

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

„Bypass so gut wie Katheter“ titelte die Badische Zeitung in Ihrem Pressebericht zur SYNTAX-Studie. Ergebnisse dieser Studie, die bei fortgeschrittener koronarer Herzkrankheit die Bypassoperation mit der Katheterintervention verglich, wurden erstmals auf dem Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in München vorgestellt. Selbstverständlich muss man die SYNTAX-Studie differenzierter betrachten, als es die Schlagzeile der Badischen Zeitung suggeriert (lesen Sie hierzu den Beitrag von Ch. Valina in dieser Ausgabe). Zunächst bleibt festzuhalten, dass sich die Hoffnung mancher Interventionskardiologen, mit „drug-eluting“ Stents könnte die Katheterintervention bezüglich der Notwendigkeit von Zweiteingriffen mit der Bypass-Operation gleichziehen, nicht bestätigt hat. Wichtiger war jedoch, dass das Risiko, im 1-Jahresverlauf zu versterben, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, mit beiden Verfahren nahezu identisch war. Auch war die Inzidenz der Bypassverschlüsse im 1-Jahresverlauf etwa genauso hoch wie die Inzidenz von Stentthrombosen. Die Ergebnisse von SYNTAX sind somit vergleichbar mit den Ergebnissen von ARTS-1, einer Studie, die noch mit unbeschichteten Stents durchgeführt wurde, nur dass der Unterschied in der Häufigkeit von Zweiteingriffen durch die mit Paclitaxel beschichteten Stents in etwa halbiert wurde.

Die bisherigen Ergebnisse der SYNTAX-Studie bestätigen, dass die Katheterintervention auch bei schwerer 3-Gefäßerkrankung und Hauptstammstenose eine vernünftige Alternative zur Bypass-Operation bieten kann. Im klinischen Alltag wird für den durchschnittlichen SYNTAX-Patienten das um 6,8 % erhöhte Risiko eines Zweiteingriffes nach Katheterintervention kaum so schwer wiegen, dass die Entscheidung für eine Bypass-Operation fällt.

Zwei Caveats sind zu berücksichtigen: Erstens, die Nachverfolgungsperiode von einem Jahr ist noch relativ kurz. Erst wenn gezeigt wird, dass in SYNTAX wie in ARTS-1 das 1-Jahresergebnis auch im Langzeitverlauf erhalten bleibt, wird es endgültige Klarheit geben. Zweitens muss die große Variabilität des Gefäßbefalls in der SYNTAX-Studie berücksichtigt werden.

Diese Variabilität hatte sehr großen Einfluss auf den klinischen Verlauf, von exzellenten Ergebnissen der PCI bei isolierter Hauptstammstenose bis hin zu deutlichen Nachteilen der PCI gegenüber der Bypass-Operation bei sehr fortgeschrittenem Gefäßbefall. Dies zeigt noch einmal, dass für jeden einzelnen Patienten eine maßgeschneiderte Behandlungsempfehlung gefunden werden muss. Die Ergebnisse der SYNTAX-Studie bestätigen uns in unserem Vorgehen, dass kritische Therapieentscheidungen zur koronaren Revaskularisation immer gemeinsam von Herzchirurgen und Kardiologen getroffen werden.

Einen sonnigen Oktober wünscht Ihnen

*Ihr
Franz-Josef Neumann*

Fortbildung	4	<i>Operative Verfahren bei Koronarstenosen - wie ist der Stand? (Teil 2)</i>
	27	<i>„Aspirin-Resistenz“ - ein unterschätztes Risiko bei Patienten mit DES?</i>
Kongress	11	<i>Kongress-Bericht vom ESC 2008</i>
Frühbesprechung	20	<i>Indikation zur Elektrophysiologischen Untersuchung und Katheterablation bei Patienten mit Präexzitation im Ruhe-EKG</i>
Literaturreferat	32	<i>Der Effekt der PCI auf die Lebensqualität von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit</i>

Operative Verfahren bei Koronarstenosen – wie ist der Stand? (Teil 2)

von H.-J. Büttner und F.-J. Neumann

Studien mit DES

ARTS II ist eine von 45 Zentren durchgeführte Registratur mit 607 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, bei denen der Sirolimus freisetzende Stent implantiert wurde (34). Ziel der Studie war ein Vergleich der Einjahresergebnisse mit den historischen Resultaten der beiden Studienarme von ARTS I. Im Vergleich mit ARTS I hatten die ARTS II-Patienten ein höheres Risiko: 53,5 % hatten eine 3-Gefäßerkrankung, 26,7 % einen Diabetes mellitus und es wurden 3,7 Stents pro Patient implantiert mit einer mittleren Stentlänge von 72,5 mm. Die Einjahresüberlebensrate war 99 %, das Überleben ohne Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt betrug 96,9 % und die Freiheit von einer erneuten Revaskularisationsmaßnahme war 91,5 %. In einem nicht adjustierten Vergleich von ARTS II mit den historischen Kontrollarmen von ARTS I-Bypassoperation und ARTS I-PCI betragen die relativen Risiken (95 % Konfidenzintervalle) für die Endpunkte:

- Freiheit von einer erneuten Revaskularisation, RR 2,03 (1,23 bis 3,34) und RR 0,44 (0,31 bis 0,61); und
- Freiheit von Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisation RR 0,89 (0,65 bis 1,23) und RR 0,39 (0,30 bis 0,51).

Auch nach drei Jahren war die Überlebensrate in ARTS II mit 97 % hoch und vergleichbar mit den 95,6 % und 96,0 % der historischen Kollektive von ARTS I (35). Die Freiheit von einer erneuten Revaskularisationsmaßnahme nach drei Jahren war DES-Implantation in ARTS II mit 85,5 % deutlich höher, als nach Implantation unbeschichteter Stents in ARTS I-PCI (73,7 %; $P < 0,001$), jedoch geringgradig niedriger, als in ARTS I-Bypassoperation (93,4 %; $P < 0,001$). Trotz des ungünstigeren Risikoprofils der ARTS II-Patienten im Vergleich zu den ARTS I-Patienten waren die klinischen Ereignisse im Langzeitverlauf vergleichbar mit den operierten Patienten in ARTS I und die Reinterventionsrate war signifikant niedriger, als nach Implantation von unbeschichteten Stents in ARTS I.

In einer aktuellen Analyse von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung aus dem New York State Registry für den Zeitraum Oktober 2003 bis Dezember 2004 wurden die kardialen Ereignisse von 9.963 Patienten mit DES-Implantation und 7.437 Patienten mit Bypass-Operation verglichen (36). Die nicht adjustierte Mortalität bis 18 Monate war in beiden Gruppen gleich. Nach Adjustierung für die in der Chirurgiegruppe ungünstigeren Ausgangscharakteristika war die Überlebensrate in der Bypassgruppe höher, als

in der DES-Gruppe sowohl für die 2-Gefäßerkrankung (96 % versus 94,6 %, $P = 0,003$), als auch für die 3-Gefäßerkrankung (94,0 versus 92,7 %, $P = 0,03$). Die Ergebnisse dieser Registratur sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da nicht alle prognosebestimmenden Faktoren in eine statistische Adjustierung miteinbezogen werden können und auch keine Angaben zu dem Revaskularisationsgrad der PCI-Patienten vorliegen. Für eine initial inkomplette Revaskularisationsstrategie spricht, dass fast jeder dritte PCI-Patient während der Nachbeobachtungszeit eine erneute Katheterintervention bekam, die aber lediglich bei einem Viertel dieser Patienten wegen einer Restenose erfolgte.

Große randomisierte Studien zum Vergleich der DES-Implantation mit der Bypass-Operation bei Mehrgefäßerkrankung sind derzeit unterwegs.

Spezielle Erwägungen bei Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben oft eine fortgeschrittenere Koronarerkrankung mit diffusen Wandveränderungen in kleinlumigen Koronararterien. Unabhängig vom Revaskularisationsverfahren haben Diabetiker eine schlechtere Prognose, sowohl früh nach Intervention, als auch im Langzeitverlauf. Nach PCI ist das Restenoserisiko deutlich höher als bei Nichtdiabetikern (37). Während eine Restenose bei Patienten ohne Diabetes nur wenig Einfluss auf die Prognose hat, ist die Langzeitmortalität bei Diabetikern mit Restenose erhöht, insbesondere im Falle einer okklusiven Restenose (38).

In die BARI-Studie, die die reine Ballondilatation mit der Bypassoperation bei Mehrgefäßerkrankung verglich, waren 353 Patienten mit Diabetes eingeschlossen. Die 5-Jahresergebnisse (39) zeigten einen deutlichen Mortalitätsvorteil für die Bypassoperation (5,8 % versus 20,6 %). Andererseits zeigte eine Metaanalyse für die Diabetiker in RITA, CABRI und EAST (40) keinen Nachteil für die Mehrgefäßdilatation im Vergleich zur Bypassoperation bis 5 Jahre. Die 8-Jahresdaten von EAST zeigten dann wiederum einen Überlebensvorteil für die Bypassoperation (41).

Die Ergebnisse der reinen Ballondilatation sind nicht auf die heutige Praxis übertragbar. Durch Verbesserung der periinterventionellen Plättchentherapie mit Glycoprotein IIb/IIIa-Antagonisten oder Thienopyridinen kann das Risiko thrombotischer Komplikationen während der Interventionen und auch im weiteren Verlauf deutlich gesenkt werden. Ebenso verbessert bei Diabetikern eine optimale Stoffwechselkontrolle die Prognose nach PCI (42).

Die Stentimplantation im Vergleich zur Bypassoperation bei Mehrgefäßerkrankung wurde in ARTS untersucht und von der Untergruppe der Diabetiker wurden 112 zur Stentimplantation und 69 zur Bypassoperation randomisiert (43). Bis zu einem Jahr bestand ein Trend zu einer höheren Schlaganfallrate in der Chirurgiegruppe (1,8 % versus 6,3 %, $P = 0,10$), während für die Mortalität ein Trend zugunsten der Bypassgruppe nachweisbar war (6,3 % versus 3,1

%, $P = 0,29$). Wie in der gesamten ARTS-Kohorte, war die Notwendigkeit einer Re-Intervention in der Stentgruppe höher. Das ereignisfreie Überleben war bei den Diabetikern bis zu einem Jahr nach Stentimplantation signifikant niedriger als nach der Bypassoperation (63,4 % versus 84,4 %, $P < 0,05$). Hieraus lässt sich schließen, dass für Diabetiker mit Mehrgefäßerkrankung die Bypassoperation günstigere Ergebnisse erwarten lässt, wenngleich die Anzahl der in ARTS eingeschlossenen Diabetiker für definitive Schlussfolgerungen zu klein ist.

Wegen des hohen Restenoserisikos erscheint die DES-Implantation bei Patienten mit Diabetes besonders attraktiv. Eine jüngst publizierte Metaanalyse randomisierter Studien zum Vergleich von DES und unbeschichteten Stents zeigte für Diabetiker eine ähnlich effektive Reduktion der Restenoserate durch DES, wie bei Nicht-Diabetikern (44). Diese Metaanalyse ergab auch keine negativen Sicherheitsaspekte für die DES hinsichtlich des Auftretens von Tod oder von Tod oder Myokardinfarkt bis zu einem Jahr.

Bislang reicht die Evidenz allerdings noch nicht aus, den Stellenwert der DES bei der Behandlung von Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankung zu definieren. Derzeit wird eine große randomisierte Studie, FREEDOM, zu dieser Fragestellung durchgeführt.

Linke Hauptstammstenose

Weder für unbeschichtete Stents noch für DES liegen bislang randomisierte

Studien zum Vergleich der Stentimplantation und der Bypassoperation bei linker Hauptstammstenose vor. Es ist daher noch nicht bekannt, ob die koronare Stentimplantation bei diesen Patienten einen vergleichbaren Überlebensvorteil wie die Bypassoperation hat.

Aus Registerdaten zur Stentimplantation bei ungeschützter linker Hauptstammstenose lassen sich jedoch einige Informationen ableiten. Die 6-Monatsrestenoserate nach Implantation von unbeschichteten Stents in den linken Hauptstamm liegt zwischen 7 % und 22 % (45-47) und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisationsmaßnahme zwischen 10 % und 17 % (45,46,48,49). Das Restenoserisiko ist höher bei distaler Lokalisation der linken Hauptstammstenose (47). Nach elektiver Stentimplantation in einen ungeschützten linken Hauptstamm liegt die frühe Mortalität (= 30 Tage) zwischen 0 % und 6 % (45,46,48) und die späte Mortalität (≥ 6 Monate) zwischen 2 % und 32 % (45,46,48-51). In einer koreanischen Serie von 270 konsekutiven Patienten mit Stentimplantation bei ungeschützter linker Hauptstammstenose (52) lag die kardiale 3-Jahresmortalität bei nur 3,2 % $\pm 1,1$ %.

Starke Prädiktoren für die Langzeitmortalität sind u.a. eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 40 % (48) und ein erhöhtes Operationsrisiko (49). Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko hatte auch die Stentimplantation in den linken Hauptstamm eine 9 %ige Mortalität

während der ersten Monate. Auf der anderen Seite lag die 1-Jahres-Mortalität nach Stentimplantation bei 93 Patienten, die gute Kandidaten für eine Operation gewesen wären, bei nur 2,5 % (49).

Verschiedene Registraturen adressierten die Effektivität und Sicherheit von DES bei der Behandlung der ungeschützten linken Hauptstammstenose (52-54). Im Vergleich zu historischen Ergebnissen mit unbeschichteten Stents können DES die Rate kardialer Ereignisse deutlich senken, im Wesentlichen durch Senkung der Notwendigkeit für eine erneute Revaskularisationsmaßnahme (Tab. 1). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass in alle Registraturen ein relativ hoher Prozentsatz von Patienten mit akuten Koronarsyndromen eingeschlossen war.

Zwei nicht randomisierte Studien verglichen die Implantation von DES mit der Bypassoperation bei ungeschützter linker Hauptstammstenose. Die Studie von Lee et al verglich 50 Patienten mit DES-Implantation mit 123 Patienten, die eine Bypassoperation bekamen (55). Obwohl die DES-Patienten eine ungünstigere Risikokonstellation hatten, war die Freiheit von Tod, Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Ereignissen nach 6 Monaten höher nach PCI, als nach Bypassoperation (95,6 % versus 82,9 %, $P = 0,03$). Ein ähnliches Ergebnis berichteten Chieffo et al (56). In dieser Studie wurden 107 Patienten mit ungeschützter linker Hauptstammstenose und DES-Implantation mit 142

Patienten mit Bypassoperation verglichen. Nach einem Jahr war die Rate von Tod, Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Ereignissen signifikant niedriger in der PCI-Gruppe (3,7 % versus 8,5 %, $P < 0,001$).

Obwohl diese Registerdaten und nicht randomisierten Studien einen günstigen Verlauf nach DES-Implantation bei ungeschützter linker Hauptstammstenose annehmen lassen, müssen zur endgültigen Beurteilung der Prognose im Vergleich zur Chirurgie randomisierte Studien mit ausreichender Patientenzahl und längerer Nachbeobachtungszeit abgewartet werden (COMBAT, SYNTAX).

Symptomatische Indikation zur Revaskularisation:

PCI versus alleinige medikamentöse Therapie

Verschiedene vor der Einführung von Stents durchgeführte Studien verglichen die Ballondilatation mit der alleinigen medikamentösen Therapie bei Patienten mit 1- oder 2-Gefäßerkrankung ohne prognostische Indikation für eine Bypassoperation. Die Veterans Affairs ACME-Studie war die erste randomisierte Studie zum Vergleich von Ballondilatation und alleiniger medikamentöser Therapie (57). Eingeschlossen wurden 212 Patienten mit 1-Gefäßerkrankung, stabiler Angina pectoris und positivem Belastungstest. Im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie verbesserte die Ballondilatation signifikant die Belastungstoleranz und 64 % der dilatierten Patienten

waren nach 6 Monaten ohne Angina pectoris im Vergleich zu 45 % in der medikamentösen Gruppe. Es bestanden keine Unterschiede für Tod und Myokardinfarkt zwischen den beiden Gruppen. Während für die gesamte Studienkohorte eine signifikante Besserung der Beschwerdesymptomatik durch die Angioplastie nachweisbar war, hatten Patienten, die unter alleiniger medikamentöser Therapie beschwerdefrei wurden, keinen zusätzlichen Nutzen durch die PCI.

In der Folge wurde die Studie ausgeweitet durch Einschluss von 201 Patienten mit 2-Gefäßerkrankung (ACME-2) (58). Nach 6 Monaten hatten die dilatierten Patienten und medikamentös behandelten Patienten eine vergleichbare Besserung der Belastungstoleranz, der Angina pectoris und der Lebensqualität. Die fehlende Überlegenheit der PCI bei 2-Gefäßerkrankung könnte durch die Nachteile der alleinigen Ballondilatation bedingt sein mit relativ hohem Restenoserisiko und häufig nicht erreichbarer voller Revaskularisation.

Die größte Studie zum Vergleich von Ballondilatation und medikamentöser Therapie ist RITA-II mit Einschluss von 1018 Patienten mit überwiegend stabiler Angina pectoris und guter linksventrikulärer Funktion, von denen 60 % eine 1-Gefäß- und 33 % eine 2-Gefäßerkrankung hatten (59). Der Endpunkt aus Tod und Myokardinfarkt bis zu 2,7 Jahren war höher im PCI-Arm als bei konservativer Therapie (6,3 % versus 3,3 %, $P = 0,02$). Die Ballondilatation führte hingegen zu einer deutlich ausgeprägteren Besserung der Symptomatik.

Eine Metaanalyse von ACME-1 / 2 und RITA-2 sowie dreier weiterer Studien (AVERT, MASS und einer kleiner deutschen Studie) zeigte eine signifikante 30 %ige Reduktion der Angina pectoris, aber einen signifikanten Anstieg der Notwendigkeit für eine nachfolgende Bypassoperation nach Ballondilatation im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie, sowie einen Trend zu einem erhöhten Risiko für Tod, Myokardinfarkt und nicht geplante erneute Dilatation (60). Hieraus lässt sich ein erhöhtes periinterventionelles Risiko für die PCI ableiten. Es muss allerdings bedacht werden, dass bei keiner dieser Studien kontemporäre Kathetertechniken mit systematischer Anwendung von Stents und intensiver peri- und postinterventioneller Plättchentherapie angewandt wurden und auch keine strikte Modifikation der Risikofaktoren, insbesondere mit Statinen, nach PCI erfolgte. Obwohl das Nutzen/Risikoverhältnis der PCI im Vergleich zur medikamentösen Therapie durch moderne Interventionstechniken günstiger wäre, gibt es bislang keine Evidenz aus randomisierten Studien, dass bei Patienten ohne eine etablierte Indikation zur Bypassoperation die PCI im Vergleich zur medikamentösen Therapie das Risiko von Tod oder nicht tödlichem Myokardinfarkt reduziert. Die Frage, ob eine PCI zusätzlich zu einer optimierten medikamentösen Therapie bei stabiler Angina pectoris einen Nutzen bringt, wurde in der COURAGE-Studie untersucht (61). In COURAGE wurden 2287 Patienten zur alleinigen konservativen The-

rapie, oder zur Revaskularisation mit PCI randomisiert. Bei der PCI wurden nahezu ausschließlich unbeschichtete Stents implantiert. Entsprechend den Ergebnissen früherer Studien fand sich kein Nutzen der PCI hinsichtlich Tod und Myokardinfarkt während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,6 Jahren (19,0 % in der PCI-Gruppe versus 18,5 % in der medikamentösen Gruppe; Hazard Ratio 1,05; 95 % Konfidenzintervall 0,87 bis 1,27; $P = 0,62$). Es gab jedoch einen Vorteil für die PCI bei der Freiheit von Angina pectoris insbesondere während der ersten Jahre der Nachbeobachtungszeit. Bei der Interpretation der Ergebnisse von COURAGE müssen zwei Aspekte beachtet werden. Erstens wurden Patienten mit ausgeprägter Angina pectoris-Symptomatik oder einem deutlich positiven Belastungstest von der Studie ausgeschlossen, was den potentiellen Nutzen der Revaskularisation limitiert. Zweitens wurde in COURAGE nicht das Konzept einer kompletten Revaskularisation verfolgt. Obwohl 70 % der Patienten eine Mehrgefäßerkrankung hatten und 67 % der Patienten multiple Ischämieareale in der Myokardszintigraphie, erfolgte bei 59 % der PCI-Patienten die Implantation von lediglich einem Stent. Die Revaskularisationsstrategie in COURAGE hat somit nicht das volle Potential der PCI ausgenutzt.

In einer szintigraphischen Substudie von COURAGE wurde bei 314 Patienten eine Belastungsmyokardszintigraphie bei Studieneinschluss und nach im Mittel 374 Tagen durchge-

führt (62). Eine Reduktion des Ischämiegebietes von mehr als 5 % des gesamten Myokards war bei mehr Patienten nach PCI, als nach alleiniger medikamentöser Therapie nachweisbar (33 % versus 19 %; $P = 0,0004$). Die Patienten mit einer Ischämiereduktion hatten ein geringeres nicht adjustiertes Risiko für Tod oder Myokardinfarkt ($P = 0,037$; risikoadjustiert $P = 0,26$), insbesondere, falls die Ischämie vor Behandlung mäßig bis schwer ausgeprägt war ($P = 0,001$; risikoadjustiert $p = 0,08$).

Aus den Ergebnissen von COURAGE lässt sich ableiten, dass die PCI die Symptomatik und Lebensqualität bessert, ohne die Prognose zu verschlechtern. Wenn das Ischämieareal um mehr als 5 % des Myokards reduziert werden kann, kann die PCI sogar bei stabiler Angina pectoris einen prognostischen Aspekt haben.

Zusammenfassung

- Bei Planung einer koronaren Revaskularisation muss zwischen einer prognostischen und einer symptomatischen Indikation unterschieden werden.
- Eine PCI bei koronarer 1-Gefäßerkrankung ist nur dann gerechtfertigt, wenn hierdurch eine Symptomverbesserung erreichbar ist.
- Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung ohne relevante Beteiligung des linken Hauptstammes und ohne Diabetes mellitus ist die Überlebensrate nach PCI ähnlich wie nach Bypassoperation, falls eine komplette Revaskularisation erreicht werden kann.

• Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist bislang nicht geklärt, ob eine Mehrgefäß-PCI denselben prognostischen Nutzen wie die Bypassoperation hat. Abhängig von den Erfolgsaussichten und dem Operationsrisiko ist die Mehrgefäß-PCI jedoch auch bei Diabetes eine Option.

• Nach der bisherigen Datenlage kann die PCI bei der distalen linken Hauptstammstenose bei Patienten,

die gute Kandidaten für die Bypassoperation sind, nicht empfohlen werden. Die PCI ist jedoch eine akzeptable Alternative bei hohem Operationsrisiko.

• Häufig ist eine individuelle, gemeinsam vom Herzchirurgen und dem Interventionskardiologen getroffene Therapieentscheidung erforderlich.

Literatur (Teil II)

(34) Smith PK et al. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1420-8

(35) Serruys PW et al. *EuroInterv* 2005; 1:147-56

(36) Serruys PW et al. *TEuroInterv* 2007; 3:450-9

(37) Hannan EL et al. *N Engl J Med* 2008; 358:331-41

(38) Elezi S et al. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-73

(39) Van Belle E et al. *Circulation* 2001;103:1218-24

(40) BARI Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1122-9

(41) Ellis SG, Narins CR. *Circulation* 1997; 96:1707-10

(42) King SB et al. (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1116-21

(43) Otsuka Y et al. *Eur Heart J* 2000; 21:1790-6

(44) Abizaid A et al. (ARTS) *Circulation* 2001; 104:533-8

(45) Scheen AJ et al. *Eur Heart J* 2004; 25:2167-8; author reply 2168-9

(46) Park SJ et al. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:37-42

(47) Park SJ et al. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1054-60

(48) Suarez de Lezo J et al. *Am J Cardiol* 2001; 88:308-10

(49) Ellis SG et al. *Circulation* 1997; 96:3867-72

(50) Silvestri M et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1543-50

(51) Lopez JJ et al. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 345-52

(52) Wong P et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 46:153-9

(53) Park SJ et al. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:351-6

(54) Chieffo A et al. *Circulation* 2005; 111:791-5

(55) Valgimigli M et al. (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005; 111:1383-9

(56) Lee MS et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:864-70

(57) Chieffo A et al. *Circulation*. 2006; 113:2542-7

(58) Parisi AF et al. *N Engl J Med* 1992; 326:10-16

(59) Folland ED et al. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1505-11

(60) RITA-2 Investigators. *Lancet* 1997; 350:461-468

(61) Bucher HC et al. *Brit Med J* 2000; 321:73-7

(62) Boden WE et al. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-6

(63) Shaw, LJ. *AHA 2007 Scientific Sessions; Late-breaking clinical trials 1.*

Kongress-Bericht vom ESC 2008

- München, 30. August bis 3. September 2008 -

Über fünf Tage besuchten täglich fast 24.000 aktive Teilnehmer 363 wissenschaftliche Sitzungen in 29 Hörsälen. 10.000 eingereichte Abstracts wurden von 1.000 Gutachtern beurteilt und 3.532 davon zur Präsentation akzeptiert. Imposante Zahlen, die solche Kongresse mittlerweile fast unübersichtlich erscheinen lassen. Über „Stammzellen“ wurde in diesem Jahr etwas weniger berichtet, dafür rückten u. a. transapikal und transvaskulär implantierte Aortenklappen mehr ins Rampenlicht. In mehreren Sitzungen wurden auch die zuletzt im Jahr 2008 aktualisierten ESC-Guidelines für „Akute Lungenarterienembolie“ und „Akute und chronische Herzinsuffizienz“ vorgestellt (insgesamt können über den Internet-Link www.escardio.org mittlerweile 33 ESC Clinical Practice Guidelines heruntergeladen werden).

BEAUTIFUL-Studie

In der Hot Line Session I am Sonntag stellte Kim Fox (London) die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, plazebo-kontrollierten BEAUTIFUL-Studie (MorBidity-Mortality Evaluation of the I, Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction trial, - wer denkt sich solche „Akronyme“ aus?) vor, welche am gleichen Tag auch im *Lancet* publiziert wurde (1). Hintergrund war, dass frühere Studi-

en gezeigt hatten, dass eine erhöhte Herzfrequenz (HF) als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität bei KHK-Patienten eingestuft werden kann (unabhängig vom Blutdruck). Es sollte jetzt getestet werden, ob mit einer reinen HF-Senkung mit dem If-Kanalinhistor Ivabradine (wirkt nur am Sinusknoten) die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (< 40 %) gesenkt werden kann. Es wurden 10.917 Patienten in 781 Zentren in 33 Ländern eingeschlossen und auf entweder 5 mg Ivabradine (gezielte Auftitrierung auf bis zu 2 x 7,5 mg) oder Plazebo randomisiert (zusätzlich zu einer optimierten Herzinsuffizienz-Therapie, welche bei 87 % auch Betablocker beinhaltete). Primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten konnte Ivabradine die Herzfrequenz um 6 Schläge pro Minute senken. Eine Reduktion des primären Endpunktes konnte im Gesamtkollektiv dadurch allerdings nicht erzielt werden. Diskutiert wurde hier, dass dies möglicherweise an einer noch zu ungenügenden HF-Senkung oder an dem bereits bei Studienbe-

ginn relativ niedrigen HF-Spektrum lag. Dieser Verdacht ergab sich aufgrund der Analyse einer Patientensubgruppe (HF bei Einschluss ≥ 70 /Min.), wo die Häufigkeit einer Krankenhauseinweisung wegen akutem Myokardinfarkt (relative Risikoreduktion um 36 %, $p = 0,001$) und eine

BEAUTIFUL-Studie
Hazard ratio für die vorab definierte Subgruppe von Patienten mit einer Ausgangsherzfrequenz von ≥ 70 /min

Endpunkt	Hazard ratio	p
Primärer Endpunkt	0,91	0,17
Kardiovaskulärer Tod	1,02	0,82
Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz	0,97	0,76
Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt	0,64	0,001
Koronare Revaskularisation	0,70	0,016

koronare Revaskularisation (relative Risikoreduktion um 30 %, $p = 0,016$) als sekundäre Endpunkte signifikant gesenkt werden konnte.

Laut einem Kommentar von Alfred Bove (Philadelphia) war dies möglicherweise dadurch verursacht, dass die Einnahmerate von Betablockern in der Patientengruppe mit HF < 70 /

BEAUTIFUL-Studie
Adjustierte Hazard ratios für Patienten mit einer Ausgangsherzfrequenz von ≥ 70 /min vs < 70 /min

Endpunkt	Hazard ratio	p
Kardiovaskulärer Tod	1,34	0,0041
Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz	1,53	$<0,0001$
Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt	1,46	0,0066
Koronare Revaskularisation	1,38	0,037

min etwas höher war (90 % vs. 84 %). Eine Bedeutung für die Verordnung von Ivabradine bei KHK-Patienten könnte es dann noch bei Betablocker-Unverträglichkeit geben. Sydney Smith (Chapel Hill, North Carolina, Kommentator der Studie bei der Hotline Session) hob einen generell wichtigen Punkt hervor, der über die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie hinausgeht. Nämlich, dass die Anzahl der sekundären Endpunkte das Risiko für falsch-positive Ergebnisse erhöhen kann (2). Die Studienergebnisse ergeben somit zum aktuellen Zeitpunkt keinen Anlass, die leitliniengerechte Therapie für Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion zu ändern.

Böhm (Homburg/Saar) merkte an, dass ein direkter Vergleich von Betablockern und Ivabradine nützlich wäre. Bei einer in der gleichen Lancet-Ausgabe erschienenen Arbeit (3) bezüglich des Risikos von Patienten mit einer HF von über 70/min zeigte sich, dass nach Adjustierung für die Patientenmerkmale die Patienten mit erhöhter HF ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt und Koronarrevaskularisation haben, was dazu führen sollte bei der Risikostratifizierung der genannten Patientengruppe ein besonderes Augenmerk auf den „Risikofaktor Herzfrequenz“ zu legen.

SYNTAX-Studie

Für Aufsehen und entsprechendes Medienecho sorgte die Vorstellung der lange erwarteten Ergebnisse des 12-Monats-Follow-up der SYNTAX-Studie (SYnergy Between PCI With TAXus and Cardiac Surgery) bei der Hot Line Session II am Montag durch Serruys (Rotterdam) und Mohr (Leipzig). Hintergrund dieser Studie war, dass sich sowohl die koronare Bypass-Chirurgie (Off-pump Technik, minimal invasive Techniken, erhöhte Rate an arterieller Revaskularisation, optimierte postoperative Behandlung), als auch die perkutane Koronarintervention (verbesserte Technik, Stentdesign, antithrombozytäre Medikation, drug-eluting Stents) im letzten Jahrzehnt deutlich weiterentwickelt haben. Es sollte nun ein erneuter Vergleich dieser beiden Therapieansätze bei Patienten mit Hauptstammstenose und/oder koronarer 3-Gefäßerkrankung erfolgen. Hierzu sollte statt einer hochselektierten Patientenpopulation eine „all-comers“-Studienpopulation gewählt werden. Somit wurden alle Patienten mit de novo-Erkrankung eingeschlossen und nur Patienten mit vorausgegangen Katheterinterventionen, akutem Myokardinfarkt oder bereits erfolgtem kardiochirurgischen Eingriff ausgeschlossen. Danach erfolgte die Beschreibung des individuellen Patientenprofils mittels des EuroSCORE/Parsonnet Score (Operationsrisiko) und des für diese Studie neu entwickelten SYNTAX-Scores (Komplexität der Koronarläsionen) durch ein lokales „Herzteam“ bestehend

aus Herzchirurg und interventionellem Kardiologen. Bei dieser multizentrischen Studie (62 europäische und 23 US-amerikanische Zentren) wurden somit zunächst 3075 Patienten eingeschlossen und nach der Risikostratifizierung in zwei Gruppen eingeteilt. 1800 Patienten, die prinzipiell für beide Therapien in Frage kamen, wurden entweder auf Bypass-Operation ($n = 897$) oder PCI mit Taxus-Stents ($n = 903$) randomisiert. Die übrigen 1.275 Patienten waren nach gemeinsamer Beurteilung durch das „Herz-Team“ entweder nur für die Bypass-Operation ($n = 1077$) oder für eine PCI ($n = 198$) geeignet und wurden im SYNTAX-Register (siehe unten) nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war die 12 Monats MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events)-Rate, definiert als Gesamtmortalität, zerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation (PCI und/oder Bypass-Operation). Es sollte eine „Nicht-Unterlegenheit“ der PCI gegenüber CABG gezeigt werden. Bei den Patientenmerkmalen der beiden Gruppen zeigten sich jeweils ein Alter von 65 ± 10 Jahren, knapp vier Fünftel Männer, 28 % Diabetiker und ein additiver EuroSCORE von jeweils 3,8. In der CABG-Gruppe waren etwas mehr Raucher vertreten. Der SYNTAX-Score lag jeweils bei knapp 30. Zwei Drittel der Patienten hatten eine 3-Gefäßerkrankung und ein Drittel eine Hauptstammstenose. Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich dabei nicht. Die prozeduralen Merkmale wiesen aus, dass

in der PCI-Gruppe 4,6 ± 2,3 Stents (Paclitaxel-beschichtete Taxus-Stents) mit einer Länge von 86,1 ± 47,9 mm implantiert wurden. Bei der CABG-Gruppe wurden 15 % in Off-pump-Technik operiert, in 18,9 % komplett arteriell revascularisiert und 3,2 ± 0,9 distale Anastomosen angelegt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle angeführt.

Das kombinierte Risiko für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall war bei beiden Therapieformen gleich, die PCI war jedoch mit einer um 6,8 % erhöhten Inzidenz von Zweiteingriffen verbunden. Die Kriterien für eine „Nicht-Unterlegenheit“ der PCI wurden für den primären Endpunkt somit nicht erreicht. Bei den Patienten mit isolierter Hauptstammstenose und Hauptstammstenose mit zusätzlicher 1-Gefäßerkrankung lagen die Ergebnisse der PCI besser als bei den höhergradigen Gefäßläsionen. Die MACCE-Rate lag bei Diabetikern, die mit CABG behandelt wurden signifikant niedriger, als bei PCI-Therapie (14,2 vs. 26,0 %, p = 0,0025). Wobei hier vor allem die Reinterventionen ins Gewicht fielen, denn beim kombinierten Endpunkt von Tod/zerebrovaskulärem Ereignis/Myokardinfarkt gab es keinen Unterscheide zwischen den beiden Gruppen (10,3 vs. 10,1 %, p = 0,96). Insgesamt zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für die

Sicherheit der beiden Therapien und die Verschlussraten. Allerdings ließ sich auf der einen Seite eine höhere Rate von Reinterventionen in der PCI-Gruppe und auf der anderen Seite eine höhere Rate von Schlaganfällen in der CABG-Gruppe nachweisen.

SYNTAX-Register

Eine der Stärken der SYNTAX Studie ist, dass tatsächlich eine „All-Comers“ Population untersucht wurde. Kam eine der beiden Therapieoptionen nicht in Frage, so wurden die Patienten geplant (nach Maßgabe der gemeinsamen Empfehlung von Herzchirurg und interventionellem Kardiologen) entweder der PCI (bei inoperablen Patienten, fehlendem Bypass-Material, kleinen oder stenosierten distalen Gefäßen) oder einer Bypass-OP (komplexe Anatomie, nicht behandelbare CTO, Kontraindikation für eine duale Antiplättchen-Medikation) zugeführt. Erstaunlicherweise war die MACCE-Rate bei den CABG-Patienten des Registers niedriger als bei der randomisierten Gruppe, obwohl der SYNTAX Score höher war.

Endpunkt	Bypass-OP (%)	DES (%)	p
MACCE	12,1	17,8	0,0015
Tod/Myokardinfarkt/Apoplex	7,7	7,6	0,98
Revaskularisation	5,9	13,7	< 0,0001
Apoplex	2,2	0,6	0,003
Myokardinfarkt	3,2	4,8	0,11
Gesamtmortalität	3,5	4,3	0,37
Symptomatischer Bypassverschluss oder Stentthrombose	3,4	3,3	n. s.

Hauptergebnisse des SYNTAX-Registers (12 Monats-Follow-up). Ein statistischer Vergleich erfolgte nicht!

Endpunkt	Bypass-OP (%)	DES (%)	P
MACCE	8,8	20,4	-
Tod/Myokardinfarkt/Apoplex	6,6	10,5	-
Revaskularisation	3,0	12,0	-
Apoplex	2,2	0,0	-
Myokardinfarkt	2,5	4,2	-
Gesamtmortalität	2,5	7,3	-

Klinischer und anatomischer Vergleich zwischen den Gruppen des SYNTAX Kollektivs

Gruppen	Euro Score	Parsonnet Score	SYNTAX Score
PCI-Patienten (SYNTAX - randomisiert)	3,8±2,6	8,5±7,0	28,4±11,5
PCI-Patienten (SYNTAX - Register)	5,8±3,1	14,4±9,5	31,6±12,3
CABG-Patienten (SYNTAX - randomisiert)	3,8±2,7	8,4±6,8	29,1±11,4
CABG-Patienten (SYNTAX - Register)	3,9±2,7	9,0±7,1	37,8±13,3

Die erhöhte Mortalität in der PCI-Gruppe lässt sich auch durch die erheblichere Komorbidität erklären (höherer Euro Score und Parsonnet Score). Die CABG-Patienten des SYNTAX-Registers wiesen die komplexere Anatomie auf (höherer SYNTAX-Score).

Von Kommentatoren und Diskutanten wurde die Bedeutung eines „Heart Teams“ für die optimierte Therapieentscheidung für den Patienten hervorgehoben. Von kardiologischer Seite wurde betont, dass bei den PCI-Patienten weniger Schlaganfälle auftraten. Kandzari (La Jolla) schätzte hierfür eine NNH (Number Needed to Harm) von 63 Bypass-Operationen. Für die Verhinderung einer Target-Lesion Revascularization (TLR) müssten 12 Bypass-Operationen durchgeführt werden. Diese Ergebnisse müssten

jetzt auch in die entsprechenden Aufklärungen von Patienten einfließen, die vor der „Wahl“ einer Therapie stehen. Colombo (Mailand) und Hamm (Bad Nauheim), betonten, dass mit SYNTAX das Tabu der Hauptstamm-PCI gefallen sei.

CARDIA-Studie

Passend zur Vorstellung der SYNTAX Studie stellte Kapur (London) in der gleichen Sitzung die CARDIA-Studie (Coronary Artery Revascularization in DIabetes) vor. Auch hier sollte die „Nicht-Unterlegenheit“ der PCI gegenüber der Bypass-Operation bei Diabetikern mit Mehrgefäßerkrankung demonstriert werden. Wegen der zu langsamen Patientenrekrutierung wurde die Studie nach Einschluss von 510 Patienten (statt der geplanten 600) vorzeitig abgebrochen. Die „Nicht-Unterlegenheit“

Hauptergebnisse der CARDIA-Studie (12 Monats-Follow up)				
Endpunkt	Bypass-OP (%)	PCI (%)	Odds ratio (95 % CI)	p
Tod/Myokardinfarkt/Apoplex	10,2	11,6	1,15 (0,65-2,03)	0,63
Tod	3,3	3,2		0,83
Myokardinfarkt	5,7	8,4		0,25
Revaskularisation	2,0	9,9	5,31 (2,0-14,11)	0,001
Apoplex	2,5	0,4	0,16 (0,02-1,33)	0,09
	Bypass-OP (%)	PCI (nur DES, %)		
Tod/Myokardinfarkt/Apoplex	10,2	10,1		0,98

konnte somit wegen ungenügender Power nicht mehr gezeigt werden. Bei den 96 % bzw. 98 % über 12 Monate nachverfolgten Patienten konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Erreichens des kombinierten primären Endpunktes (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt) erkannt werden. Allerdings war wie in der SYNTAX Studie die Re-Interventionsrate in der PCI-Gruppe signifikant höher (es waren aber auch Bare Metal Stents erlaubt!) und die Schlaganfallrate hier aber nur tendenziell niedriger als in der CABG-Gruppe. Die 12 Monats-Überlebensraten lagen fast identisch bei 97 %.

Bei einer Subgruppenanalyse von PCI-Patienten, die einen Sirolimus-freisetzenden Stent implantiert bekamen (n = 179, 71 % aller PCI-Patienten) und CABG-Patienten war die Ereignisrate ähnlich mit denen der „Intention-to-Treat“ Analyse, obwohl die Differenz der Schlaganfallrate dann statistische Signifikanz erreichte. Der Vortragende schloss mit der Schlussfolgerung, das mit dieser randomisierten Studie gezeigt wer-

den konnte, dass für Diabetiker mit Mehrgefäßerkrankung mit den modernen Stents eine gute Therapiealternative zur Bypass-Operation angeboten werden könne. Der Kommentator zu dieser Studie (Fuster, New York) war diesbezüglich zurückhaltender und betonte die mangelnde Power der vorgestellten Studie und somit deren eingeschränkte Aussagekraft. Allerdings berichtete er als Principal Investigator der FREEDOM-Studie (ähnliche Fragestellung), an der auch das Herz-Zentrum Bad Krozingen teilnimmt, von ähnlichen Problemen mit der relativ trägen Einschussrate.

SEAS-Trial

Bei der Hot Line Session III am Dienstag wurde von Pedersen (Oslo) die SEAS-Studie (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) vorgestellt, welche am gleichen Tag auch auf der Homepage des New England Journal of Medicine eingesehen werden konnte (4). An dieser Studie hat sich das Herz-Zentrum wesentlich beteiligt. Frau Dr. C. Gohlke-Bärwolf ist Coautorin der Originalpublikation.

Hintergrund dieser Studie war, dass die Hyperlipidämie als Risikofaktor für die Entstehung und Progression der Aortenklappenstenose in Verdacht geraten war, lipidsenkende Interventionsstudien hierzu aber widersprüchliche Ergebnisse ergeben hatten. Somit wurde jetzt eine multizentrische (173 Zentren in sieben europäischen Ländern), randomisierte (1:1), doppel-blinde Studie an 1873 Patienten mit geringer bis mittelgradiger, asymptomatischer Aortenklappenstenose durchgeführt, die den Effekt von 40 mg Simvastatin/10 mg Ezetimibe (n = 944) im Vergleich zu Placebo (n = 929) auf die Progression der vorgenannten Erkrankung prüfen sollte. Eingeschlossen wurde Patienten zwischen 45 und 85 Jahren mit geringer bis mittelgradiger, asymptomatischer Aortenklappenstenose (maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe zwischen 2,5 und 4,0 m/s). Ausgeschlossen wurde Patienten mit Symptomen hinsichtlich einer koronaren Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zerebrovaskulären Erkrankung, Diabetes mellitus oder einer anderen Erkrankung, für die eine lipidsenkende Medikation indiziert war. Im Verlauf war aber auch bei Placebo-Patienten die Initiierung einer Open-Label lipidsenkenden Medikation erlaubt gewesen. 99 von 939 Patienten (10,5 %) in der Verum-Gruppe und 158 von 918 Patienten (17,2 %) in der Placebo-Gruppe erhielten ein Statin entweder zusätzlich zur Studienmedikation oder alleine. Der mediane Nachbeobachtungszeit-

raum betrug 52,2 Monate (minimal 4 Jahre). Eine Echokardiographie erfolgte bei Studieneinschluss, danach jährlich oder vor einem operativen Aortenklappenersatz. Die Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Primärer Endpunkt war der kombinierte Endpunkt von relevanten kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Aortenklappenersatz, Herzinsuffizienz aufgrund einer progredienten Aortenklappenstenose, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisation wegen instabiler Angina pectoris, aortokoronare Bypass-Operation, PCI und nicht-hämorrhagischer Apoplex). Beinhaltet waren hierbei auch aortenklappenbezogene klinische Ereignisse und ischämische Ereignisse, die möglichen kardiovaskulären Symptomen und Ereignissen zugerechnet werden konnten. Der wichtigste sekundäre Endpunkt waren Ereignisse bezüglich der Aortenklappenstenose (Aortenklappenersatz, Herzinsuffizienz aufgrund einer Aortenklappenstenose, Tod kardiovaskulärer Ursache) und ischämische kardiovaskuläre Ereignisse (Tod kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisation wegen instabiler Angina pectoris, CABG, PCI und nicht-hämorrhagischer Apoplex). Andere sekundäre Endpunkte waren die Progression der Aortenklappenstenose und Sicherheitsaspekte der Studienmedikation. Der mittlere LDL-Cholesterinwert blieb in der Placebo-Gruppe unverändert. In der

Verum-Gruppe konnte der mittlere LDL-Cholesterinwert nach acht Wochen um 61,3 % auf 53 ± 23 mg/dl gesenkt werden. Es zeigte sich, dass die Kombination von Simvastatin/Ezetimibe den kombinierten primären Endpunkt im Vergleich zu Placebo nicht signifikant besser positiv beeinflussen konnte. Allerdings war die Gabe von Simvastatin/Ezetimibe im Vergleich zu Placebo signifikant effektiver bei der Senkung des Risikos von ischämischen Ereignissen (vor allem bedingt durch die niedrigere Rate an Bypass-Operationen). Auch die echokardiographischen Parameter zeigten im Verlauf keine signifikanten Unterschiede in der Progression der Aortenklappenstenose. Die relativ geringe Rate an Progression der Aortenstenose erklärten sich die Autoren mit der in dieser Studie untersuchten Niedrigrisiko-Population (Ausschluss von symptomatischen Patienten, Ausschluss von Diabetikern). Es wurde auch diskutiert, ob die Therapie zu spät begonnen wur-

de und der eigentliche Krankheitsverlauf dadurch nicht mehr gebremst werden konnte. Andererseits könnten die erhöhten LDL-Cholesterinwerte auch nur ein Marker der Stenoseprogression sein. Interessant könnten hierzu die Ergebnisse der ASTRONOMER Studie (unter Verwendung von Rosuvastatin) sein, die wahrscheinlich beim ACC 2009 vorgestellt werden.

Genauer wurde dann die Malignomproblematik beschrieben, da in der Verum-Gruppe eine signifikant höhere Inzidenz von Malignomen auffiel. Es gab hierzu keine Organbevorzugung. Das Auftreten von Malignomen war nicht mit dem Grad der LDL-Cholesterinsenkung korreliert. Die Ursache für dieses Phänomen konnte nicht geklärt werden. Für Sanjay Kaul (Los Angeles) ist es möglich, dass Ezetimibe durch die Blockierung der Absorption von Phytosterolen mit der Tumor-Immunsurveillance interferiert und somit den klinischen Verlauf von bis dahin be-

Hauptergebnisse der SEAS Studie (Medianer Follow up von 52,2 Monaten)			
Endpunkt	Simvastatin/Ezetimibe (%)	Placebo (%)	p
Primärer kombinierter Endpunkt	35,3	38,2	0,59
Sekundäre Endpunkte			
Aortenklappenbezogene Ereignisse	32,6	35,1	0,73
- Aortenklappenersatz	28,3	29,9	0,97
Ischämische kardiovaskuläre Ereignisse	15,7	20,1	0,02
- Bypass-Operation	7,3	10,8	0,02
Tod			
Gesamt mortalität	11,1	10,8	0,80
Kardiovaskulärer Tod	5,0	6,0	0,34
Nicht kardialer Tod	5,9	4,7	0,26

Malignomproblematik bei der SEAS Studie (Medianer Follow-up von 52,2 Monaten)			
	Simvastatin/Ezetimibe (%)	Placebo (%)	p
Malignome	11,1	7,5	0,01
Malignom-bedingter Tod	4,1	2,5	0,05

reits vorhandenen aber noch subklinischen Malignomen beeinflusst und beschleunigt.

Bei der Metaanalyse von 14 CSE-Hemmer-Studien mit ca. 90.000 Patienten konnte auch im Langzeitverlauf keine erhöhte Malignominzidenz festgestellt werden. Allerdings war in diesen Studien Ezetimibe keine Studienmedikation. Pato et al. (5) analysierten die Malignominzidenz in der SHARP und der IMPROVE-IT Studie (zumindest 3 Jahre Follow-up). In diesen beiden Studien wurde auch Simvastatin und Ezetimibe an fast 20.000 Patienten getestet (allerdings andere Studienpopulation). Dabei

zeigte sich keine erhöhte Malignominzidenz im Vergleich zu Placebo (Verum 313 versus Placebo 326, p = 0,61). Bei den Patienten, die auf Ezetimibe randomisiert waren, zeigte sich allerdings eine leichte Tendenz (Verum 97 versus Placebo 72, p = 0,07), aber noch keine signifikant erhöhte Malignommortalität. Somit sollte - auch nach Aussagen der Autoren - die Verordnung der Kombination von Simvastatin/ Ezetimibe Patienten vorbehalten bleiben, die mit alleiniger Statin-Medikation das LDL-Cholesterinziel nicht erreichen oder die hohe Statindosen nicht vertragen.

C. Valina

Literatur:

- (1) Fox K, Ford I, Steg PG, et al. (2008) BEAUTIFUL: a randomised, double-blind, Placebo-controlled trial. *Lancet* 372 (Epub ahead of print: 31. August)
- (2) Lagakos et al (2006) The Challenge of Subgroup Analyses – Reporting without Distorting. *N Engl J Med* 354:1667-9
- (3) Fox K, Ford I, Steg PG, et al. (2008) Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 372 (Epub ahead of print: 31. August)
- (4) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, et al. (2008) Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 359 (Epub ahead of print: 2. September)
- (5) Peto R, Emberson J, Landray M, et al. (2008) Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 359 (Epub ahead of print: 2. September)
- (6) www.escardio.org
- (7) www.theheart.org

Indikation zur Elektrophysiologischen Untersuchung und Katheterablation bei Patienten mit Präexzitation im Ruhe-EKG

Definition und elektrokardiographische Diagnose

Eine Präexzitation liegt vor, wenn Teile oder das gesamte Ventrikelmyokard früher aktiviert werden als es der Fall wäre, wenn ein vom Vorhof ausgehender Impuls sich über das normale Erregungsleitungssystem mit entsprechender Verzögerung im AV-Knoten ausgebreitet hätte. Von einem Präexzitationssyndrom wird erst dann gesprochen, wenn bei einem Betroffenen die typischen EKG-Veränderungen mit paroxysmalen oder anhaltenden tachykarden Herzrhythmusstörungen verbunden sind. Am häufigsten sind atrioventrikuläre Verbindungen („Kent-Bündel“), bei entsprechender Symptomatik spricht man von einem Wolff-Parkinson-White-Syndrom.

Das EKG ist charakterisiert durch eine verkürzte PQ-Zeit (< 120 ms) und dem Vorhandensein einer Delta-Welle mit dadurch bedingter QRS-Verbreiterung auf > 120 ms, häufig finden sich sekundäre Veränderungen des ST-T-Abschnittes (Abb. 1). Je mehr Myokard vorzeitig erregt wird, um so breiter ist der QRS-Komplex, so ausgeprägter die Deformierung.

Im Prinzip können die atrioventrikulären Muskelfasern die AV-Grube an jeder Stelle überqueren; je nach Lokalisation der Bahn und analysier-

ter EKG-Ableitung sind die initialen Delta-Wellen positiv, negativ oder auch isoelektrisch. Die früher gängige Einteilung des WPW-EKGs in einen Typ A (Abb. 2; sternal positiv: positive Delta-Welle und positive Haupt-QRS-Ausschlag in den rechtspräcordialen Ableitungen) als Ausdruck einer linksseitig lokalisierten akzessorischen Leitungsbahn (aLB) und einen Typ B (Abb. 3; sternal negativ: die Delta-Welle in V1 ist negativ, wie auch die Haupt-Ausschlagsrichtung

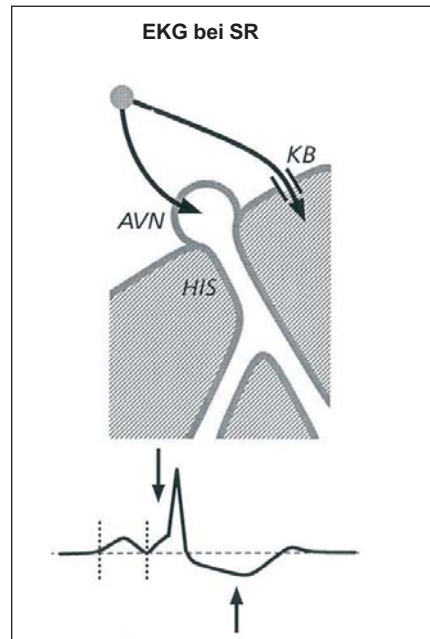


Abb. 1

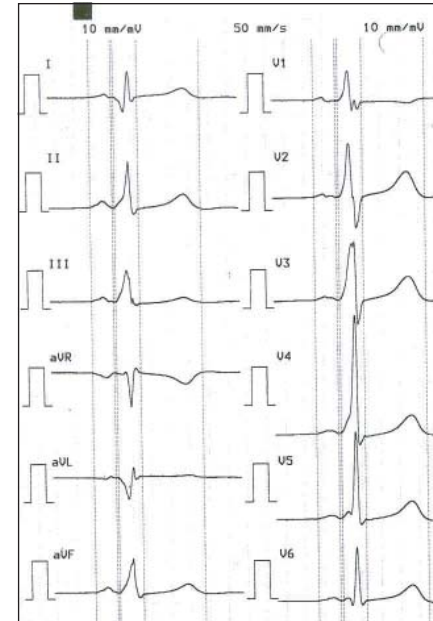


Abb. 2: Links-laterales Kent-Bündel

des QRS-Komplexes) als Zeichen einer rechtsseitig lokalisierten aLB ist, was die anatomische Lokalisation angeht, doch sehr ungenau und deshalb nicht mehr üblich. Eine bessere nicht invasive Lokalisation gelingt durch komplexere Algorithmen (1).

Folgen einer ventrikulären Präexzitation

Tachykardie Herzrhythmusstörungen: Die akzessorische Leitungsbahn auf der einen, das normale Erregungsleitungssystem auf der anderen Seite stellen zwei parallel liegende Bahnen dar, die durch die Vorhof- und Kammermuskulatur verbunden werden (Abb. 4). Dies ist das Substrat für das Entstehen von kreisenden Erregungen, sog. Reentry-Tachykardien. In über 90 % der Fälle wird das norma-

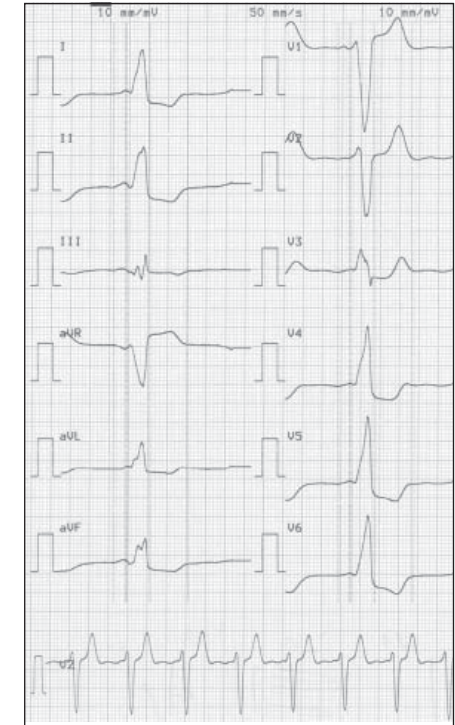


Abb. 3: Kent-Bündel rechte freie Wand

le Erregungsleitungssystem in anterograde Richtung, die aLB retrograd während der Tachykardie benutzt. In diesem Fall spricht man von einer orthodromen Reentry-Tachykardie. Der QRS-Komplex ist während der Tachykardie also schlank, eine Präexzitation besteht nicht (Abb. 4 und 5). Frequenzabhängig können jedoch Blockierungen im spezifischen Reizleitungssystem das elektrokardiographische Bild komplizieren.

Läuft der Erregungsablauf während der Tachykardie umgekehrt, das heißt, wird das spezifische Erregungsleitungssystem in rückwärtiger Richtung durchlaufen, spricht man von

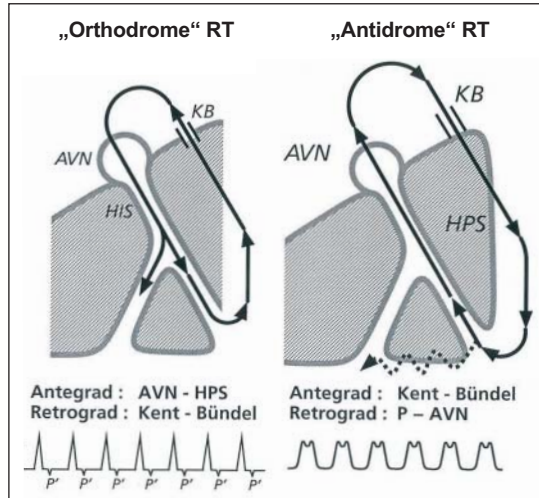


Abb. 4

einer antidromen Tachykardie. Hierbei ist die ventrikuläre Präexzitation maximal, das EKG-Bild ist von einer Kammertachykardie formal nicht zu unterscheiden (Abb. 4 und 6).

Atrioventrikuläre Reentry-Tachykardien (AVRT) können in Vorhofflimmern degenerieren. Aber auch primäre atriale Herzrhythmusstörungen wie Vorhoftachykardien, Flattern oder Flimmern können in Gegenwart einer aLB zu einer sehr schnellen Kammerantwort führen (Abb. 7), was unter Umständen mit schweren hämodynamischen Konsequenzen verbunden ist: Synkope, Herzinsuffizienz, selten der plötzliche Herztod.

Weitere mögliche Folgen einer Präexzitation:

- Eine ausgeprägte Präexzitation mit entsprechend breitem QRS-Komplex kann eine mechanische Kontraktionsasynchronität hervorrufen. Ähnlich wie bei Vorhandensein eines Links-

schenkelblocks kann dies Ursache für eine Herzinsuffizienz sein oder eine solche verschlechtern. Hierzu gibt es Fallberichte.

- Bei Vorhandensein einer ventrikulären Präexzitation ist die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes erschwert oder unmöglich, auf der anderen Seite können negative δ -Wellen z. B. in den inferioren Ableitungen einen Hinterwandinfarkt vortäuschen.

- Nicht selten haben Patienten mit offener Präexzitation im Ruhe-EKG Schwierigkeiten mit privaten Krankenversicherungen (Risikoaufschläge) oder auch bei der Wahl des Berufes. Auch solche Überlegungen sollten bei der Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik und Therapie mitberücksichtigt werden.



Abb. 5: Orthodrome RT

Epidemiologie und natürlicher Verlauf bei asymptomatischen Patienten mit Präexzitation

Jährlich werden etwa 4 neue Fälle von Präexzitation bezogen auf 100.000 Einwohner diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind ca. die Hälfte der Betroffenen ohne jegliche Symptome. Von diesen asymptomatischen Patienten entwickeln 10 - 30 % tachykarde Herzrhythmusstörungen im weiteren Verlauf von 10 Jahren. Der plötzliche Herztod ist sicher eine sehr seltene Komplikation (0,1 - 0,2/100 Patientenjahre).

Elektrophysiologische Risikostratifizierung

Folgende elektrokardiographische Parameter weisen auf schlechte antegrade Leitungseigenschaften einer akzessorischen Bahn hin:

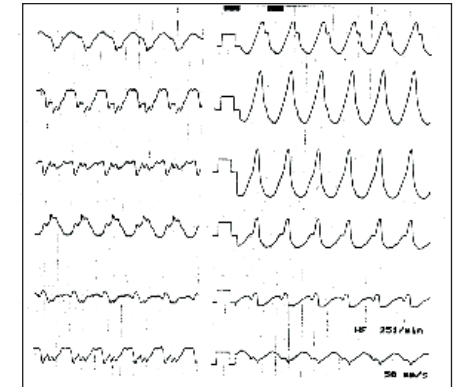


Abb. 6: Antidrome RT

- Nur intermittierend nachweisbare Präexzitation,
- Normalisierung des QRS-Komplexes bei Belastung,
- Verlust der Präexzitation nach Injektion von 70 mg Ajmalin.

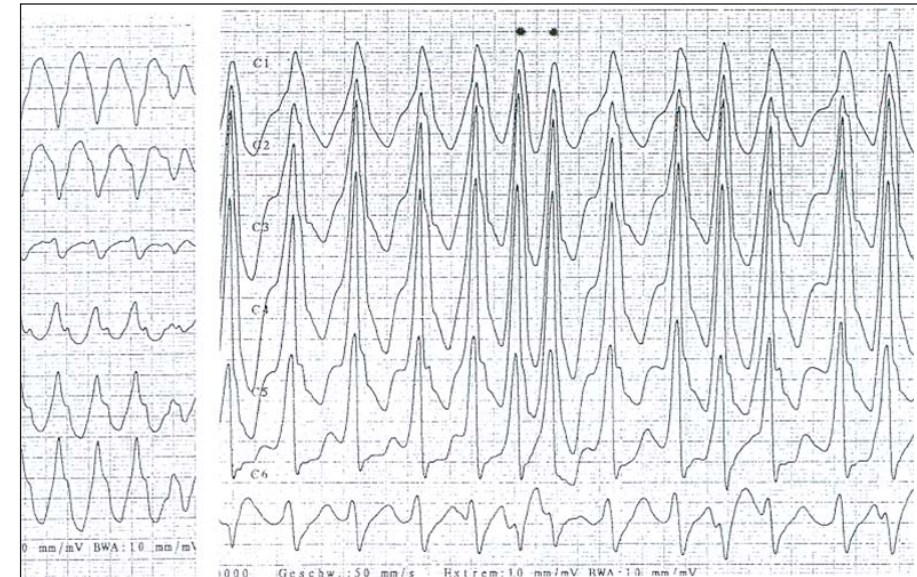


Abb. 7: Vorhofflimmern bei Präexzitation. Der kürzeste RR-Abstand (***) entspricht in etwa der funktionellen Refraktärperiode des Kent-Bündels (hier: < 200 ms).

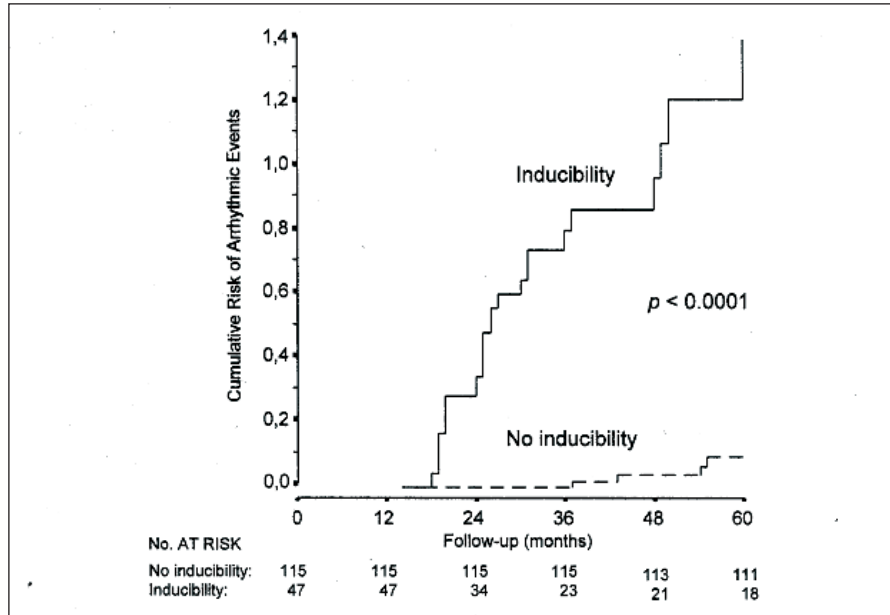


Abb. 8: Kaplan-Meier-Analyse für das Risiko der Entwicklung arrhythmischer Ereignisse bei Patienten mit induzierbarem und nicht induzierbarem WPW-Syndrom (nach Pappone 2003a; 2). Näheres siehe Text

Liegen diese Dinge beim Betroffenen mit Präexzitation vor, so ist die Wahrscheinlichkeit, im Falle von Vorhoffarrhythmien extrem hohe Kammerfrequenzen bis hin zum Kammerflimmern zu entwickeln, sehr klein. Diese elektrokardiographischen Zeichen geben jedoch keinen Hinweis darauf, ob der Patient überhaupt gefährdet ist, in Zukunft eine tachykarde Herzrhythmusstörung im Sinne einer Reentry-Tachykardie zu entwickeln. Angesichts des extrem geringen Risikos einer diagnostischen elektrophysiologischen Untersuchung sollte die Indikation hierzu weit gestellt werden, um eine bessere prospektive Vorhersage über den weiteren Verlauf machen zu können.

Im Zusammenhang mit der elektrophysiologischen Untersuchung können insbesondere folgende Fragen geklärt werden:

- Handelt es sich um eine oder mehrere akzessorische Leitungsbahnen?
- Sind atrioventrikuläre Reentry-Tachykardien auslösbar?
- Sind Vorhoffarrhythmien induzierbar? Wie hoch ist die Kammerfrequenz im Falle von Vorhoffarrhythmien nach Katecholamingabe (= adrenerger Stress)?

Pappone et al. publizierten 2003 Ergebnisse (2), die an 162 Patienten mit asymptomatischer Präexzitation gewonnen wurden. Sie waren elek-

trophysiologisch untersucht und anschließend verabfolgt worden. 47 waren bei der Erstuntersuchung induzierbar gewesen, 115 hingegen nicht. Die Abb. 8 zeigt, wie das weitere Schicksal vom Faktor „Induzierbarkeit“ abhängig war: Nichtinduzierbarkeit bedeutet Asymptomatik im weiteren Verlauf, induzierbare Patienten werden zu einem Großteil im Follow-up symptomatisch.

Die gleiche Arbeitsgruppe (3) untersuchte konsequenterweise im Anschluss an diese Ergebnisse den Wert einer prophylaktischen Katheterablationsbehandlung bei asymptotischen Patienten mit Präexzitation aber hohem Risiko für zukünftige Ereignisse. 76 induzierbare Patienten im Alter unter 35 Jahren, wurden randomisiert. Die Hälfte erhielt eine primäre Katheterablationsbe-

handlung, die anderen gingen ohne Behandlung ins Follow-up. Von den primär ablatierten Patienten hatten während eines Follow-ups von im Mittel 27 Monaten lediglich 2 ein arrhythmisches Ereignis, wobei die erneute elektrophysiologische Untersuchung AV-Knoten-Reentry als Ursache herausfand. In der nicht behandelten Gruppe hingegen wurden 60 % symptomatisch. Die meisten (15 Betroffene) hatten eine AVRT, einmal war dies mit einer Synkope verbunden. Bei 5 weiteren kam es zu Vorhofflimmern, einmal mit Synkope, 3-mal mit Präsynkope, bei einem weiteren Patienten wurde Kammerflimmern als primäre Rhythmusstörung dokumentiert. Das Follow-up der beiden Gruppen ist in Abb. 9 noch mal eindrücklich dargestellt.

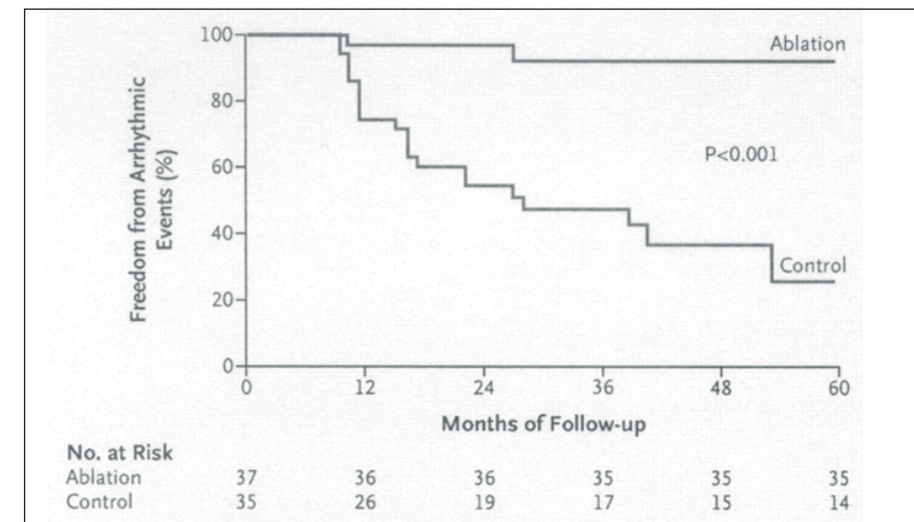


Abb. 9

Risiko einer Katheterablation bei Patienten mit Präexzitation

Dem potentiellen Nutzen einer prophylaktischen Katheterablation steht das Risiko der interventionellen Therapie entgegen. Die dazu publizierten Daten beschreiben Komplikationsraten zwischen 2 und 4 %, die Letalität wird mit 0,2 – 2,0 ‰ beziffert. Hierbei handelt es sich um multizentrisch erhobene Daten aus den ersten Jahren der Katheterablationsbehandlung. Man darf davon ausgehen, dass in hochspezialisierten Zentren wie dem Herz-Zentrum Bad Krozingen die Gesamtkomplikationsrate heute unter 1 % liegt, Tod als Folge des Eingriffs ist eine absolute Rarität (im Herz-Zentrum 1 Todesfall bei ca. 7000 Katheterablationsbehandlungen, 0 bei über 1000 Patienten mit akzessorischer Leitungsbahn).

Wägt man den potentiellen Nutzen einer diagnostischen Untersuchung und einer eventuell daraus folgenden Katheterablationsbehandlung

gegen die Risiken ab, so sind wir der Meinung, dass heute allen Betroffenen mit offener Präexzitation im EKG eine elektrophysiologische Untersuchung zur weiteren Charakterisierung der Leitungseigenschaften der akzessorischen Bahn und der Arrhythmieeigung angeboten werden sollte. Bei Induzierbarkeit oder kurzer antegrader Refraktärperiode der akzessorischen LB sollte diese abladiert werden. Ausnahmen sollten nur gemacht werden, wenn die Katheterbehandlung mit einem substantiellen Risiko insbesondere für eine höhergradige AV-Blockierung bei para-His-scher Lokalisation oder auch mittseptal gemacht werden.

D. Kalusche

Literatur

- (1) Arruda MS et al. 1998; *J Cardiovasc Electrophysiol.* 9:2-12.
- (2) Pappone C et al. 2003; *J Am Coll Cardiol* 41:239-44.
- (3) Pappone C et al. 2003; *N Engl J Med* 349:1803-11.

Die nächste rhythmologische Fortbildungsveranstaltung findet am Samstag, den 6. Dezember 2008 von 9.30 Uhr bis 12.30 Uhr im Kurhaus Bad Krozingen statt

„Aspirin-Resistenz“ – ein unterschätztes Risiko bei Patienten mit DES?

Die duale Plättcheninhibition mit Azetylsalizylsäure (ASS, Aspirin) und Clopidogrel zur Prävention ischämischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Intervention (PCI) und Stentimplantation wurde früh nach der Einführung dieser Methode mit anderen antithrombotischen Therapieschemata verglichen. Aufgrund der Überlegenheit der dualen Thrombozyteninhibition wurde der Variabilität der Wirkung zunächst wenig Beachtung geschenkt. Der verbreitete Einsatz von arzneimittelfreisetzenden Stents (DES) erfordert eine wirksame plättchenhemmende Therapie, die auch über eine längere Zeit verordnet werden muss. In den letzten Jahren konnten mehrere Untersuchungen zeigen, dass eine suboptimale Wirkung von Clopidogrel für die Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) assoziiert ist. Obwohl sich etwa 1200 Publikationen mit einer unzureichenden Wirkung von ASS („Aspirin-Resistenz“) beschäftigen, wurde dieser Aspekt in der kardiologischen Praxis bisher nur am Rande beachtet.

Nachweis der „Aspirin-Resistenz“

Wenn man sich dem Thema „Aspirin-Resistenz“ nähert, muss grundsätzlich zwischen dem laborchemischen Nachweis einer unvollständigen Wirkung von ASS und dem Auftre-

ten von thrombotischen klinischen Ereignissen unter der Therapie mit ASS differenziert werden.

Ähnlich wie bei Clopidogrel wird die Diskussion zum in vitro Nachweis der Wirkung von ASS durch die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Labormethoden erschwert. Die Behandlung mit niedrig dosierter ASS hat zum Ziel, die Cyclooxygenase-1 der Thrombozyten durch den Kontakt mit ASS im Pfortaderblut zu azetylieren und damit irreversibel für die Lebensdauer des Plättchens zu inhibieren. Als Folge wird der Metabolismus der Arachidonsäure zum thrombozytenaggregierenden Metaboliten Thromboxan A₂ blockiert. Bei der Gabe niedriger Dosen von ASS (unter 100 mg) ist systemisch praktisch keine Azetylsalizylsäure nachweisbar. Die erwünschte durch die durch die Cyclooxygenase vermittelte Prostacyclinsynthese im Gefäßendothel wird bei niedriger Dosierung von ASS somit nicht beeinträchtigt.

Bei einer Vielzahl von funktionellen Methoden (u. a. aggregometrische Testverfahren, VerifyNow®, PFA-100®) wird dem Blut oder Plasma des mit ASS behandelten Patienten in vitro Arachidonsäure zugesetzt, und die Aggregation der Thrombozyten über die Fähigkeit zur Bildung von Thromboxan A₂ gemessen. Chemisch-analytische Methoden quantifizieren die endogen gebildeten Thromboxan A₂-

Metabolite im Serum oder Urin der mit ASS behandelten Patienten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es im Körper auch plättchenunabhängige Wege der Thromboxan A₂-Bildung über die Isoform 2 der Cyclooxygenase gibt.

Häufigkeit der „Aspirin-Resistenz“

Gurbel und Mitarbeiter [2007] untersuchten die Häufigkeit der „Aspirin-Resistenz“ bei 125 Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit verschiedenen funktionellen Labormethoden bzw. einem ELISA zur Messung von 11-Dehydrothromboxan B₂ im Urin. Unter niedriger dosierter ASS (81 mg/Tag) wurde mit der Lichttransmissionsaggregometrie nach Stimulation mit 1 µM Arachidonsäure nur einer von 125 Patienten als ASS-resistent charakterisiert. Alle anderen Methoden lieferten höhere Inzidenzen, wobei jeder 4. Patient (= 25 %) mit dem PFA-100 Gerät als „Aspirin-resistent“ klassifiziert wurde. Die Inzidenzen wurden durch höhere Dosierungen von ASS (162 bzw. 325 mg täglich) in den gleichen Patienten dosisabhängig gesenkt.

Frelinger et al. [2006] untersuchten bei 682 konsekutiven mit ASS (81 oder 325 mg/Tag) behandelten Patienten vor Koronarangiographie die Serumkonzentration von Thromboxan B₂. Vierzehn Patienten (2 %) hatten Thromboxan B₂-Konzentrationen oberhalb des Mittelwerts + 2 Standardabweichungen (10 ng/mL) des untersuchten Kollektivs, wobei sich herausstellte, dass zwei der Patienten ASS nicht eingenommen hatten.

Da der Zusatz von ASS in vitro die Arachidonsäure-induzierte Aggregation der Plättchen der verbleibenden 12 Patienten ähnlich inhibierte wie bei Patienten mit niedrigen Thromboxan B₂-Spiegeln, wurde eine echte ASS-Resistenz auch bei diesen ausgeschlossen. Letztlich konnten die Autoren aber nicht klären, ob bei den 12 Patienten eine Non-Compliance oder eine zu niedrige Dosierung von ASS für die unvollständige Blockade der Synthese von Thromboxan B₂ verantwortlich war.

Ursachen und Klassifizierung der „Aspirin-Resistenz“

Mögliche Ursachen eines verminderten Ansprechens auf ASS und die daraus abgeleitete Klassifizierung in verschiedene Typen der ASS-Resistenz wurden von der Arbeitsgruppe von Professor Schrör aus Düsseldorf [Weber et al. 2002] zusammengefasst (Tab. 1).

Klinische Bedeutung der „Aspirin-Resistenz“

Einen historischen Meilenstein in der Literatur zu diesem Thema bildet die Arbeit von Grottemeyer und Mitarbeitern [1993]. Die Wirkung von hochdosierter ASS (3 x 500 mg) wurde bei 180 Patienten nach Schlaganfall mit einer für heutige Begriffe unzulänglichen Methode gemessen, und die Patienten danach über 2 Jahre verabfolgt. Während nur bei 4,4 % der Aspirin-Responder ein klinisches Ereignis eintrat, erlitten 40 % der Aspirin-Non-Responder ein schwerwichtiges klinisches Ereignis (Schlaganfall-Rezidiv, Myokardinfarkt oder Tod).

Tab. 1: Ursachen und Klassifizierung des ASS-Resistenz

- **Typ I Resistenz (Pharmakokinetik)**
 - **Compliance – bis zu 40% der Patienten nehmen ASS nicht ein**
 - Verminderte Bioverfügbarkeit von ASS
 - Wechselwirkung mit NSAIDs auf Ebene COX-1 (Ibuprofen)
- **Typ II Resistenz (Pharmakodynamik, wahre Resistenz)**
 - Veränderte Bindung an das Zielenzym COX-1
 - (Transiente) Ausbildung von COX-1 – Formen mit niedriger ASS-Bindung
 - Genetische Polymorphismen in COX-1, COX-2, Thromboxan A₂-synthase oder anderen Enzymen des Arachidonsäure-Metabolismus
 - Genetische Polymorphismen z. B. Glycoprotein Ia/IIa, Ib/VIIX, und IIb/IIIa Rezeptoren; Rezeptoren für Collagen und für von Willebrand Faktor
- **Typ III Resistenz (Pseudo-Resistenz)**
 - Stimulation der Thrombozyten durch ASS-unempfindliche Faktoren
 - Erhöhte Empfindlichkeit der Thrombozyten auf Collagen

Gum et al. [Gum et al. 2003] untersuchten die ASS-Wirkung mittels Aggregometrie bei 326 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Behandlung mit täglich 325 mg ASS. Patienten mit unzureichender ASS-Wirkung haben ein 3,1-fach erhöhtes Risiko (95 % Konfidenzintervall (KI) 1,10 - 8,90; p < 0,034) für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 679 Tagen.

Bei einem Sub-Kollektiv der HOPE-Studie wurde die 11-Dehydrothromboxan B₂-Konzentration im Urin unter der Behandlung mit 81 – 325 mg ASS täglich gemessen und in Beziehung zu über einen Zeitraum von 4,5 Jahre erfassten klinischen Ereignissen gesetzt [Eikelboom et al. 2002]. Wird die Kohorte anhand der Ausscheidung des Arachidonsäure-Metaboliten in Quartile aufgeteilt, ergibt sich eine signifikante Zunahme der Odds-

Ratio für Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod mit der Menge von 11-Dehydrothromboxan B₂ im Urin. Das Risiko, eines der genannten Ereignisse zu erleiden, ist im obersten Quartil bis zu 1,8-fach erhöht.

Klinische Bedeutung des dualen Nichtansprechens auf ASS und Clopidogrel

Im August dieses Jahres publizierten Gori et al. [2008] eine Subgruppen-Analyse der RECLOSE-Studie. RECLOSE hatte bei 804 Patienten nach PCI mit Implantation mindestens eines arzneimittelfreisetzenden Stents die Häufigkeit von definitiven oder wahrscheinlichen Stentthrombosen innerhalb von 6 Monaten nach der Intervention untersucht [Buonamici et al. 2007], und diese in Beziehung zur Clopidogrel-Wirkung gesetzt. Bei 105 (13 %) der Patienten wurde eine unzureichende Clopidogrel-Wirkung gemessen und bei 8,6 % dieses Kol-

lektivs wurde eine Stentthrombose diagnostiziert. Demgegenüber traten Stentthrombosen nur bei 2,3 % der Patienten mit adäquater Clopidogrel-Wirkung auf ($p < 0,001$).

Die jetzt publizierte Arbeit berichtete von 746 Patienten bei denen sowohl die Wirkung von Clopidogrel als auch von ASS mittels Aggregometrie quantifiziert wurde. Bei erstaunlich vielen Patienten (17,5 %) wurde trotz Verordnung von täglich 325 mg ASS eine unzureichende Aspirin-Wirkung gemessen, wobei etwa bei einem Drittel (6 %) ein Nichtansprechen auf beide Thrombozyteninhibitoren festgestellt wurde. Diese Subgruppe („dual-nonresponders“) hat ein stark

erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Nachverfolgung: Die Häufigkeit von Stentthrombosen beträgt 11,1 % und ist gegenüber Nonrespondern allein auf Clopidogrel (2,2 %), allein auf ASS (2,3 %; jeweils $p < 0,05$) und Patienten, die eine adäquate Wirkung auf beide Substanzen aufweisen (2,1 %; $p < 0,0001$), deutlich erhöht. Vergleichbare Unterschiede finden sich im kombinierten Endpunkt aus Tod aus kardialer Ursache und Stentthrombose (13,3 % vs. 4,4 %, 2,3 % bzw. 2,6 %). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in der Abbildung wiedergegeben. In der multivariablen Analyse hat das duale Nichtansprechen die

höchste Hazard Ratio sowohl hinsichtlich DES-Stentthrombose (3,18; KI 1,14 - 8,83; $p = 0,027$) als auch für den kombinierten Endpunkt aus Stentthrombose und Tod aus kardialer Ursache (2,94; KI 1,17 - 7,41; $p = 0,022$).

Kommentar und Schlussfolgerungen

Die Arbeit erinnert die Kardiologen daran, dass ein adäquates Ansprechen auf Clopidogrel und ASS für die Prognose des Patienten nach der Koronarintervention und der Implantation von arzneimittelfreisetzenden Stents von großer Bedeutung ist. Auch wenn das Patientenkollektiv der RECLOSE-Studie mit 26 % akutem Myokardinfarkt und 40 % akutem Koronarsyndrom sicher einen hohen Anteil von Patienten mit erhöhter Ausgangsreaktivität der Thrombozyten umfasst, ist die in der Arbeit von Gori et al. berichtete Häufigkeit von 17,5 % Non-Respondern gegenüber ASS und 6 % Non-Respondern gegenüber beiden Arzneistoffen (ASS, Clopidogrel) überraschend hoch. In eigenen Untersuchungen an über 2000 koronarangiographierten Pa-

tienten, wobei bei 802 der Patienten eine elektive PCI mit Stentimplantation durchgeführt wurde, betrug die Häufigkeit der Non-Response auf ASS nur 3,4 %. Häufig konnte nach Rücksprache mit den Patienten Non-Compliance in Bezug auf ASS als Ursache identifiziert werden. Um diese auszuschalten, erhalten alle Patienten im Herz-Zentrum deshalb mit der Aufsättigungsdosis von Clopidogrel zusätzlich eine Brausetablette mit 400 mg ASS vor der Verlegung ins Katheterlabor.

D. Trenk

Literatur

- Buonamici P, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-7.
 Eikelboom JW, et al. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
 Frelinger AL, 3rd, et al. *Circulation* 2006; 113: 2888-96.
 Gori AM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 734-739.
 Grottemeyer KH, et al. *Thromb Res* 1993; 71: 397-403.
 Gum PA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
 Gurbel PA, et al. *Circulation* 2007; 115: 3156-64.
 Weber AA, et al. *Platelets* 2002; 13: 37-40.

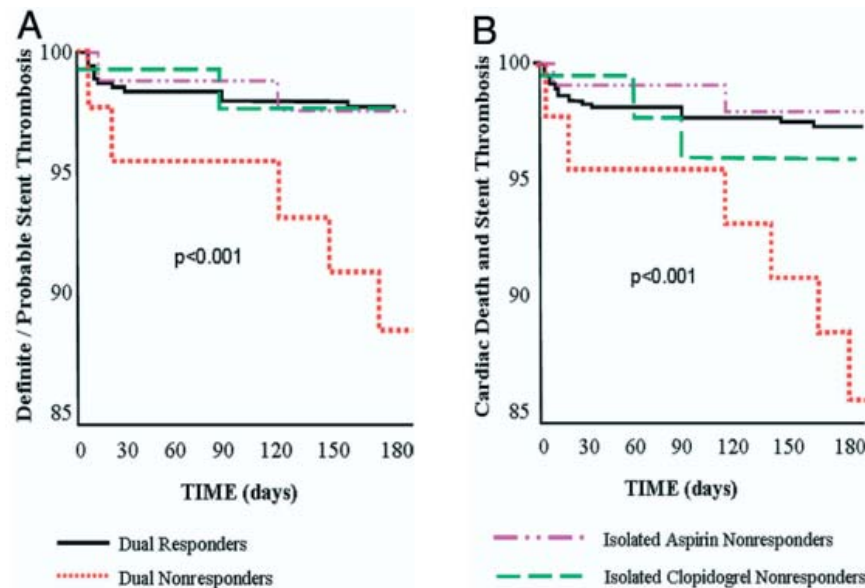


Abbildung: Kaplan-Meier Analyse des primären Endpunkts Stentthrombose (A) und des sekundären kombinierten Endpunkts aus Stentthrombose und Tod aus kardialer Ursache (B) für duale Responder, duale Non-Responder und Non-Responder für ASS bzw. Clopidogrel [Gori et al. 2008]

Der Effekt der PCI auf die Lebensqualität von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit

Weintraub WS et al. für die COURAGE
(Clinical Outcomes Utilizing Revascularisation and Aggressive Drug Evaluation)
Trial Research Group. N Engl J Med 2008; 359:677-87

Vorbemerkung

In der dritten Ausgabe des Jahrgangs 2007 von Herz-Zentrum aktuell berichteten wir über die COURAGE-Studie, um die vor allem in der US-amerikanischen Laienpresse viel Wirbel gemacht wurde. William E. Boden hatte im New England Journal (2007; 356:1503-16) die Daten von 2287 Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit publiziert, die entweder eine optimale medikamentöse Therapie oder eine zusätzliche PCI bekommen hatten. Der primäre Endpunkt (Mortalität und Myokardinfarkt) unterschied sich mit 19 % in der PCI-Gruppe und mit 18,5 % in der medikamentösen Therapiegruppe nicht signifikant. Die Studie ist vielfach aus verschiedenen Gründen heftig kritisiert worden (s.u.). Nach der Hauptveröffentlichung des COURAGE Trial erschien jetzt, ebenfalls aus der Arbeitsgruppe von William E. Boden im New England Journal die Analyse der Lebensqualität in den beiden unterschiedlichen Therapiearmen. Das Patientenkollektiv wurde anhand des Seattle-Angina-Fragebogens (s. u.) zur Anginasymptomatik sowie anhand des RAND-36 Health Survey Fragebogens zur Gesamtbeurteilung befragt.

Studiendesign

Von 35.539 gescreeenten Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung waren für den COURAGE Trial 3.287 hälftig einer optimalen medikamentösen Therapie alleine oder einer zusätzlichen PCI-Therapie zugeordnet worden. Das gesundheitliche Gesamtbefinden sowie das Vorhandensein von Angina pectoris wurde zu Studienbeginn sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten und nachfolgend jährlich evaluiert. Der Seattle-Angina-Fragebogen mit 19 Fragen zur Quantifizierung der Angina-limitierten Leistungsfähigkeit, der Häufigkeit der Angina-Episoden, zu Schweregradänderungen der Angina pectoris und die Zufriedenheit mit der Behandlung sowie die Lebensqualität erlaubte die Quantifizierung mit einem Score vom 0 bis 100 (höhere Score-Werte zeigen ein besseres Befinden an). Als signifikante Unterschiede bei den einzelnen Angina-Charakteristika wurden Punktzahl-Differenzen präspezifiziert. So mussten z. B. 16 Punkte oder mehr Differenz bestehen für den Nachweis einer signifikant verbesserten Lebens-Qualität. Die zusätzliche Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde mit dem RAND-36 Health Survey

durchgeführt (Erfassung körperlicher, emotionaler, sozialer und genereller Gesundheitsparameter). Auch hier reichte die Scala von 0 bis 100. Ein klinisch signifikanter Unterschied war definiert als die Differenz von 10 Punkten oder mehr. Die Lebensqualitätsanalyse beschränkte sich auf die ersten 36 Monate der Studien Laufzeit.

Ergebnisse

Zu Studienbeginn bestanden zwischen den beiden Behandlungsgruppen (1.149 Patienten: optimale medikamentöse Therapie plus PCI; 1.138 Patienten: optimale medikamentöse Therapie alleine) keine signifikanten Differenzen. In beiden Gruppen nahm der Anteil der Angina-freien Patienten in der Folge zu, wobei dieser Anteil in der PCI-Gruppe bis zum 24. Monat jeweils signifikant höher lag. Im 36. Monat hatte dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p = 0,30$ seine statistische Signifikanz verloren (Abb. 1). Ebenfalls besser lag die mit PCI zusätzlich behandelte Gruppe bezüglich der Häufigkeit der Angina-pectoris-Episoden (Abb. 2), der körperlichen Leistungsfähigkeit und bezüglich der Lebensqualität (Abb. 3) wobei die

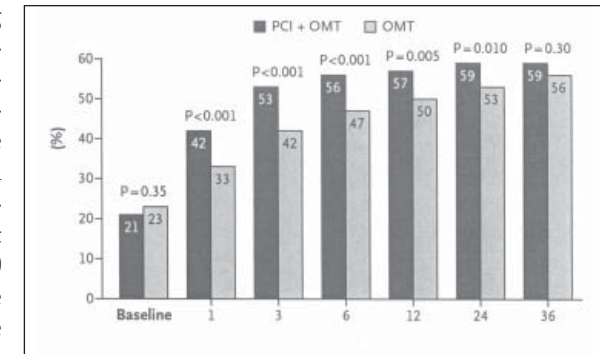


Abb. 1: Prozentualer Anteil der Patienten mit Angina-Freiheit zu den Zeitpunkten 0 - 36 Monate

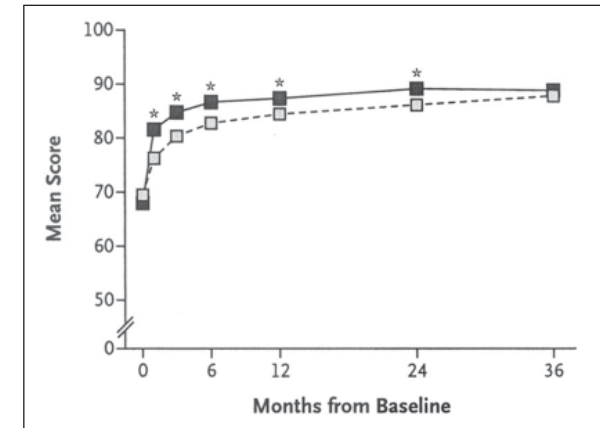


Abb. 2: Angina Häufigkeit entsprechend dem Score des Seattle Angina Fragebogens zu den Zeitpunkten 0 - 36 Monate

Effekte jeweils über 6 (bei der Lebensqualität über 12) Monate nach der Randomisierung, aber im weiteren Verlauf dann nicht mehr signifikant nachweisbar waren. Die Autoren hoben heraus, dass auch in der Patientengruppe mit der optimalen medikamentösen Therapie eine früh einsetzende signifikante Verbesserung des Angina-Scores eintrat - dies als Zeichen, dass nicht immer

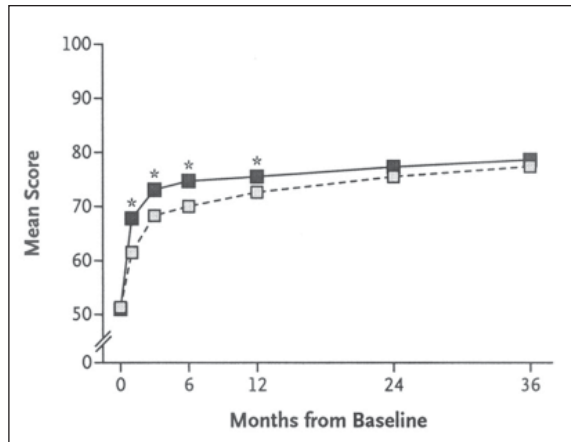


Abb. 3: Lebensqualität entsprechend dem Score des Seattle Angina Fragenbogens zu den Zeitpunkten 0 - 36 Monate

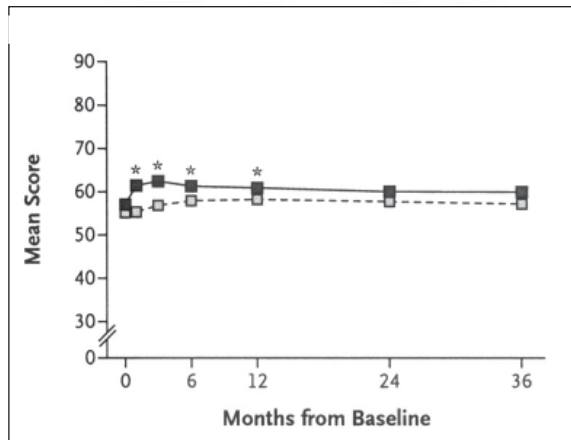


Abb. 4: „Gesamtgesundheit“ entsprechend dem Score des RAND-36 Health Survey Fragebogens zu den Zeitpunkten 0 - 36 Monate

eine PCI essentiell notwendig sei zur Verbesserung der Angina-Symptomatik.

Der Benefit beider Therapien war im Hinblick auf die Schwere der initialen Symptomatik (Angina-Intensität) unterschiedlich ausgeprägt. Die Patienten mit den ausgeprägtesten Angina-

an dem die Lebensqualitäts-Analyse beendet wurde, gab es einen kompletten Datensatz nur noch bei 328 Patienten in der PCI-Gruppe und 303 in der Gruppe der Patienten mit alleiniger optimaler medikamentöser Therapie. Für klinische (nicht angiographisch) erhobene Nachfolgedaten

Beschwerden hatten den größten Nutzen von der zusätzlichen PCI. In der mittleren Terzile war dieser Nutzen geringer aber noch signifikant, und in der Terzile mit den geringsten Angina-pectoris-Beschwerden nicht mehr signifikant nachweisbar. Die Patienten, die im Laufe der Studie ein Crossover zur PCI-Therapie erfuhr, lagen meist in der Patienten-Terzile mit den ausgeprägtesten Angina-pectoris-Beschwerden. Auch für die Gesamtbefindlichkeit (RAND 36 Health Survey) ergab sich innerhalb der ersten 12 Monate nach Studienbeginn ein signifikanter Vorteil zugunsten der zusätzlich mit PCI behandelten Patienten (Abb. 4).

Limitationen der Studie

Die Autoren selbst weisen darauf hin, dass die wichtigste Limitation der Nachfolgestudie die Anzahl der fehlenden Daten ist. Nach 36 Monaten, also zu dem Zeitpunkt

verlangt man im Allgemeinen einen Vollständigkeitsgrad von über 90 %. In der COURAGE-Studie lagen in beiden Patientengruppen vollständige Daten nur bei 29 bzw. 27 % der Patienten vor. Eine weitere Limitation betrifft die absolute Minorität von Frauen in dieser Studie sowie von Weißen, sodass der Effekt der PCI plus einer optimalen medikamentösen Therapie in diesen wichtigen Kollektiven durch die Studie nicht beantwortet wird.

Die Autoren räumen zusätzlich ein, dass der Benefit der PCI größer sein könnte als in dieser Untersuchung beobachtet. Dies liegt zum einen an der seltenen Verwendung von Drug-eluting Stents, die erst während der Studiendurchführung aufkamen (allerdings war die behandlungsbedürftige Restenose nur bei 11 % der Patienten innerhalb der ersten 12 Monate notwendig). Zum anderen wurde sehr häufig nur eine Zielläsion behandelt trotz einer großen Anzahl von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung.

In der Zusammenfassung wird die zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie durchgeführte PCI so bewertet, dass sie die Angina-Intensität und -Häufigkeit in einem größeren Ausmaß bessern kann als eine alleinige optimale medikamentöse Therapie, dies aber nur für einen begrenzten Zeitraum von ca. 24 Monaten, wobei die Patienten mit der stärksten Angina-Symptomatik am meisten von der zusätzlichen PCI profitieren.

Kommentar

Auch bei der COURAGE Nachfolgepublikation haben die Autoren die Effekte der PCI bei Patienten mit stabiler Angina pectoris kritisch beleuchtet und den Vorteil dieser Behandlungsmethode gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie - wenn überhaupt - nur für eine begrenzte Zeit zugestanden.

Bereits bei der Erstveröffentlichung der COURAGE-Studie mit den harten Endpunkten hatten wir auf mehrere Limitationen der Untersuchung hingewiesen. So hatten im Ausgangskollektiv über zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten eine Zwei- oder Dreifäßerkrankung und dennoch erhielten 60 % der Patienten nur einen Stent. Dieses Missverhältnis bedeutet, dass ein Großteil der Patienten nicht komplett revaskularisiert wurde. Dass sich eine vollständige Revaskularisation auch bezüglich der Lebensqualität und der Angina-Intensität und -Häufigkeit und nach jüngeren Daten sogar mit einer verbesserten Prognose bemerkbar macht, ist mittlerweile unstrittig.

Ferner wurden im Verlauf der Studie ein Drittel der zunächst ausschließlich medikamentös behandelten Patienten dann doch einer Katheterintervention zugeführt (Crossover), wodurch die Aussagekraft zu den beiden Behandlungsarmen zusätzlich limitiert ist.

Dass von den ursprünglich rund 35.000 gescreenten Patienten nur knapp 2.300 für die Studie ausgewählt wurden, steht weiterhin der

Verallgemeinerung dieser Ergebnisse für den Klinik-Alltag entgegen. Mit dem beträchtlich Datenverlust, der zur einer Begrenzung der Analysedauer von 36 Monaten zwang, steht auch die Feststellung der Autoren, dass der zusätzlich positive Effekt einer PCI auf Symptomatik und Lebensqualität nur 24 Monate anhält, auf statistisch wackeligen Füßen. Die im Herz-Zentrum Bad Krozingen wenn möglich immer angestrebte vollständige Revaskularisation in einer Sitzung dürfte zu anderen Ergebnissen geführt haben. Zudem haben die in den anerkannten Indikationsgebieten bei uns verwendeten Drug-eluting Stents die Achillesferse der PCI, die Restenose mit der Notwendigkeit Re-Intervention weitestgehend überwunden. Metaanalysen mit extrem großen Patientenzahlen haben mittlerweile zusätzlich die Si-

cherheit der Drug-eluting Stents mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Ereignissen im Langzeitverlauf eindrucksvoll bewiesen.

Die Daten der COURAGE-Studie sind somit auf unsere Behandlungsstrategie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht übertragbar. Darüber hinaus sprechen wir im Herz-Zentrum Bad Krozingen bei der PCI-Therapie und der konservativen medikamentösen Therapie nicht von alternativen Therapien sondern von sich ergänzenden Maßnahmen: Der symptomatische Patient erfährt die beste umfassende Therapie mit einer möglichst vollständigen Revaskularisation und einer nachfolgend adäquaten medikamentösen Behandlung unter Einschluss aller etablierten sekundärpräventiven Maßnahmen.

H.-P. Bestehorn