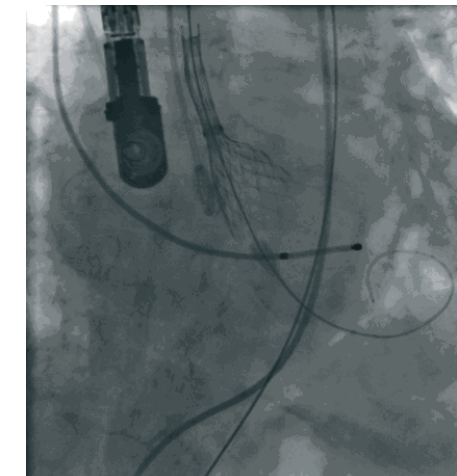
**Abb. 5: Supravalvuläre Aortographie.** Passagere Schrittmachersonde im rechten Ventrikel. Transoesophageales Echo.



**Abb.6:** Vordehnen der Aortenklappe mit einem 25 mm / 4,0 cm Ballon unter Hochfrequenzstimulation



**Abb. 7:** Positionierung der Aortenklappenprothese

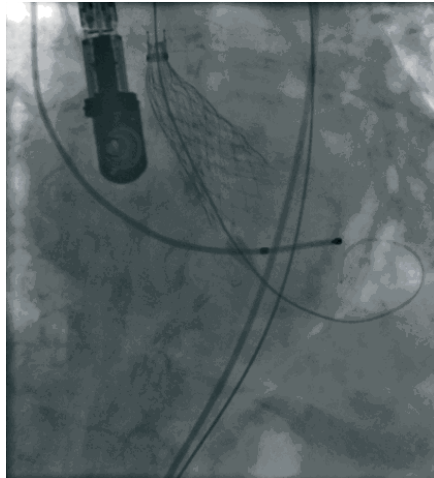


**Abb. 8:** Freisetzen des selbstexpandierenden distalen Prothesenstents durch Rückzug des Hüllkatheters

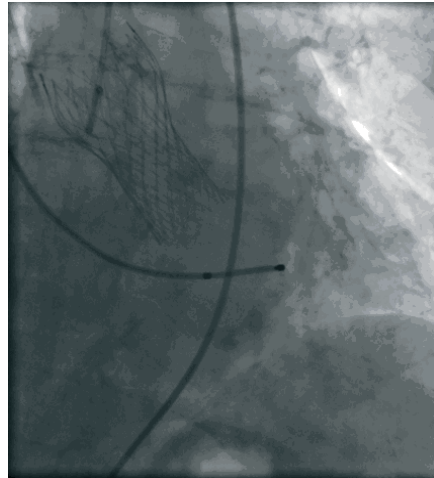
die vorbereitenden Maßnahmen mit einem über die linke Femoralarterie eingeführten 6 F-Pigtail-Katheter zur Markierung der Aortenwurzel, einer über die rechte Vena jugularis einge-

führten passageren Schrittmachersonde im rechten Ventrikel und der TEE-Sonde im Ösophagus. Über die rechte Femoralarterie wurde die stenosierte Aortenklappe zunächst mit

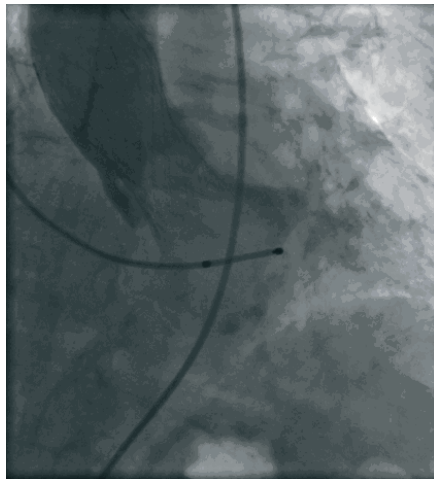




**Abb. 9:** Freisetzen des proximalen Anteils. Die Bioprothese ist in dieser Phase bereits entfaltet und funktionstüchtig.



**Abb. 10:** Entfalteter Klappenprothese in korrekter Position.



**Abb. 11:** Darstellung mit Kontrastmittel.

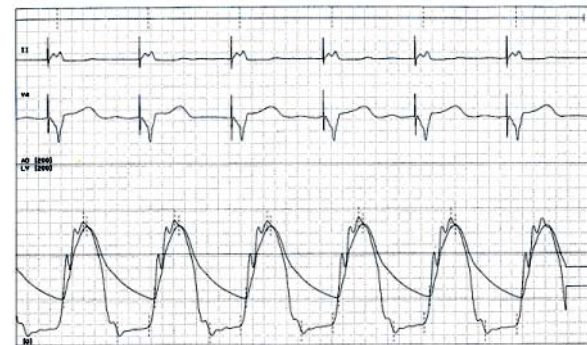
einem weichen und dann mit einem harten Draht passiert und die Aortenklappe mit einem Ballon vordilatiert (Abb. 6). Die Vordilatation erfolgt unter kurzzeitiger hochfrequenter Ventrikelstimulation mit 230/min zur

Reduktion der Herzauswurfleistung und stabilen Ballonplatzierung.

Der mit Eiswasser gekühlte prothesen tragende Stent wurde zwischenzeitlich auf den Katheter montiert. Über eine 18 F-Schleuse wurde die Prothese rechtstrans-femoral eingeführt und im Bereich der Aortenklappe positioniert (Abb. 7). Durch Rückzug des Hüllkatheters wurde das selbstexpandierende Stentgerüst von distal nach proximal freigesetzt (Abb. 8 und 9). Abbildung 10 zeigt den voll entfaltenen Stent in korrekter Position. Bei Darstellung mit Kontrastmittel (Abb. 11) ist die Position der Bioprothese im distalen Stentbereich erkennbar. Der erweiterte proximale Stentanteil dient zur Verankerung der Prothese in der Aortenwurzel. Die Abgänge der Koronararterien werden von dem größeren Maschenwerk überdeckt und bleiben weiterhin zugänglich. Bei Messung unmittelbar nach der Implantation war kein Druck-



**Abb.12 a:** Druckgradient an der Aortenklappe vor Intervention



**Abb.12 b:** Nach Intervention kein Druckgradient mehr. Kein Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes.



**Abb. 13:** Am Abend nach dem Eingriff

gradient an der Aortenklappe mehr nachweisbar (Abb. 12 a, b). Der Zugang an der rechten Arteria femoralis wurde gefäßchirurgisch verschlossen.

Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos und die Patientin konnte zunehmend mobilisiert werden, mit jetzt deutlich gebesserter Dyspnoesympomatik (Abb. 13). Bei echokardiographischer Kontrolle zeigte sich eine gute Funktion der Aortenklappenbioprothese mit nur diskreter Klappenregurgitation.

Vergleichbar mit der Implantation eines koronaren Stents ist nach perkutaner Aortenklappenimplantation eine duale Plättchentherapie mit ASS und Clopidogrel für 6 Monate erforderlich, mit anschließender alleiniger ASS-Therapie. Da Frau K. wegen eines chronischen Vorhofflimmerns marcumarpflichtig ist, entließen wir die Patientin mit der Kombination von Marcumar (Ziel-INR 2,0 - 2,5) und Clopidogrel 75 mg/tgl. in die Anschlussheilbehandlung.

Bisherige Registerdaten zeigen gute mittelfristige Ergebnisse über 3 - 4 Jahre Nachbeobachtungszeit nach perkutanem Aortenklappenersatz, sodass dieses Verfahren eine Alternative für betagte Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko darstellen kann. Zwischenzeitlich erfolgte an

unserem Zentrum bei 4 weiteren Patienten ein transfemoraler Aortenklappenersatz und bei einer Patientin eine perkutane transapikale Aortenklappenimplantation. Über die weiteren Ergebnisse der perkutanen Aortenklappenimplantation werden wir in Herz-Zentrum aktuell berichten.

H.-J. Büttner

## Dabigatran und Rivaroxaban: Neue Optionen in der Antikoagulation?

Venöse Thromboembolien gehören zu den häufigen Ursachen von kardiovaskulären Ereignissen. Daher gehört eine antithrombotische Prophylaxe zu den wichtigsten Maßnahmen bei Operationen und Erkrankungen, die mit einem hohen Thromboembolierisiko einhergehen. Seit Jahrzehnten werden für diese Zwecke Heparine, Heparinanaloga sowie Cumarinderivate - in Deutschland überwiegend Phenprocoumon (Marcumar®) - verwendet. Zahlreiche Studien haben die Effektivität dieser Therapien bezogen auf die Reduktion der Morbidität und Mortalität nachgewiesen.

Der größte Nachteil von unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin ist die ausschließlich parenterale Anwendbarkeit. Aufgrund der hohen Variabilität der Bioverfügbarkeit

von unfraktioniertem Heparin muss bei therapeutischer Anwendung die Dosierung über die Messung der PTT gesteuert werden. Wegen der besseren Vorhersagbarkeit der Wirkung werden daher im ambulanten Bereich überwiegend subkutan verabreichte niedermolekulare Heparine oder Fondaparinux (Arixtra®), ein Inhibitor des aktivierten Faktor X, verwendet. Zudem ist die heparininduzierte Thrombozytopenie eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation jeder Heparin-Therapie. Die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar®) ist der Dauerbehandlung vorbehalten und erfordert ein laufendes INR-Monitoring.

Im März dieses Jahres hat die europäische Arzneimittelbehörde die Zulassung für ein neues, peroral anwend-

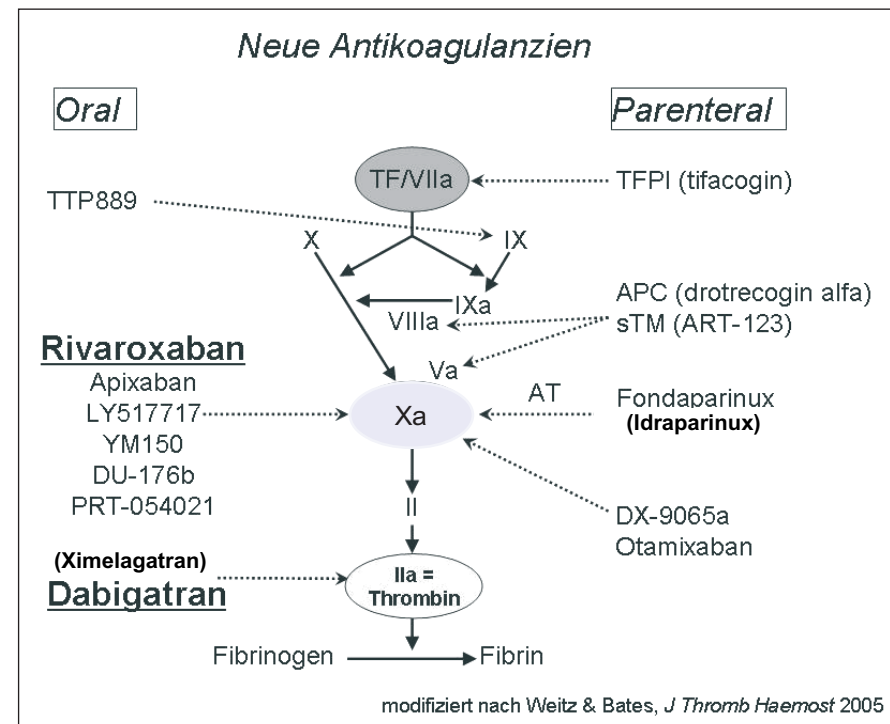


Abb.1: Angriffsorte neuer antikoagulatorischer Wirkstoffe in der Gerinnungskaskade

bares Antithrombotikum erteilt: Dabigatran (Handelsname: Pradaxa®). Aktuell hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH) der europäischen Zulassungsbehörde EMA ein positives Votum für die Zulassung eines weiteren oral applizierbaren Antithrombotikums - Rivaroxaban (Handelsname: Xarelto®) - erteilt (1).

Beide Substanzen repräsentieren keine vollkommen neuen Wirkprinzipien (siehe Abb. 1), könnten sich aber in Zukunft unter der Voraussetzung einer sicheren und effizienten Anwendbarkeit als mögliche Alternativen

zu Heparinen und Cumarinen etablieren.

### Dabigatran

Dabigatran ist wie Ximelagatran oder das parenteral anzuwendende Bivalirudin ein direkter, reversibler Thrombininhibitor. Dabigatran hat eine hohe Affinität zu Thrombin und kann aufgrund seiner geringen Molekülgröße nicht nur das frei im Plasma befindliche Thrombin, sondern auch fibrin gebundenes Thrombin hemmen. Das bisher zugelassene Indikationsgebiet für Dabigatran ist die Primärprävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei Erwachse-

nen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz.

Als nicht-peptidischer Inhibitor kann Dabigatran als Prodrug (Etexilat) oral gegeben werden. Die geringe Bioverfügbarkeit von ca. 6 - 7 % erfordert eine Standarddosis von 2 x 110 mg, gegeben einmal täglich morgens. Die Proteinbindung ist im Gegensatz zu den Heparinen und den Cumarinen gering (ca. 25 - 30 %). Esterasen in Blut und Leber setzen den Wirkstoff Dabigatran aus dem Etexilat frei, und das Maximum der antithrombotischen Wirkung wird nach etwa 2 - 3 Stunden erreicht. Mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 15 Stunden wird die Substanz überwiegend unverändert renal (ca. 80 %) ausgeschieden. Dadurch erklärt sich, dass Interaktionen mit dem hepatischen Cytochromsystem unwahrscheinlich sind. Bislang haben Untersuchungen keine relevanten Interaktionen mit entsprechend hepatisch verstoffwechselten Wirkstoffen ergeben. Jedoch ist

Dabigatran ein Substrat des P-Glykoprotein-Transportsystems, sodass bei gleichzeitiger Medikation mit Induktoren (z. B. Johanniskraut) oder starken Inhibitoren dieses Systems (z. B. Amiodaron, Verapamil) Vorsicht geboten ist. Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin ist aus diesem Grund kontraindiziert. Der pH-Wert in Magen und Darm kann die Resorption von Dabigatran beeinflussen, unter Pantoprazolbehandlung wurde eine Verminderung der AUC um 30 % beobachtet. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

Blutungsereignisse unter Dabigatran können derzeit nur symptomatisch behandelt werden. Ein Antidot steht nicht zur Verfügung. Ein Monitoring des Effektes ist nicht notwendig, jedoch korreliert die Thrombinzeit eng mit dem Plasmaspiegel (2).

Die therapeutische Wirksamkeit von Dabigatran wurde in zwei Nicht-Unterlegenheitsstudien gegen Enoxapa-

rin geprüft. In der „RE-MODEL“-Studie wurden zwei Behandlungsregime von Dabigatran (einmal tägliche orale Gabe von 2 x 75 mg bzw. 2 x 110 mg Dabigatran) gegen die einmal tägliche subkutane Gabe von 40 mg Enoxaparin untersucht. Eingeschlossen waren 2076 Patienten nach elektivem Kniegelenkersatz. Die Behandlungsdauer betrug 8 Tage. Bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Anzahl der tiefen Venenthrombosen und der Gesamtmortalität war Dabigatran Enoxaparin nicht unterlegen. Die Häufigkeit schwerer Blutungen war in allen Behandlungsarmen gleich (3).

In der „RE-NOVATE“-Studie wurden 3494 Patienten nach elektivem Hüftgelenkersatz zur Thromboseprophylaxe behandelt (4). Anwendung und Dosierung von Dabigatran und Enoxaparin waren wie in der „RE-MODEL“-Studie, jedoch wurde die postoperative Thromboembolieprophylaxe über einen längeren Zeitraum geführt (28 - 35 Tage). Auch in dieser Studie konnte für Dabigatran in beiden Dosierungen die Nicht-Unterlegenheit bezüglich des kombinierten Endpunktes nachgewiesen werden. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Häufigkeit von Blutungen (siehe Tab. 1). In der „RE-MOBILIZE“-Studie wurde Dabigatran mit dem von der FDA favorisierten Dosierungsschema von Enoxaparin (2 x täglich 30 mg s.c.) bei 2615 Patienten postoperativ nach elektivem Kniegelenkersatz über 12 - 15 Tage verglichen (5). Thromboembolische Ereignisse tra-

ten unter Enoxaparin seltener als unter Dabigatran auf, wobei die zweimal tägliche Gabe von Enoxaparin allerdings auch mit einem höheren Blutungsrisiko behaftet war. Das von der FDA favorisierte Enoxaparin-Schema repräsentiert allerdings nicht die klinisch etablierte Behandlungsstrategie.

In den für die Zulassung relevanten Studien wurde eine mögliche Lebertoxizität des Dabigatrans eingehend untersucht. In den bisher durchgeführten Studien mit relativ kurzer Behandlungsdauer traten erhöhte Transaminasen unter Dabigatran geringfügig seltener als unter Enoxaparin auf.

Spezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei Dabigatran nicht beobachtet. Die Häufigkeiten einzelner unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterschieden sich zwischen Dabigatran und Enoxaparin nicht.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban wurde ebenso wie Dabigatran zur Thromboseprophylaxe nach elektiven Hüft- und Kniegelenkoperationen untersucht. Rivaroxaban inhibiert selektiv den Faktor Xa und wirkt so ähnlich wie das parenteral applizierbare Fondaparinux. Rivaroxaban hemmt neben dem frei im Plasma befindlichen Faktor Xa auch Clotgebundenes Xa und die Prothrombinase-Aktivität. Durch diese Mechanismen soll die Substanz einen Nutzen auch bei der Behandlung bereits entstandener Thromben besitzen.

Rivaroxaban wird wie Dabigatran peroral verabreicht, braucht aller-

Tab. 1: Ergebnisse der Studie RE-NOVATE: 3494 Patienten nach Hüftgelenkersatz, Behandlung über 28-35 Tage

Parameter	Dabigatran 220 mg 1x tägl.	Enoxaparin 40 mg 1x tägl.
Alle Venenthrombosen und Gesamtmortalität	6,0 %	6,7 %
Alle asymptom. TVT	4,6 %	6,3 %
Schwere TVT und Gesamtmortalität	3,1 %	3,9 %
Schwere Blutungen	2,0 %	1,6 %
Leichte Blutungen	6,1 %	6,4 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	8 %	7 %
Erhöhte Transaminasen	3 %	5 %

Tab.2: Übersicht der Phase III Studien zu Rivaroxaban bei Patienten nach orthopädischen Operationen

Studie	OP-Art	N	Enoxaparin Dosierung, Behandlungsdauer	Rivaroxaban Behandlungsdauer	TVT, LE o. Tod		Sympt. Venenthrombosen	
					Ereignisse	RRR	Ereignisse	RRR
RECORD1	Hüft-TEP	4541	40 mg	35 Tage	3.7 %	vs. 70 %	-	-
			1x täglich, 35 Tage		1.1 %			
RECORD2	Hüft-TEP	2509	40 mg	31-39 Tage	9.3 %	vs. 79 %	1.2 % vs. 0.2 %	80 %
			1x täglich, 10-14 Tage		2.9 %			
RECORD3	Knie-TEP	2531	40 mg	10-14 Tage	18.9 %	vs. 49 %	2.0 % vs. 0.7 %	66 %
			1x täglich, 10-14 Tage		9.6 %			
RECORD4	Knie-TEP	3148	30 mg	10-14 Tage	10.1 %	vs. 31 %	1.2 % vs. 0.7 %	n. s.
			2x täglich, 10-14 Tage		6.9 %			

Die Studien verglichen Rivaroxaban (10 mg 1x tägl.) mit Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatz.

N = Zahl der Studienteilnehmer TVT = Tiefe Venenthrombose n.s. = nicht signifikant LE = Lungenembolie RRR = relative Risikoreduktion TEP = Totalendoprothese.

dings nicht erst durch Biotransformation in die Wirkform überführt werden. Die Bioverfügbarkeit ist mit 60 - 80 % deutlich höher als bei Dabigatran. Die antithrombotische Wirkung ist nach ca. 3 Stunden maximal. Die Substanz wird hepatisch, z. T. über Cytochrom (CYP) 3A4 verstoffwechselt, wobei die gebildeten Metaboliten dann überwiegend renal, zu ca. 30 % jedoch auch biliär ausgeschieden werden. Interaktionen mit starken CYP 3A4 Inhibitoren wie Ketoconazol oder Clarithromycin werden berichtet. Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 6 - 9 Stunden etwas kürzer als die von Dabigatran. Auch für Rivaroxaban steht im Fall akuter Blu-

tungen kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Jedoch wird von einigen Autoren die Gabe von Faktor VIIa als mögliches Antidot diskutiert (6).

Die Ergebnisse größerer Phase III-Studien wurden z. T. erst vor kurzer Zeit veröffentlicht. Vier größere klinische Studien zur Primärprophylaxe von venösen Thromboembolien bei Patienten nach Hüft- oder Kniegelenkersatz („RECORD1-4“: siehe Tab. 2) konnten die Wirksamkeit der oralen Therapie mit Rivaroxaban bestätigen. In allen Studien wurde Rivaroxaban im Vergleich zu Enoxaparin untersucht. Standarddosierung von Rivaroxaban war 10 mg, postoperativ

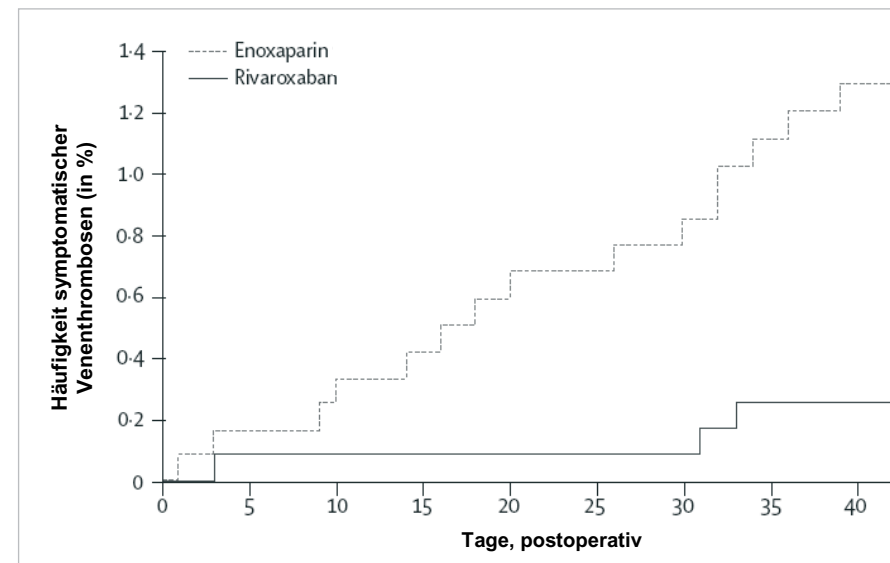


Abb. 2: Studie RECORD2: Kaplan-Meier-Kurven für die Inzidenz symptomatischer Venenthrombosen unter Enoxaparin und Rivaroxaban. Behandlungsdauer: Enoxaparin 10-14 Tage 1x täglich 40 mg s.c.; Rivaroxaban 31-39 Tage 1 x täglich 10 mg p.o.

einmal täglich morgens p.o. verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde ein Komposit aus tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien und Gesamtmortalität definiert. In „RECORD1“ zeigte sich bezüglich dieses Endpunkts bei 4541 Patienten nach Hüftgelenkersatz eine relative Risikoreduktion von 70 % zugunsten des Rivaroxabans gegenüber einer Gabe von Enoxaparin (1 x täglich 40 mg s.c.) bei einer Behandlungszeit von 35 Tagen. Die Studie „RECORD2“ verglich bei 2509 Patienten nach Hüftgelenkersatz unter sonst gleichen Bedingungen verschiedene Behandlungsdauern. Eine 31-39-tägige Rivaroxaban-Behandlung reduzierte das Risiko des primären Endpunktes gegenüber einer 10 - 14-tägigen Enox-

parinbehandlung um 79 % (siehe Abb. 2). Dennoch zeigte sich auch bei dieser Studie kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit schwerer Blutungsereignisse.

„RECORD3“ und „RECORD4“ untersuchten Rivaroxaban bei 2531 und 3148 Patienten nach Kniegelenkersatz. Rivaroxaban wurde mit Enoxaparin 1 x tgl. 40 mg s.c. (RECORD3) bzw. 2 x tgl. 30 mg s.c. (RECORD4) verglichen. Die relative Risikoreduktion des Kompositendpunktes betrug hier 49 % bzw. 31 % zugunsten des Rivaroxabans (7).

Auch in den „RECORD“-Studien wurde eine mögliche Lebertoxizität des neuen Wirkstoffes untersucht. Transaminasenanstiege waren unter Rivaroxaban nicht häufiger als un-

ter Enoxaparin zu beobachten. Spezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten unter Rivaroxaban bisher nicht auf, jedoch wurde in der „RECORD2“-Studie eine Tendenz zu häufigeren Hautirritationen und Wundinfektionen unter Rivaroxaban diskutiert.

Kritisch anzumerken ist, dass bei vielen der vorgenannten Studien zum kombinierten Endpunkt viele asymptomatische und distale Thrombosen beitragen, die klinisch eher wenig relevant sind. Für die statistische Auswertung einzelner relevanter Endpunkte (z. B. symptomatische Venenthrombosen und Lungenembolien) reichen die Patientenzahlen in den vorliegenden Studien oft nicht aus.

Die Tagestherapiekosten für Dabigatran orientieren sich an den entsprechenden Kosten für die etablierte Therapie mit niedermolekularen Heparinen.

Die Zulassungen von Dabigatran und Rivaroxaban beschränken sich bisher auf die Indikation Thromboembolieprophylaxe nach orthopädischen Operationen. Die Hersteller von Dabigatran (Boehringer Ingelheim) und Rivaroxaban (u. a. Bayer HealthCare) beabsichtigen aber, diese Substan-

zen auch zur Langzeitprophylaxe für kardiovaskuläre Indikationen, wie z. B. Schlaganfallprophylaxe bei chronischem Vorhofflimmern einzusetzen. Zu diesem Zweck laufen bereits Vergleichsstudien mit Warfarin bzw. Clopidogrel und ASS. Die Ergebnisse einer entsprechenden Studie mit Dabigatran werden allerdings nicht vor Mitte 2009 erwartet.

Für eine Beurteilung des Stellenwerts der neuen Antithrombotika, auch außerhalb orthopädischer Indikationsgebiete, ist es noch zu früh. Wie das Beispiel Ximelagatran gezeigt hat, kann erst die breite klinische Anwendung mit längeren Behandlungsdauern über den therapeutischen Nutzen und die Sicherheit und Verträglichkeit verlässlich Aufschluss geben.

S. Leggewie

#### Literatur:

- (1) [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
- (2) Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(3): 292-303
- (3) Eriksson BI et al. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85
- (4) Eriksson BI et al. *Lancet* 2007; 370,949-56
- (5) Friedman RJ et al. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1, Abstract OW051)
- (6) Laux V et al. *Sem Thromb Hem* 2007; 33: 515-22
- (7) Eikelboom JW et al. *Lancet* 2008; 372: 6- 8

## Homocysteinsenkung durch B-Vitamine zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse

### Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS)

Homocystein ist ein Zwischenprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin. Es existieren zwei mögliche Abbauwege, entweder mittels des Vitamin B6 abhängigen Enzyms Cystathionin-β-Synthase (CBS) über Cystathionin zu Cystein oder durch Rückmethylierung zu Methionin mittels der Vitamin B12 abhängigen Methionin-Synthase. Hierbei fungiert Folsäure als Methylgruppendonator.

### Homocystein und kardiovaskuläres Risiko

Die Rolle von Homocystein als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde in zahlreichen Studien untersucht und die Ergebnisse zum Teil sehr kontrovers diskutiert. Erstmals beobachtete McCully 1969 bei Kindern mit Homocysteinurie, einem meist durch einen Mangel der CBS bedingten, angeborenem Stoffwechseldefekt mit massiv erhöhten Homocysteinwerten, das Auftreten von atherosklerotischen und thromboembolischen Erkrankungen bereits im Jugendalter (1). Retrospektive epidemiologische Untersuchungen zeigten in der Folge einen starken Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinplasmaspiegeln und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine Metaanalyse dieser Studien errechnete, das Homocystein für bis zu

10 % aller KHK Fälle verantwortlich wäre (2). Nachfolgende prospektive Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse im Prinzip, allerdings fand sich ein deutlich geringeres Ausmaß der Assoziation. So ließ sich für einen 25 % niedrigeren Homocysteinspiegel ein 11 % geringeres Risiko für eine KHK und ein 19 % niedrigeres Risiko für einen Schlaganfall zeigen (3).

### Interventionsstudien

Vor diesem Hintergrund hatte man Ende der 90er Jahre große Hoffnungen, über eine Senkung des Homocysteinspiegels durch Supplementierung mit B-Vitaminen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen senken zu können. Es wurden mehrere große randomisierte Interventionsstudien gestartet, von denen einige in den letzten Jahren publiziert wurden. Die bisherigen Ergebnisse waren allerdings enttäuschend. So konnte in der VISP Studie (Vitamin Intervention for Stroke Prevention) bei 3680 Patienten nach Schlaganfall durch die hochdosierte Behandlung mit Folsäure, Pyridoxin (Vitamin B6) und Cobalamin (Vitamin B12) kein Vorteil im Vergleich zu einer „low-dose“ Therapie, bezogen auf die Endpunkte erneuter Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod, nachgewiesen werden (4). In der HOPE-2-Studie wurden 5522 Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Diabetes eingeschlossen. Über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren zeigte sich

kein Behandlungserfolg durch die Gabe von Folsäure/Vitamin B6 und B12 gegenüber Placebo bei Untersuchung eines kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Betrachtete man die sekundären Endpunkte, so war zwar eine Reduktion des relativen Risikos für Schlaganfall um 25 % beobachtet worden (RR 0,75) andererseits ließ sich in der Vitamin-Gruppe ein erhöhtes Risiko für Krankenhausbehandlungen wegen instabiler Angina pectoris feststellen (RR 1,24) (5). NORVIT (Norwegian Vitamin Trial) und WENBIT (Western Norway B-Vitamin Intervention Trial) konnten bei insgesamt fast 7000 Patienten mit bekannter Koronarer Herzerkrankung oder nach Myokardinfarkt keine Reduktion erneuter kardiovaskulärer Ereignisse durch die Behandlung mit B-Vitaminen in unterschiedlichen Kombinationen nachweisen. Überraschenderweise fand sich in NORVIT im Behandlungsarm mit Folsäure, Vitamin B6 und B12 sogar ein Trend zu einem erhöhten Risiko (RR 1,22) (6 und 7).

### WAFACS

Anfang Mai wurden im JAMA die Ergebnisse der WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study), einer weiteren großen Vitamin-Präventionsstudie publiziert. In die Untersuchung wurden 5442 Frauen eingeschlossen (Mitarbeiterinnen des amerikanischen Gesundheitssystems, 42 Jahre oder älter), die entweder in der Vorgeschichte ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall,

TIA, Angina pectoris, Revaskularisationsmaßnahme) oder mindestens drei kardiovaskuläre Risikofaktoren hatten. Die Teilnehmerinnen wurde randomisiert in eine aktive Behandlungsgruppe die 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B6 und 1mg Vitamin B12 täglich erhielt oder in eine Placebogruppe. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod oder koronarer Revaskularisation (Katheterintervention oder Bypassoperation). Sekundäre Endpunkte waren die genannten Ereignisse einzeln betrachtet sowie die Gesamtmortalität. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 7,3 Jahre.

In der Behandlungsgruppe wurde der Homocysteinspiegel signifikant um 18,5 % im Vergleich zur Placebogruppe abgesenkt. Allerdings hatte dies keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko. In der Vitamin-Gruppe traten 406 Endpunktereignisse ein (226,9 pro 10.000 Personen Jahre), im Placebo-Arm 390 (219,2 pro 10.000 Personen Jahre). Das relative Risiko betrug 1,03. Bezüglich der sekundären Endpunkte gab es ebenfalls keine Unterschiede. Ein interessanter Aspekt der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse war, das auch bei den Frauen, die bisher kein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte hatten, kein Behandlungseffekt nachzuweisen war. In bisherigen Studien waren solche primärprophylaktischen Kollektive nicht untersucht worden.

Gegenüber den bisher genannten Untersuchungen hat WAFACS nennenswerte Stärken. So wurden aus-

schließlich Frauen eingeschlossen, die bisher in allen Studien deutlich unterrepräsentiert waren, obwohl gerade bei Frauen die Assoziation zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und kardiovaskulärem Risiko besonders stark schien. Außerdem war der Nachbeobachtungszeitraum mit über 7 Jahren der längste aller bisher zu diesem Thema durchgeführten Untersuchungen.

Einige Kritikpunkte wurden von den Autoren selbst angeführt. So ist die Studie statistisch gepowert für eine 20 %ige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, ein Behandlungseffekt unter 10 % könnte möglicherweise nicht nachgewiesen werden. In den USA ist außerdem seit 1998 eine Folsäureanreicherung von Getreideprodukten gesetzlich vorgeschrieben. Hieraus resultierte bereits ein niedrigerer durchschnittlicher Homocysteinspiegel und somit auch ein geringerer Behandlungseffekt durch die zusätzliche Vitamingabe.

### Beckmann-Medaille der DGPR für Prof. Dr. Helmut Gohlke

Die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. hat bei ihrer 35. Jahrestagung am 24. Mai 2008 in Berlin Herrn Professor Dr. Helmut Gohlke vom Herz-Zentrum Bad Krozingen mit der Beckmann-Medaille ausgezeichnet. Die Verleihung fiel in diesem Jahr zusammen mit dem 100. Geburtstag des Namensgebers. Dr. Dr. Peter Beckmann. Er entwickelte ab 1950 das Prinzip der Aktivierung chronisch Herzkranker und verhalf dieser Bewegungstherapie zum Durchbruch.

Mit der Beckmann-Medaille zeichnet die DGPR seit 1989 Persönlichkeiten aus, die sich um die Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen besonders verdient gemacht haben. Im Jahr 1999 hatte mit Herrn Dr. Ladislaus Samek schon einmal ein ärztlicher Mitarbeiter des Herz-Zentrums diese Auszeichnung erhalten.

### Zusammenfassung

Die kombinierte Behandlung mit Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 senkt die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse nicht. Dieses Ergebnis bestätigt die negativen Resultate bisheriger Untersuchungen. Vor diesem Hintergrund kann die Behandlung mit B-Vitaminen zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse nicht empfohlen werden.

S. Dorfs

### Literatur:

- (1) McCully KS. *Am J Pathol* 1969; 56:111-128
- (2) Boushey CJ. *J Am Med Assoc* 1995; 274:1049-57
- (3) The Homocysteine Studies Collaboration. *J Am Med Ass* 2002; 288:2015-22
- (4) Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. *J Am Med Ass* 2004;291:565-75
- (5) Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al, HOPE 2 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-77
- (6) Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al, NORVIT Trial Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88
- (7) European Society of Cardiology Congress, Wien, September 2007

## Die Fusion mit Teilen der Universitätsklinik Freiburg

Die mit Spannung erwartete Entscheidung kündigte sich lange an. Am 05. Juni 2008 ist der „weiße Rauch“ aufgestiegen und es wurde mit einer Pressemitteilung offiziell angekündigt, dass das Universitätsklinikum Freiburg und das Herz-Zentrum Bad Krozingen ein gemeinsames Herz-Zentrum gründen werden. Dies bedeutet, dass die kardiovaskulären

Bereiche beider Einrichtungen in einer gemeinsam getragenen universitären Klinikgesellschaft zusammengeführt werden und damit eines der international führenden Zentren für Herz- und Kreislauferkrankungen entsteht. Mit etwa 4.000 Operationen in der Herz- und Gefäßchirurgie und ca. 23.000 Eingriffen im kardiologischen Bereich wird das neue gemeinsame universitäre Zentrum einen Leuchtturm in der Krankenhauslandschaft darstellen. In der noch zu gründenden paritätisch gehaltenen Gesellschaft sollen beide

Partner ihre kompletten Fachkompetenzen einbringen. Ziel ist es, hocheffiziente Strukturen bereitzustellen, die sowohl der Krankenversorgung als auch der wissenschaftlichen Arbeit dienen. Auch das gleichzeitig entstehende gemeinsame Forschungszentrum für kardiovaskuläre Medizin wird national und international eine Spitzenstellung einnehmen.

Da zunehmend deutlicher die Qualität der Medizin und die Wirtschaftlichkeit einer medizinischen Einrichtung auch von ihrer Größe abhängig ist, dient auch im diesem Sinne die Fusion zum Wohle der Krankenversorgung, der wissenschaftlichen Arbeit und nicht zuletzt den Entwicklungsmöglichkeiten der Mitarbeiter sowie der Stabilität des Standortes Bad Krozingen. Aus Sicht des Herz-Zentrums war wichtig, dass dabei festgeschrieben wurde, dass die gewachsene Identität des Herz-Zentrums erhalten bleibt und gleichberechtigt mit den universitären Strukturen in ein gemeinsames großes Zentrum für Herz-Kreislauferkrankungen eingebunden wird. In Verbindung mit der von der Geschäftsführung zugesagten „Besitzstandswahrung“ und den angekündigten Plänen zum Ausbau des Standortes Bad Krozingen können die Mitarbeiter des Herz-Zentrums mit großer Zuversicht in die Zukunft blicken. Die Entstehung eines der größten Herz-Zentren Europas ist auf den Weg gebracht.