

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

die COURAGE-Studie, die auf dem diesjährigen Jahreskongress des American College of Cardiology erstmals vorgestellt wurde, hat einen nicht unerheblichen Presserummel ausgelöst, nicht nur deshalb, weil die Ergebnisse bereits vor der eigentlichen Präsentation ausgeplaudert wurden. Diesen Presserummel verdankt die COURAGE-Studie einer mittlerweile emotional aufgeheizten Diskussion um die interventionelle Kardiologie und nicht so sehr ihren wissenschaftlichen Meriten. Denn nüchtern betrachtet hat die COURAGE-Studie im Grunde nichts Neues gebracht. Die COURAGE-Studie hatte gezeigt, dass bei Patienten mit stabiler Angina und optimaler medikamentöser Therapie die Katheterintervention zwar die Symptomatik verbessert, jedoch nicht das Risiko von Tod und Infarkt signifikant verringert. Aus zahlreichen früheren Studien wussten wir seit langem, dass es keinen Hinweis gibt, dass die PCI bei stabiler Angina das Risiko späterer Infarkte reduziert. Die PCI ist jedoch in der Lage, die Belastungsangina deutlich zu reduzieren oder ganz zu beseitigen und so dem Patienten ein nahezu normales Leben zu ermöglichen, was ganz besonders auch das körperliche Training im Rahmen der Sekundärprophylaxe mit einschließt. Ist das Ischämieareal groß oder besteht bedeutsame Angina auf geringer Belastungsstufe, so legen ältere Registerdaten die Vermutung nahe, dass in diesem Fall die kathetergestützte koronare Revaskularisation die Überlebenschancen verbessert. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass sich in der COURAGE Studie in der Tat ein Trend zu einer geringeren Mortalität in der Katheterbehandlungsgruppe ergab, der, so lässt sich vermuten, auf die Subgruppe mit großem belastungsinduzierten Ischämieareal zurückzuführen sein dürfte. Es ist insofern nicht verwunderlich, dass die Münchener Arbeitsgruppe auf dem Deutschen Kardiologenkongress in Mannheim eine Metaanalyse präsentieren konnte, die in der Tat zeigt, dass, wenn man nur eine genügend große Patientengruppe analysiert, die Katheterintervention auch bei stabiler Angina einen prognostischen Vorteil bringen kann.

Sonnige Frühsommertage wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Kongress	4	<i>Schlaglichter vom ACC-Kongress</i>
	7	<i>Kongress-Bericht von der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie</i>
Der besondere Fall	14	<i>63-jährige Patientin mit Dyspnoe</i>
Frühbesprechung	20	<i>Torcetrapib und die Beleuchtung der Progression der koronaren Atherosklerose - ILLUMINATE -</i>
	24	<i>Europäische Metaanalyse: Langzeitkontrolle von Patienten nach Abciximab bei STEMI und primärer Stentbehandlung</i>
	27	<i>Interventionelle Kardiologie in der täglichen Praxis: Neue Daten aus dem CYPHER-Register</i>

Schlaglichter vom ACC-Kongress

New Orleans 23. – 28. März 2007

Nach dem verheerenden Hurrikan Kathrina im August 2005, bei dem es alleine in New Orleans zu über 1300 Toten und einem Gesamtschaden von 125 Milliarden Euro gekommen war, fand zum ersten Mal wieder ein großer medizinischer Kongress in dieser Stadt statt. Für den Besucher waren die Spuren der Verwüstung im Zentrum von New Orleans kaum noch zu erkennen. Das Business-Center und die großen Hotels und Einkaufsstraßen waren auf Hochglanz poliert, das Geschäftsleben brummte und im French Quarter mit den vielen Restaurants und Bars pulsierte das Leben.

Aus der Vielzahl der wissenschaftlichen Sitzungen und Präsentationen kann nur über eine kleine und persönliche Auswahl berichtet werden: Im Rahmen der Late Breaking Clinical Trials stellte Patrick Serruys die ABSORB-Studie vor. Erstmals wurde bei 30 Patienten untersucht, ob aus Polylactat bestehende Stents für eine Koronarintervention geeignet sind. Das Interessante an diesem Stent-Konzept ist nicht nur die Selbstabsorption durch Hydrolyse, der Stent ist zudem auch noch mit Everolimus, einer antiproliferativen Substanz, beschichtet. Die Studienpatienten wurden nach 6 Monaten angiographisch und mit IVUS untersucht und es zeigte sich ein akzeptables Langzeitergebnis mit einem Instent Late Loss von 0,44 mm. Dieses Resultat ist deutlich günstiger als bei Bare-Metal-Stents, die ei-

nen Late Loss in der Größenordnung von 0,8 mm aufweisen. Im Vergleich hierzu zeigen CYPHER- und TAXUS-Stents z. B. einen Late Loss von 0,2 bzw. 0,4 mm. Die MACE-Rate lag nach 6 Monaten bei 3,3 %. Das Prinzip von resorbierbaren Stents ist verlockend. Ein solcher Stent könnte in der Frühphase nach Intervention mechanisch abstützende und antiproliferative Funktionen übernehmen, würde sich dann langsam auflösen und Folgeprobleme wie die späte Stent-Thrombosen wären dann kein Thema mehr.

Gerade was die Verhinderung von späten Stent-Thrombosen bei antiproliferativ beschichteten Stents betrifft, gibt es zahlreiche Überlegungen. Zum Beispiel könnte neben der antiproliferativen Substanz zusätzlich ein Östradiol-Derivat auf die Stent-Struts aufgebracht werden, um mindestens eine minimale Endothelialisierung dieser Struts zu bewirken. Endothelialisierte Struts haben ein deutlich geringeres Thromboserisiko. Zu diesem Thema wurde von Frau Mehili aus der Münchner Arbeitsgruppe die ISARPEACE-Studie vorgestellt. 502 Patienten wurden hierbei randomisiert in eine Gruppe, die einen Rapamycin-Stent erhielten und eine Gruppe, die einen Östradiol-Rapamycin beschichteten Stent erhielten. Beim primären Endpunkt nach 6 - 8 Monaten, dem Instent Late Lumen Loss zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch bezüglich der

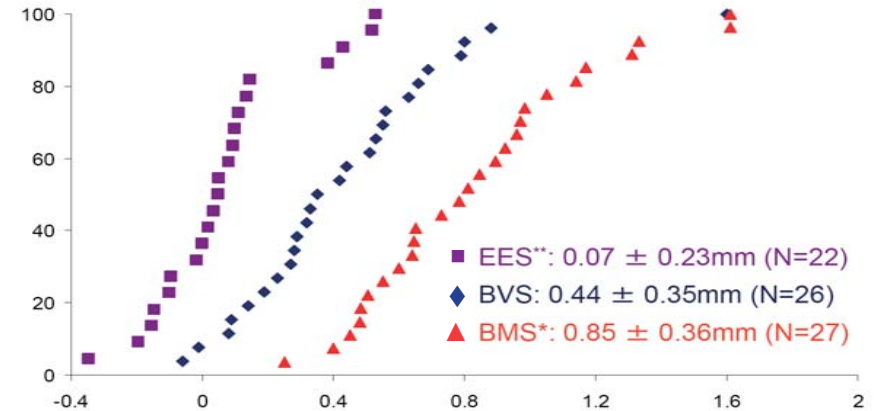


Abb. 1: ABSORB Studie: Late Loss nach 6 Monaten

EES: Everolimus-elutung Stent - BVS: Bioabsorbierbarer Stent - BMS: Bare Metal Stent

angiographischen Restenoserate, der Zielgefäß-Reintervention, der Stent-thromboserate und der 1-Jahresmortalität gab es zwischen beiden Gruppen keinerlei Unterschiede. Auch wenn bei dieser Studie kein Vorteil einer kombinierten Medikamentenbeschichtung zu erkennen war, so ist doch das Prinzip sehr attraktiv und wird gewiss weiter verfolgt, insbesondere, im Hinblick auf klinische Langzeitdaten.

Was medikamentenbeschichtete Stents betrifft, so sind Boston Scientific (TAXUS-Stents) und Cordis (CYPHER-Stent) bislang Marktführer. Aber ein neuer Stent, der XIENCE-V-Stent, mit Everolimus beschichtet, bislang von der Firma Abbot vertrieben, drängt sich immer konsequenter auf den Markt. Als Vergleichsstudie stellte Gregg Stone die Spirit III-Studie vor, bei der über 1000 Patienten randomisiert wurden in eine Gruppe, die einen XIENCE-V-Stent (Everolimus-beschichtet) oder einen TAXUS-

Stent (Paclitaxel-beschichtet) erhielten. Nach 8 Monaten erfolgte eine Kontrollangiographie; eine Untergruppe wurde mit IVUS untersucht. Im primären Endpunkt, dem In-Segment Late Loss schloss der XIENCE-V-Stent signifikant besser ab. Auch die IVUS-Messungen zeigten ein signifikante geringeres Neointimavolumen und eine geringere Lumenobstruktion. Auch die MACE-Rate war beim XIENCE-V-Stent nach 284 Tagen mit 4,6 % signifikant geringer als beim TAXUS-Stent mit 8,1 %, ($p = 0,03$). Diese Studiendaten bestätigen viele interventionelle Kardiologen, die diesen Stent in ihrer täglichen Praxis bereits gerne einsetzen. Möglicherweise sind solche Innovationen auch geeignet, das immer noch relativ starre Preisgefüge der etablierten Stents etwas aufzubrechen.

Erneut wurde eine Studie mit dem FilterWire® als distales Protektions-System bei der Intervention von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt vorgestellt:

Die DEDICATION-Studie wurde von Leif Thuesen aus Dänemark präsentiert. 626 Patienten mit Primärintervention wurden 1:1 randomisiert in eine Gruppe mit und in eine Gruppe ohne Protektions-System. Das Ergebnis lässt sich in Kürze zusammenfassen: Es konnte kein Vorteil des Filter-Wires® gezeigt werden.

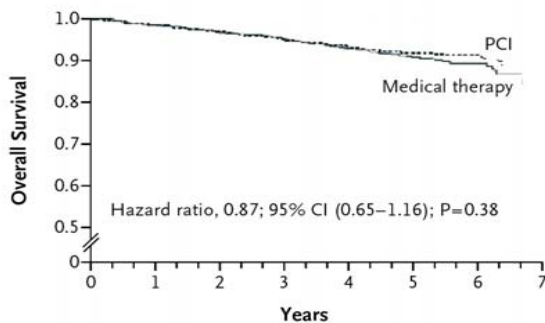
Nicht unerwähnt bleiben sollte unser Kollege Holubarsch, der ebenfalls im Rahmen der Late Braking Trials die Daten der SPICE-Studie vorstellte. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde Crataegus-Extrakt, ein Weißdornpräparat, untersucht. Ein signifikanter Vorteil dieses Pflanzenpräparates konnte beim primären Endpunkt, bestehend aus kardialer Letalität, Myokardinfarkt und Hospitalisierung, nicht erreicht werden.

Die COURAGE-Studie sorgte in der US-amerikanischen Laienpresse schon vor ihrer Präsentation, wahrscheinlich gewolltermaßen, für sehr viel Wirbel. William Boden präsentierte die Daten von 2.287 Patienten,

die eine höhergradige Stenose eines koronaren proximalen Gefäßes aufwiesen und in eine konservative Therapiegruppe oder in eine Katheterinterventionsgruppe mit ebenfalls optimaler konservativer Therapie randomisiert wurden. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 4,6 Jahre. Bezüglich des primären Endpunktes Tod oder Myokardinfarkt konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Bezüglich eines sekundären Endpunktes, der Freiheit von Angina pectoris-Beschwerden, lag die Interventionsgruppe über den Beobachtungszeitraum von 1 - 3 Jahren signifikant besser, das heißt die Patienten waren häufiger beschwerdefrei. Erst nach 5 Jahren war die Angina pectoris-Beschwerdesymptomatik in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Da die Ergebnisse dieser Studie vor allem von der Laienpresse irrtümlicherweise als Argument gegen das Prinzip der Katheterintervention angeführt werden, sollten hier einige Aspekte diskutiert werden: Bei der

Studie wurden Risikopatienten ausgeschlossen, wie z. B. Patienten mit akutem Koronar-Syndrom, bei denen die Katheterintervention einen allgemein anerkannten



No. at Risk	1138	1073	1029	917	717	468	302	38
Medical therapy	1138	1073	1029	917	717	468	302	38
PCI	1149	1094	1051	929	733	488	312	44

Abb. 2: COURAGE-Studie: Kein Überlebensvorteil durch Katheterintervention im Niedrigrisiko-Kollektiv

hochsignifikanten Überlebensvorteil bringt. Das hier untersuchte Studienkollektiv war ein Niedrigrisikokollektiv. Bei diesen Patienten liegt die Indikation zur Katheterintervention in einer symptomatischen Behandlung der Beschwerden und nicht in einer Lebensverlängerung. Über zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten hatten eine 2- oder 3-Gefäßerkrankung. Aber 60 % der Patienten erhielten ausschließlich einen Stent. Hier stellt sich natürlich die Frage, ob diese Patienten auch komplett revascularisiert wurden. Eine Komplettrevascularisation ist, wie wir wissen, gegenüber einer unvollständigen Revascularisation mit einem prognostischen Vorteil verbunden. Weiterhin ist bemerkenswert, dass ein Drittel der zunächst medikamentös behandelten Patienten im weiteren Verlauf doch einer Katheterintervention zugeführt werden mussten. Weitere Zweifel an der Realitätsnähe

dieser Studie kommen, wenn man weiß, dass über 35.000 Patienten gescreent wurden, bis schließlich nur 2.287 Patienten ausgewählt wurden. Was geschah mit diesen vielen nicht eingeschlossenen Patienten? Wurden sie bei guter Interventionsrate gleich mit Stents versorgt? Oder wurden vorzugsweise solche Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen der Katheterarzt einer Intervention zögerlich gegenüber stand?

Zusammenfassend bringt COURAGE keine neuen Daten zu dem, was wir bereits wissen, und wie die Katheterintervention indiziert wird. Darüber hinaus darf eine optimale medikamentöse Therapie mit Einstellung aller Risikofaktoren nicht im Gegensatz zu einer Katheterintervention gesehen werden, sondern als Ergänzung. Das Zusammengreifen von Intervention und medikamentösen Therapie ist die optimale Behandlungsstrategie für unsere Patienten.

M. Gick

Kongress-Bericht von der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Mannheim 12. - 14.04.2007

An der diesjährigen Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim nahmen mehr als 7.500 Besucher teil, womit sogar der Teilnehmerrekord vom letzten Jahr (6.900

Teilnehmer) deutlich überschritten wurde. Mit ca. 2.000 wissenschaftlichen Präsentationen spiegelte der Kongress das wachsende Interesse an der modernen Kardiologie wieder.

Bildgebende Verfahren in der Kardiologie

Der Schwerpunkt der Tagung lag in diesem Jahr auf dem Feld der bildgebenden Verfahren, insbesondere der „nicht-invasiven Koronarangiographie“. In diversen Vorträgen wurden sowohl der aktuelle wissenschaftliche Stand als auch die Umsetzung im klinischen Alltag wiedergegeben. Besondere Attraktivität hat hier das Cardio-CT, welches übrigens seit mehr als zwei Jahren auch am Herz-Zentrum Bad Krozingen den Patienten als diagnostische Option angeboten wird. Mit hoher Sensitivität kann dabei der Nachweis von Koronarkalk erbracht werden. Vor allem bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren erfolgt auf diese Art und Weise die Früherkennung der koronaren Herzkrankheit (KHK) und zwar bereits im asymptomatischen Stadium. Dies ermöglicht den Einsatz von effektiven Präventionsstrategien zu einem früheren Zeitpunkt. Der Nachweis vom Koronarkalk stellt mittlerweile einen unabhängigen Risikomarker sowie einen eigenständigen Prognoseparameter dar. Nach Kontrastmittelgabe gelingt bei den meisten Patienten eine aussagekräftige Darstellung der Koronargefäße, sodass insbesondere der Ausschluss von signifikanten Koronarstenosen mit hoher Verlässlichkeit möglich ist. Die Darstellung der Koronargefäße mit Hilfe der Magnet-Resonanztomographie (MRT) befindet sich im Vergleich zum Computertomographie noch in einem experimentellen Stadium.

Mit Hilfe der Herz-MRT-Untersuchung ist zur Zeit vor allem eine exakte Darstellung der Morphologie und Funktion des Herzens möglich. Dabei erlaubt eine Herz-MRT-Untersuchung vor allem eine sehr verlässliche Vitalitätsdiagnostik anhand des sogenannten Late-Enhancements. Zusätzlich spielt das Herz-MRT eine zunehmende Rolle bei der Diagnostik von angeborenen und erworbenen Vitien.

Bei Patienten mit akuten Thoraxschmerzen werden in der Zukunft die nicht-invasiven bildgebenden Verfahren zunehmend mehr Bedeutung erlangen. In den Debatten „Pro und Contra“ wurde aber auch klar, dass trotz der rasanten Entwicklung die invasive Koronarangiographie aber noch etliche Jahre der Goldstandard für die koronare Diagnostik bleiben wird. Unerlässlich wird sie natürlich insbesondere für die Intervention bleiben.

Invasive Diagnostik und Intervention bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Dieses Thema war Gegenstand einer Session, in der es zu einem interessanten Erfahrungsaustausch zwischen den Kardiologen und Nephrologen kam.

In den letzten Jahren steigt die Inzidenz von Patienten mit beginnender und chronischer Niereninsuffizienz, welche wiederum aufgrund der generalisierten Arteriosklerose ein Hochrisiko-Kollektiv für das Auftreten der symptomatischen KHK darstellen.

Die Nephrologen wiesen daraufhin, dass bei Patienten mit beginnender

und/oder chronischer Niereninsuffizienz die Bestimmung von Serumkreatinin-Werten alleine nicht ausreichend ist. Es sollte vielmehr bei diesen Patienten die glomeruläre Filtrationsrate (GFR in ml/min) bestimmt werden. Dieser Parameter erlaubt eine sicherere Beurteilung der Nierenfunktion. Aufgrund der möglichen gravierenden Konsequenzen für die Patienten nach Kontrastmittelexposition (bis zur Dialysepflichtigkeit) sei eine strenge Indikationsstellung von extremer Bedeutung. Bei gegebener Indikation spielt die optimale Vorbereitung der Patienten vor der invasiven Diagnostik/Intervention eine eminent wichtige Rolle. Dazu gehören das Absetzen von nephrotoxischen Medikamenten und insbesondere eine ausreichende Hydratation der Patienten vor der Kontrastmittel-Exposition. Weil häufig schon die Diagnostik (bei peripher kalzifizierten und geschlängelten Gefäßen) und insbesondere die Intervention technisch anspruchsvoll ist, sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur von sehr erfahrenen Untersuchern angiographiert und interventionell behandelt werden. Dadurch kann nicht nur die Zeit der Prozedur verkürzt, sondern auch die Kontrastmittelbelastung für den Patienten reduziert werden (es konnte in einigen Studi-

en klar bestätigt werden, dass eine längere Katheterdauer sowie eine höhere Kontrastmitteldosis mit einer schlechteren Prognose der niereninsuffizienten Patienten einhergehen). Passend dazu wurden die Ergebnisse des ACOS-Registers vorgestellt. Von 2000 bis 2002 wurden 6.358 konsekutive Patienten mit NSTEMI in das multizentrische ACOS-Register eingeschlossen, darunter 288 (4,5 %) mit chronischer Niereninsuffizienz. Nach Adjustierung für diese Unterschiede mittels multivariater Regressionsanalyse war die chronische Niereninsuffizienz mit einer signifikant höheren intrahospitalen Mortalität assoziiert (OR 3,02, CI 2,13 - 4,29).

PCI-Volumen der Katheterlabore und Behandlungsrisiko

Zahn et al. stellten die Ergebnisse des PCI-Registers der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) vor. Hier sollte die Frage beantwortet werden, ob das PCI-Volumen mit der Höhe der Krankenhaussterblichkeit korreliert. An 68 am Register teilnehmenden deutschen Krankenhäusern/Kliniken wurden im Jahr 2003 insgesamt 27.965 perkutane koronare Interventionen (PCI) durchgeführt. Das PCI Volumen pro Krankenhaus betrug im Median 327 PCIs. In der Tabelle ist die Krankenhaussterb-

Tab.

PCI-Volumen	1. Quartil (4-166)	2. Quartil (196-323)	3. Quartil (327-520)	4. Quartil (521- 2204)	P für Trend
Alle	1,85 %	1,84 %	1,47 %	1,21 %	p < 0,001
Kein STEMI/NSTEMI	0,38 %	0,38 %	0,28 %	0,38 %	p = 0,84
STEMI/NSTEMI	4,41 %	3,97 %	3,18 %	2,78 %	p = 0,03

lichkeit in Abhängigkeit von den Quartilen der PCI-Volumina wiedergegeben, wobei dann nochmals getrennt wurde nach Patienten mit akutem Myokardinfarkt (NSTEMI/STEMI) und Patienten ohne Myokardinfarkt.

Auch nach Adjustierung für unterschiedliche Patientencharakteristika blieb die PCI an einem Krankenhaus mit einem höheren PCI-Volumen ein unabhängiger Prädiktor für eine niedrigere Krankenhaussterblichkeit: OR = 0,71; 95 % CI: 0,55 - 0,92; $p = 0,009$.

Insgesamt wurde eine signifikant niedrigere Krankenhaussterblichkeit nachgewiesen, wenn die PCI an Kliniken mit hohem Interventionsvolumen (> 325 PCI/Jahr) durchgeführt wurde. Dieser Effekt war jedoch nur bei PCIs bei akuten Koronar-Syndromen (NSTEMI/STEMI) Patienten nachweisbar. Bei den elektiven Niedrig-Risiko-PCIs konnte kein signifikanter Unterschied eruiert werden.

Neues zur interventionellen Behandlung von Koronarverschlüssen

Die interventionelle Rekanalisation chronischer Koronarokklusionen (CTO) mit einer langen Verschlussdauer von über 3 Monaten Jahr birgt eine hohe Misserfolgsrate. In einigen Fällen müssen die Patienten operativ revaskularisiert werden. Fortschritte bei der Eröffnung von CTOs versprechen neue Drahttechnologien und -techniken oder auch neue Entwicklungen wie die retrograde Rekanalisation über die Kollateralgefäße.

In einer konsekutiven Serie (Werner et al.) von 61 Patienten, die zwischen April und November 2006 wegen einer mehr als 3 Monaten alten CTO interventionell behandelt wurden (56 % hatten eine Verschlussdauer > 1 Jahr), erfolgte im Falle eines Misserfolgs des antegraden Zugangsweges ein retrograder Rekanalisationsversuch über sichtbare Kollateralen. Von 61 Patienten konnten 45 antegrad eröffnet werden (antegrade Erfolgsrate 73,8 %). Von den verbleibenden 16 Patienten erschien ein retrograder Versuch bei 9 Patienten aussichtsreich. Bei 7 gelang die retrograde Sondierung von transeptalen Kollateralen und die erfolgreiche Eröffnung im kombiniert antegrad-retrograden Zugangsweg, wobei in 2 Fällen eine retrograde Rekanalisation gelang, in 5 Fällen der retrograde Draht als Markierungsdraht diente. Damit waren alle retrograden Ansätze erfolgreich, und die Erfolgsrate konnte auf 88,5 % erhöht werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Einführung der retrograden Sondierung über Kollateralen die Erfolgsrate der Eröffnung chronischer Koronarokklusionen erhöhen kann (auf nahezu 90 %). Somit wird diese Technik, die ursprünglich in Japan Verbreitung fand, sich wohl auch in Europa durchsetzen. Auch in unserer Klinik wird diese Technik seit einigen Monaten erfolgreich eingesetzt.

Abciximab: intravenös oder besser intrakoronar?

Im Rahmen eines prospektiven Registers wurde die Frage beantwortet,

ob die intrakoronare Bolusgabe von Abciximab bei Patienten mit akuten Koronar-Syndromen (STEMI und NSTEMI) der intravenösen Bolusgabe überlegen ist. Dabei ist Abciximab ein potenter Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorblocker und führt sowohl zeit- als auch dosisabhängig zu einer Auflösung von Thrombozytenaggregaten. Das Verhältnis Antikörper zu Antigen liegt bei intravenöser Bolusgabe bei 1,5 - 2,0, welches bei intrakoronarer Bolusgabe um das mehr als 250fache gesteigert werden kann. Im retrospektiven Vergleich war die intrakoronare Bolusgabe innerhalb von 30 Tagen mit einer signifikant geringeren Häufigkeit von MACE (major adverse cardiac events) assoziiert, verglichen zur intravenösen Bolusgabe. Basierend hierauf wurde ein prospektives Register initiiert. Bei Patienten mit Akutinterventionen einer de-novo Läsion bei STEMI oder NSTEMI wurde der Abciximab-Bolus intrakoronar appliziert. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen (MACE) innerhalb von 30 Tagen. Die Häufigkeit von MACE innerhalb von 30 Tagen lag bei der intrakoronaren Bolusgabe bei 3,6 % und damit unter den 4,4 - 6,0 % für STEMI-Studien (Rapport 5,8 %, ISAR-2 5,0 %, Admiral 6,0 %, Cadillac 4,4 %, ACE 4,5 %) mit intravenöser Bolusgabe von Abciximab. Wörnle et al. bestätigten mit ihren Daten gleichzeitig noch einmal, dass die intrakoronare Bolusgabe von Abciximab sicher ist. Eine weitere interessante Studie beschäftigte sich ebenfalls mit der intrakoronaren Bolusgabe von Abciximab

versus intravenöse Gabe bei primärer PCI bei akutem Myokardinfarkt. Hierbei sollte der Einfluss auf Infarktgröße, mikrovaskuläre Obstruktion und Perfusion untersucht werden. Alle konsekutiven STEMI Patienten (< 12 h nach Symptombeginn) mit primärer PCI wurden entweder für eine i. c. ($n = 70$) oder i. v. ($n = 70$) Abciximab-Bolusgabe mit nachfolgender 12 h i. v.-Therapie randomisiert. Primärer Studienendpunkt waren die Infarktgröße und das Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktion gemessen mittels delayed enhancement MRT. In der i. c.-Gruppe zeigte sich eine signifikant kleinere Infarktgröße mit 18 ± 12 % der linksventrikulären Masse vs. 24 ± 13 % in der i. v.-Gruppe ($p = 0,01$). Das Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktion war ebenfalls geringer in der i. c. versus der i. v.-Gruppe ($2,2 \pm 4,0$ % versus $4,4 \pm 5,0$ %; $p = 0,002$). Die 90 Minuten-ST-Segment-Resolution war ausgeprägter in der i. c.-Gruppe mit 76 ± 24 % vs. 64 ± 32 %, $p = 0,02$). Die Infarktgröße als CK-Ausschüttung betrug 640 ± 441 in der i. c. versus 834 ± 520 mmol/l/h ($p = 0,02$). In Bezug auf den klinischen kombinierten Endpunkt zeigten sich allerdings keine Unterschiede (6 % vs. 8 %, log-rank $p = 0,34$).

Insgesamt führt wohl die intrakoronare Abciximab-Bolusgabe im Rahmen einer primären PCI zu einer verbesserten Perfusion und reduziert konsekutiv das Ausmaß der mikrovaskulären Obstruktion und die Infarktgröße. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse muss noch in größeren Studien hinterfragt werden.

Langzeitdaten zu Drug-Eluting Stents

Ebenfalls wurden in Mannheim die 4-Jahres-Daten der E-Sirius (Europäische, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit dem Sirolimus-Stent zur Behandlung von Patienten mit De-novo-Läsionen in nativen Koronararterien) präsentiert.

In der E-SIRIUS-Studie wurden im Zeitraum von August 2001 bis Februar 2002 insgesamt 352 Patienten an 35 Zentren in Europa und Israel untersucht, um die Sicherheit und Effizienz des Sirolimus freisetzenden Stents (SES; n = 175) mit einem baugleichen Metallstent (BMS; n = 177) zu vergleichen. Primärer Endpunkt war der minimale Lumendurchmesser im Stent nach 8 Monaten. Vier Jahre post-PCI zeigten sich im Vergleich beider Patientengruppen keine Unterschiede hinsichtlich Tod (5,7 % SES, 5,6 % BMS, p = 1,000) und Myokardinfarkt (8,0 % SES, 6,2 % BMS, p = 0,541). Nach wie vor wurde jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des SES in der Häufigkeit anderer kardiovaskulärer Ereignisse (16,0 % SES, 34,5 % BMS, p < 0,001) und der Notwendigkeit von Reinterventionen (TLR 7,4 % SES, 27,1 % BMS, p < 0,001) festgestellt. In der E-SIRIUS-Studie war der frühe klinische Vorteil auch nach 4 Jahren noch auf hohem statistischem Signifikanzniveau vorhanden.

Antikoagulation und antithrombozytäre Therapie: Das Problem der Tripeltherapie

In einem Abstrakt (mit unserer Mitwirkung) wurde das Risiko der

Kombination von oraler Antikoagulation mit Azetylsalizylsäure und Clopidogrel im Vergleich zur antithrombozytären Doppeltherapie 6 Monate nach PCI mit Sirolimus-freisetzendem Stent bestimmt. Zur Zeit liegen nur limitierte Daten über den klinischen Verlauf von Patienten vor, die zusätzlich zur dualen Thrombozytentherapie postinterventionell mit oraler Antikoagulantien behandelt werden müssen. Untersucht wurde das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen sowie das Blutungsrisiko während 6-monatiger Dreifachkombination (ASS, Clopidogrel, Phenprocoumon) im Vergleich zur Zweifachkombination (ASS und Clopidogrel) anhand des deutschen „CYPHER-Registers“. Von insgesamt 6.558 Patienten mussten 147 (2,2 %) postinterventionell für 6 Monate mit der Dreifachkombination behandelt werden. Während des stationären Aufenthaltes verstarb in beiden Gruppen kein Patient. Allerdings hatten die Patienten mit der Dreifachkombination eine signifikant höhere Inzidenz von Myokardinfarkt oder Revaskularisation (5,4 % vs. 2,0 %; p < 0,01). Nach im Median 6,6 Monaten (Interquartilbereich 6,1 - 8,1) lag die Gesamtmortalität bei 2,0 % in der Dreifachkombination versus 1,2 % in der Zweifachkombination (p = 0,42). Schlaganfälle traten in der Dreifachkombination im Vergleich zu der Zweifachkombination signifikant häufiger auf (in 2,2 % vs. 0,5 %; p < 0,05). Auch der kombinierte Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde signifikant

häufiger bei der Dreifachkombination (6,8 % vs. 2,9 %; p < 0,01) beobachtet. Blutungskomplikationen traten im Trend erwartungsgemäß etwas häufiger bei Dreifachkombination als bei Zweifachkombination auf (kleine Blutungen: 29,7 % vs. 22,9 %; p = 0,06; lebensgefährliche Blutungen: 1,4 % vs. 0,9 %; p = 0,5).

Für Patienten, die einer Tripeltherapie bedürfen, besteht im Vergleich zu Patienten mit Zweifachtherapie ein signifikant erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen im 6-Monatsverlauf. Dies liegt dabei nicht an der Tripeltherapie selbst, sondern an dem kränkeren Patientenkollektiv (z. B. Klappenprothesenträger, Vorhofflimmern). Das Risiko lebensbedrohlicher Blutungen selbst ist dabei niedrig und im Vergleich zur Zweifachtherapie nicht signifikant erhöht.

„Courage zur kontroversen Diskussion“

Natürlich wurde in Mannheim auch die Courage-Studie kontrovers diskutiert. Diese Studie war beim ACC-Kongresses März 2007 vorgestellt worden. Zu diesem Thema stellte die Arbeitsgruppe am Deutschen Herzzentrum München eine sehr interessante Metaanalyse hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit in 14 publizierten Studien inklusive der Courage-Studie vor. Dabei wurden die Daten von annähernd 6.000 elektiv zur PCI gekommenen Patienten analysiert. Die Gesamt-Sterblichkeit lag signifikant niedriger zu Gunsten der interventionellen Therapie (gegenüber der medikamentösen Therapie p = 0,028), sodass die elektive interventionelle Therapie nicht nur die Symptomatik verbessert, sondern erstmals auch einen positiven Einfluss auf die Prognose zeigt, was bisher nur bei der interventionellen Behandlung akuter Koronarsyndrome gezeigt werden konnte (Abbildung).

M. Ferenc

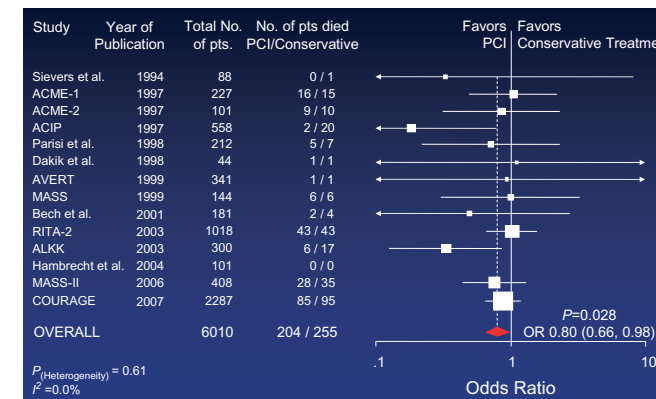


Abb.: Positiver Einfluss der elektiven PTCA auf die Prognose - Metaanalyse aus 14 Studien

63-jährige Patientin mit Dyspnoe

Die 63-jährige Patientin befand sich seit einiger Zeit wiederholt wegen Dyspnoe in ärztlicher Behandlung. Aktuell waren nun bei erneuter Zunahme der Belastungsdyspnoe echokardiographisch eine mittel-schwer reduzierte linksventrikuläre Funktion und Pleuraergüsse beid-seits aufgefallen, hiermit erfolgte die Zuweisung ins Herz-Zentrum Bad Krozingen. Anamnestisch berichtet die Patien-tin über seit Jahren bestehende Be-

lastungsdyspnoe mit zuletzt rascher Progredienz, zum Aufnahmezeit-punkt NYHA III. Typische Angina pectoris-Symptomatik wird ver-neint. Familienanamnestisch sei die Mut-ter mit 60 Jahren „am Herzen“ verstorben, damals sei eine Obduktion erfolgt, hiernach sei von einer Stoff-wechselkrankheit ausgegangen wor-den, welche ist der Patientin nicht bekannt.

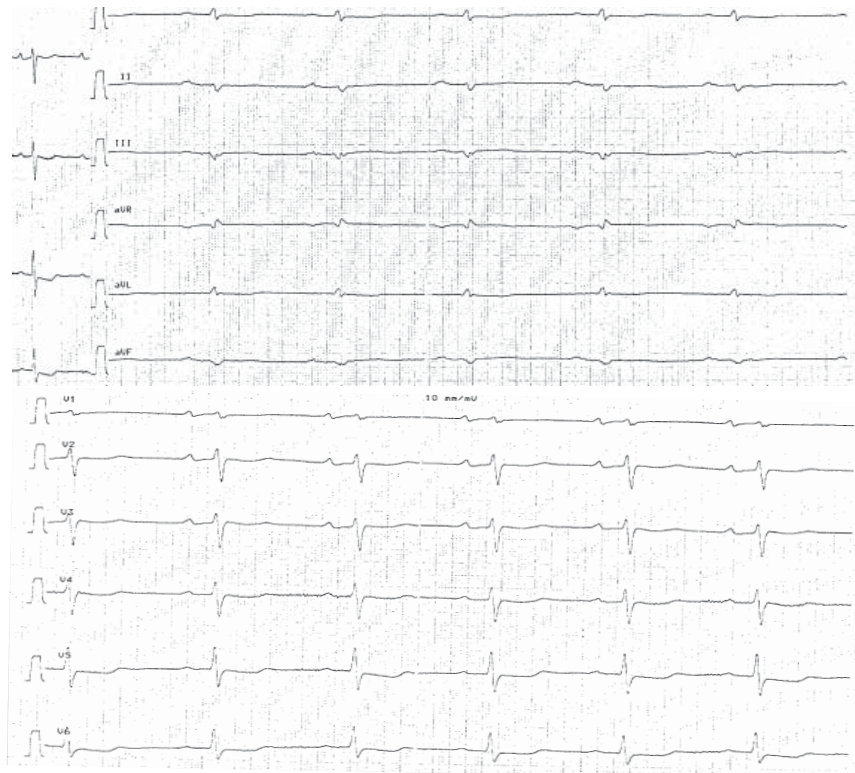


Abb. 1: Ruhe-EKG bei Aufnahme

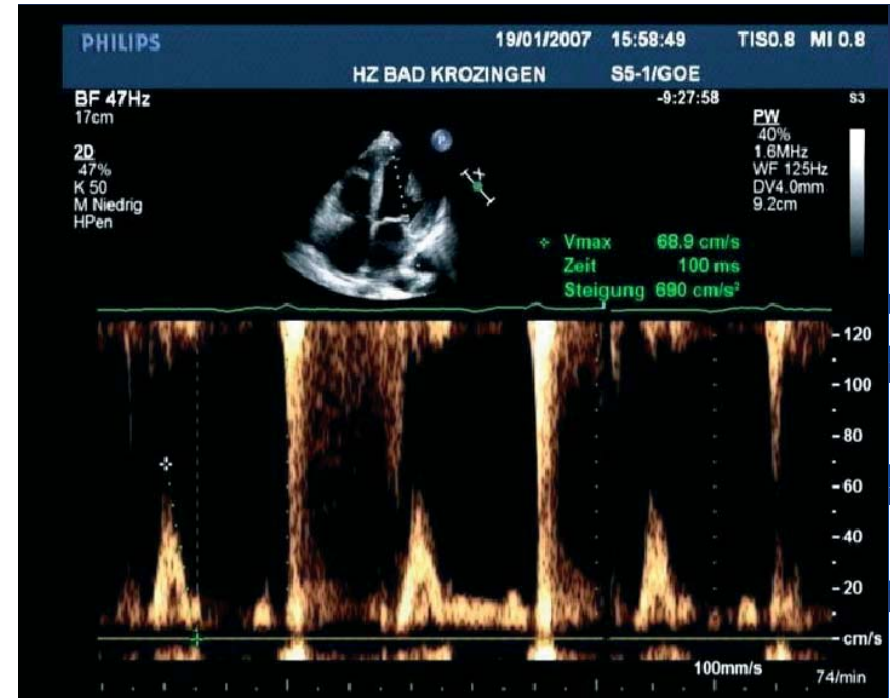


Abb. 2: Doppler Einstromprofil in der Mitralklappe mit restriktivem Einstromprofil: E/A Verhältnis > 2, kurze Dezelerationszeit des E-Gipfels (100ms)

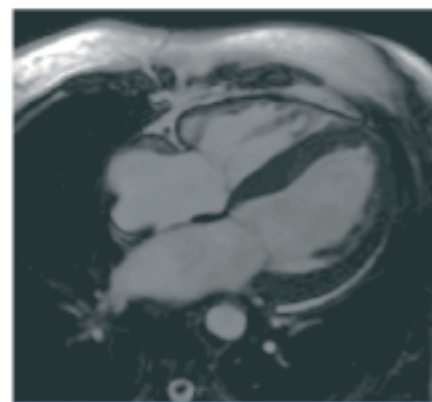


Abb. 3: MRT: Amyloidose: deutlich verdickte linksventrikuläre Wand, ganz schmaler Perikarderguss.

In der Aufnahmeuntersuchung präsentiert sich eine 63-jährige Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand und schlankem Ernährungszustand, unauffälliger kardialer und pulmonaler Auskultationsbefund, keine peripheren Ödeme. Ruhe-EKG bei Aufnahme siehe Abb. 1. Auffallend sind eine periphere Niedervoltage sowie diffuse unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen in den Brustwandableitungen. Eine bei mittelschwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion im weiteren Verlauf durchgeführte Koronarangiographie zeigt eine Koro-

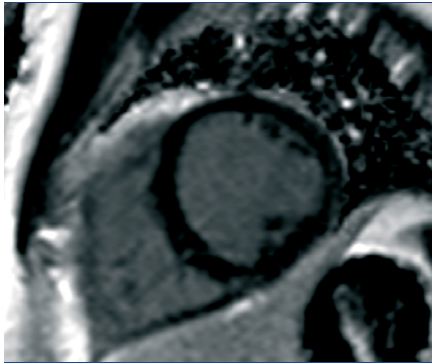


Abb. 4: MRT: „Late Enhancement“ (Aufnahmen 15 min. nach Kontrastgabe) bei einem gesunden Probanden: Myokard schwarz, Blut hell dargestellt (keine Kontrasteinlagerung).

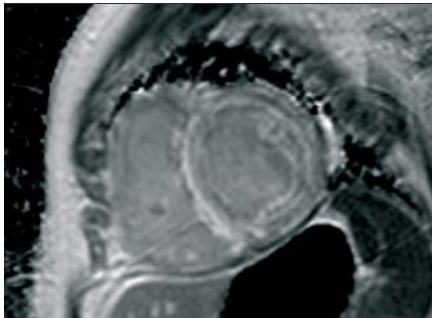


Abb. 5: MRT: „Late Enhancement“ (Aufnahmen 15 min. nach Kontrastgabe) bei Amyloidose: Myokard und Blut mit annähernd gleicher Helligkeit dargestellt: verminderter Myokard/Blut-Kontrast u.a. durch diffuse Einlagerung des Kontrastmittels im Myokard.

narsklerose ohne höhergradige Stenosenierungen.

In der Echokardiographie präsentierte sich eine mittelschwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit deutlich verdicktem Myokard und ein schmaler Perikardsaum. Zusätzlich zeigte sich eine schwere diastolische Funktionsstörung mit

restriktivem Mitral-Einstromprofil (Abb. 2). In der Zusammenschau der Befunde bei unauffälliger Koronarangiographie sowie den beschriebenen elektrokardiographischen und echokardiographischen Auffälligkeiten wurde die Verdachtsdiagnose einer kardialen Amyloidose gestellt. Es erfolgte eine Magnetresonanztomographie (MRT). Auch hier zeigte sich ein für die Amyloidose typischer Befund (Abb. 3 - 5).

Zur Diagnosesicherung wurde eine Myokardbiopsie durchgeführt. Histologisch ließen sich schwach PAS-positive und EvG-negative homogene, teils fibrilläre Einlagerungen nachweisen, verdächtig auf das Vorliegen einer Amyloidose! In der Kongorot-Färbung bestätigte sich die Amyloidose mit der für Amyloidablagerungen typischen apfelgrünen Doppelbrechung in polarisiertem Licht. Die durchgeführte immunhistochemische Untersuchung zeigte eine positive Hintergrundreaktion mit Antikörpern gegen Kappa-Leichtketten. Es bestand somit ein dringender Verdacht auf eine AL-Amyloidose.

Hierauf erfolgte die Verlegung der Patientin in die Uniklinik Freiburg zur weiteren Diagnostik und Therapieplanung.

Amyloidose

Die Amyloidose ist definiert als Krankheitszustand durch lokalisierte oder generalisierte Amyloidablagerungen. Amyloid selbst ist hierbei beschrieben als Ablagerung von homogenem eosinrotem Material

im Gewebe, welches in der Kongorotfärbung eine charakteristische apfelgrüne Doppelbrechung in polarisiertem Licht zeigt. Bisher sind 26 verschiedene Vorläuferproteine identifiziert, welche Amyloid bilden können.

Bei dem Krankheitsbild der Amyloidose unterscheidet man lokalisierte von systemischen Formen. Zu den **lokalisierten Formen** seien der M. Alzheimer als zerebrale Amyloidose, die isolierte Herzvorhofamyloidose, welche mit Vorhofflimmern assoziiert wird, sowie die Inselzellamyloidose bei Diabetes mellitus exemplarisch genannt. Auf die systemischen Amyloidoseformen wird im Folgenden näher eingegangen:

Die **systemischen Amyloidoseformen** werden nach dem Amyloidbildenden Vorläuferprotein benannt. Man unterscheidet die AL-Amyloidose, AA-Amyloidose sowie hereditäre Amyloidoseformen - ATTR, AApoAI und II, ALys, AFib um nur einige Beispiele zu nennen.

Die Klinische Präsentation der systemischen Amyloidose ist sehr variabel und abhängig von Verteilung und Ausmaß der Amyloidablagerungen.

Bei der **AL-Amyloidose** liegt ursächlich eine klonale Plasmazellerkrankung zugrunde, in ca. 80 % handelt es sich um eine monoklonale Gammopathie, in 20 % um ein multiples Myelom. Es kommt zur Ablagerung von monoklonalen Leichtketten und deren Fragmenten (kappa, lambda) im Gewebe. Die am häufigsten be-

troffenen Organe sind Niere, Herz, Darm, Leber und autonomes Nervensystem. Als häufigste Erstmanifestation wird das Nephrotische Syndrom mit Ödemen und Proteinurie beschrieben. Kardiale Beteiligung kann sich mit Belastungsdyspnoe, Herzrhythmusstörungen und /oder Synkopen manifestieren.

Beim Vorläuferprotein der **AA-Amyloidose** handelt es sich um Serumamyloid A. Dieses ist ein Akutphaseprotein, somit ist die AA-Amyloidose eine Folgeerscheinung persistierender Entzündung. In den letzten Jahren ließ sich vor allem in den westlichen Ländern ein Wandel der zugrundeliegenden Erkrankung verzeichnen: Während noch in den vierziger Jahren vor allem bakterielle Infektionen (allen voran die Tuberkulose) zu den häufigsten Ursachen zählten, sind es nun vor allem entzündliche rheumatische Erkrankungen, welche zur AA-Amyloidose führen. In der Türkei ist das familiäre Mittelmeerfieber als eine häufige Ursache zu nennen und auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen und maligne Erkrankungen (Hodgkin, NHL, Nierenzell-CA) können die Krankheit auslösen.

Bei der AA-Amyloidose sind vor allem Leber, Niere und Milz betroffen. Als Leitsymptom gilt die Proteinurie durch AA-Ablagerungen im Glomerulus.

Im Formenkreis der **Hereditären Amyloidosen** sei vor allem die ATTR-Amyloidose erwähnt. Sie ist die häufigste erbliche Amyloider-

krankungen und wird mit autosomal dominantem Erbgang vererbt. Der Krankheit zugrunde liegt eine Mutation des für Transthyretin kodierenden Gens. Transthyretin ist ein Transportprotein, dessen Synthese vor allem in der Leber stattfindet. Bis heute sind > 75 amyloidogene TTR-Varianten bekannt.

Die Manifestation der ATTR-Amyloidose erfolgt meist zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr und geht in der Mehrzahl der Fälle mit progredienter sensomotorischer und autonomer Polyneuropathie einher. Bei kardialen Befall resultiert typischerweise eine restriktive Kardiomyopathie.

Die Amyloidose lässt sich generell nur durch bioptischen Nachweis von Amyloid im Gewebe sichern. Hierbei kommen Fettaspiration, Rektumbiopsie sowie die Biopsie anderer befallener Organe zum Einsatz.

Bei der AL-Amyloidose sind zudem der Nachweis einer Proteinurie sowie Nachweis von Bence Jones Proteinen im Urin durch Immunfixation oder Proteinelektrophorese in Urin und Serum von Bedeutung, schließlich die Knochenmarksbiopsie zum Nachweis der Plasmazellerkrankung und ein weiteres Screening bezüglich der Ausbreitung der Grunderkrankung.

Der Nierenbefall ist die prognostisch entscheidende Größe bei der AA-Amyloidose: Hier kommt dem Nachweis einer Proteinurie sowie der Bestimmung des Kreatinin in im Serum Bedeutung zu.

Bei den hereditären Amyloidoseformen sollte eine sorgfältige Familienanamnese erhoben werden, es erfolgt die Typisierung von Amyloid aus Gewebebiopsien und schließlich die molekularbiologische Sicherung der zugrunde liegenden Genmutation.

Kardiale Amyloidose

Merkmale der kardialen Amyloidose sind im EKG periphere Niedervoltage sowie Pseudoinfarktzeichen mit R-Reduktion und diffusen Erregungsrückbildungsstörungen in den Brustwandableitungen. Echokardiographisch präsentiert sich die kardiale Amyloidose typischerweise mit verdickten Wänden (Septum oder Hinterwanddicke > 11 mm), einer eingeschränkten systolischen Funktion und vor allem einer restriktiven Funktionsstörung. Eine prognostische Bedeutung bei kardialen Befall scheint Troponin und pro-BNP zuzukommen.

Therapie

Die Therapie bei AL-Amyloidose besteht in systemischer Chemotherapie zur Remissionsinduktion der Plasmazellerkrankung. Hierbei existieren diverse Schemata. Als Beispiele seien das Melphalan-Hochdosismethode und autologe Stammzelltransplantation, Melphalan und Prednison oder Dexamethason, das VAD-Schema mit Vincristin, Adriamycin und Dexamethason genannt. Als neuere Ansätze gelten die Therapie mit Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib.

Bei der AA-Amyloidose besteht das Haupttherapieziel in der Synthesehemmung der Produktion des Amyloidvorläuferproteins AA. Somit steht die Reduktion der Entzündungsaktivität durch Therapie mit Antirheumatika (Chlorambucil, Cyclophosphamid, Methotrexat, TNF-alpha-Blocker) im Vordergrund. Da die Nierenfunktion bei dieser Krankheitsform von prognostischer Bedeutung ist, kommen hier unterstützend auch Schleifendiuretika, ACE-Hemmer und AT₁-Blocker sowie schließlich Dialyse und Nierentransplantation zum Einsatz.

Den medikamentösen Konzepten steht bei der ATTR-Amyloidose ein vollkommen anderer Therapieansatz gegenüber: Hier ist die chirurgische Entfernung des Hauptsyntheseortes des mutierten Proteins und damit die orthotope Lebertransplantation die Therapie der Wahl. Bei führender Herzbeteiligung wird die kombinierte Herz-Leber-Transplantation empfohlen.

Die Prognose der systemischen Amyloidoseformen ist generell schlecht. Es finden sich zum Beispiel für die AL-Amyloidose mittlere Überlebensraten von 2 Jahren; bei symptomatischer Herzbeteiligung sogar nur ein mittleres Überleben von 6 Monaten.

Fallbericht Teil II

Bei unserer Patientin bestand der Verdacht auf AL-Amyloidose. In der Universitätsklinik wurde eine

Knochenmarksbiopsie durchgeführt, die eine polyklonale reaktive Plasmozytose ohne Nachweis von kongophilen Amyloidablagerungen ergab. Auch die Immunfixation in Serum und Urin zeigte einen Normalbefund, kein Anhalt für Bence Jones Proteinurie. Insgesamt also kein Hinweis auf ein Plasmozytom.

Es erfolgte eine humangenetische Untersuchung, bei der schließlich eine familiäre Amyloidkardiomyopathie mit der Transthyretin-Mutation TTR-V20I nachgewiesen werden konnte. Typisch für diese hereditäre Amyloidoseform ist ein sich in höherem Lebensalter manifestierender myokardialer Befall ohne polyneuropathische Beteiligung.

Die therapeutischen Optionen in diesem Fall sind kombinierte Herz-Leber-Transplantation oder aber isolierte Herztransplantation. Die betroffene Patientin steht mittlerweile auf der Herztransplantationsliste.

Ch. Lunke

Literatur:

Röcken et al. *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidose*. DMW 2006; 131:45-66.

Merlini G and Bellotti V. *Molecular Mechanisms of Amyloidosis*. N Engl J Med 2003; 349:583-596.

Falk RH et al. *The Systemic Amyloidoses*. N Engl J Med 1997; 337:898-909.

Kushwaha SS et al. *Restrictive Cardiomyopathy*. N Engl Journal of Medicine 1997; 336:267-276.

Torcetrapib und die Beleuchtung der Progression der koronaren Atherosklerose - ILLUMINATE -

Ein wichtiges Konzept in der Sekundärprävention der kardiovaskulären Erkrankung ist die Absenkung der LDL-Cholesterinwerte, um ein Fortschreiten der Atherosklerose, aber auch um klinische Ereignisse zu verhindern. Obwohl die Zielwerte für die LDL-Senkung im Verlauf der letzten Jahre deutlich abgesenkt worden sind, werden „nur“ etwa 30 - 40 % der kardiovaskulären Ereignisse verhindert, d. h. die Mehrzahl der kardiovaskulären unerwünschten Ereignisse findet trotz LDL-Cholesterinsenkung statt.

Anhebung des HDL-Cholesterins als Interventions-Ziel

Aus diesem Grunde ist die Anhebung des HDL-Cholesterins ein attraktives Ziel, da epidemiologisch eine starke inverse Beziehung zwischen den HDL-Cholesterinspiegeln und dem kardiovaskulären Risiko besteht.

Eine Anhebung des HDL-Cholesterins ist auch unter pathophysiologischen Gesichtspunkten plausibel, da das HDL-Cholesterin antientzündliche und antioxidative Wirkungen hat und darüber hinaus in der Lage ist, den Cholesterintransport von der Peripherie in die Leber zu begünstigen. Frühere Untersuchungen mittels Niacin haben gezeigt, dass der Anstieg des HDL-Cholesterins mit einer verminderten Progression der

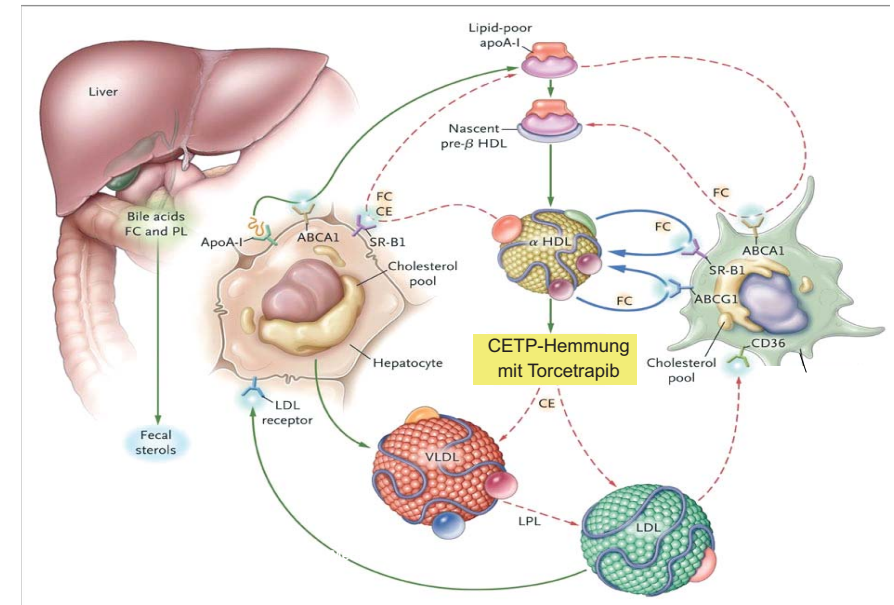
Atherosklerose einhergeht. Der Einsatz dieses Medikaments ist aber wegen der häufig damit verbundenen Nebenwirkungen (Hautrötung, Leberenzymerrhöhung, Verschlechterung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels) nicht ganz einfach.

Abbau des HDL-Cholesterins vermindern

Angeregt durch die Entdeckung eines genetischen Defektes in Japan, wurde ein Medikament entwickelt, das den Abbau des HDL-Cholesterins vermindert. Es handelt sich um ein Medikament, das das Cholesterin-Ester-Transfer-Protein (CETP) in seiner Wirkung hemmt und dadurch zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins führt (3): Torcetrapib (Wirkungsprinzip siehe Abbildung).

ILLUMINATE-Studie zur Prognose

In einer großen Studie mit 15.000 Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzerkrankung sollte untersucht werden, ob die zusätzliche Gabe von 60 mg Torcetrapib täglich gegenüber Atorvastatin eine Verbesserung der Prognose erbringt. Ende letzten Jahres musste die Studie abgebrochen werden, weil unerwarteterweise in der mit Torcetrapib behandelten Gruppe mehr Patienten gestorben waren, einen Infarkt erlitten hatten, Angina pectoris bekom-



Modifiziert nach Nissen et al. *N Engl J Med* 2007;356:1304-16

Abb. : Schematische Darstellung des HDL-Cholesterin-Metabolismus

men hatten oder sich einer Revaskularisations-OP unterziehen mussten bzw. herzinsuffizient wurden als in der Kontrollgruppe, die nur Atorvastatin bekommen hatte mit dem Ziel, LDL-Werte deutlich unter 100 mg/dl zu erreichen. In der mit Torcetrapib behandelten Gruppe wurde das HDL-Cholesterin um 60 % angehoben und das LDL-Cholesterin um weitere 20 % gesenkt. Die Studie sollte eine „Erleuchtung“ bringen und wurde deshalb hoffnungsvoll mit dem Acronym ILLUMINATE versehen. Über welche Mechanismen die zusätzlichen Todesfälle zustande gekommen sind, ist derzeit noch unklar; sie ist auch noch nicht veröffentlicht worden. Die amerikanische Food- und Drug-Administra-

tion hat jedoch mitgeteilt, dass die Studie wegen der vermehrten unerwünschten Ereignisse abgebrochen wurde.

ILLUSTRATE-Studie zur Progression der KHK (1)

Parallel zur ILLUMINATE-Studie wurde mit identischer Medikation eine angiographische Studie durchgeführt (ILLUSTRATE), in welcher die Progression der Atherosklerose durch wiederholte intravaskuläre Ultraschall-Untersuchungen bestimmt werden sollte. Die Studie war multizentrisch und international angelegt; es wurden insgesamt 1.188 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei denen eine erste Koronarangiographie aus Nicht-Studiengründen

durchgeführt wurde, randomisiert. Nach 24 Monaten wurde eine zweite intravaskuläre Ultraschall-Untersuchung an insgesamt 910 Patienten, (77 % des Ausgangskollektivs entsprechend) durchgeführt.

Ergebnisse: Nach 24 Monaten ergab sich eine Anhebung des HDL-Cholesterins um etwa 60 % und eine Verminderung des LDL-Cholesterins um 20 % im Vergleich zu der Kontrollgruppe, die ausschließlich Atorvastatin bekommen hatte. Der primäre Endpunkt der Studie war bei beiden Gruppen der Vergleich des Atheromvolumens. Ein sekundärer Endpunkt bestand darin, ein normalisiertes Atheromvolumen zu bestimmen und das Atheromvolumen in den am stärksten befallenen Gefäßen zu bestimmen. Im primären Endpunkt zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. In einem sekundären Endpunkt

(Veränderung des normalisierten Atheromvolumens) zeigte sich ein kleiner günstiger Effekt für Torcetrapib, aber es gab keinen signifikanten Unterschied in der Veränderung in den am stärksten befallenen Gefäßen. Auffallend war, dass in der mit Torcetrapib behandelten Gruppe ein Anstieg des systolischen Blutdruckes um 4,6 mmHg zu verzeichnen war (siehe Tabelle).

RADIANCE-Studie

In ähnlicher Weise ergab sich in der kürzlich publizierten RADIANCE-Studie (2) kein Hinweis für einen günstigen Einfluss von Torcetrapib auf die Entwicklung der Atherosklerose der Arteria carotis, mit der nicht-invasiven Messung der Carotis-Interna-Media-Dicke bei einem weitgehend ähnlichen Studiendesign und ähnlicher Veränderung der Lipidwerte, wie in der ILLUS-

TRATE-Studie. Es zeigte sich sogar eine Progression der Erkrankung in einem Segment der Carotis communis, trotz eines drastischen Anstiegs des HDL-Cholesterins um 52 % und einer erheblichen Absenkung des LDL-Cholesterins um 21 %.

In einem die ILLUSTRATE-Studie begleitenden Editorial (3) wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse in mehrerer Hinsicht überraschend waren: Trotz der deutlich stärkeren Absenkung der LDL-Cholesterinwerte und des starken Anstieges der HDL-Cholesterinwerte kam es zu keiner signifikanten Verminderung des Atherosklerosevolumens in der mit Torcetrapib behandelten Gruppe. Dies lässt die Frage offen, warum es in der großen ILLUMINATE-Studie eine solch starke Verschlechterung der Prognose mit vermehrten Todesfällen gegeben hatte. Vermutlich kann eine Verschlechterung der Atherosklerose hierfür nicht als Ursache herangezogen werden. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit könnte die Erhöhung des Blutdrucks in der behandelten Gruppe sein. Das Ausmaß der Hypertonie erscheint jedoch wiederum nicht ausreichend, um die Verschlechterung der Prognose zu erklären.

Eine weitere wichtige Frage ist, ob die HDL-Partikel, deren Anzahl durch die CETP-Hemmung erhöht wurde, dysfunktional waren, d. h. evtl. ihre Aufgabe nicht erfüllen konnten. In der Regel wird das HDL nur quantitativ beurteilt: Je höher der HDL-Spiegel ist, desto bes-

ser, obwohl es auch aus der Literatur schon Hinweise gibt, dass sehr hohe HDL-Werte keinen ausgeprägten protektiven Effekt haben. Auch ein atherosklerose-begünstigender Effekt mit „günstigen“ HDL-Werten erscheint denkbar. Ebenfalls erscheint es möglich, dass ein Teil der ungünstigen Wirkungen durch toxische Effekte des speziellen Medikamentes zustande kamen, die nichts mit der Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels zu tun haben.

Auch wenn die Ergebnisse dieser Studie enttäuschend waren, wird die endgültige Auswertung der Studienergebnisse vermutlich doch zu einem besseren Verständnis der unterschiedlichen Funktionen von HDL und den assoziierten Biomarkern führen. Die Studie lehrt aber auch, dass die Beurteilung des Atheroskleroseprozesses mit bildgebenden Verfahren nicht notwendigerweise den prognostischen Wert einer Intervention abbildet:

In diesem Fall gaben die bildgebenden Verfahren keinen Hinweis für den ungünstigen prognostischen Verlauf der Hauptstudie.

H. Gohlke

Literatur

- (1) Nissen SE et al, the ILLUSTRATE Investigators (2007) *N Engl J Med* 356:1304-1316.
- (2) Kastelein JJP et al, the RADIANCE 1 Investigators (2007) *N Engl J Med* 356:1620-1630.
- (3) Tall AR (2007) *N Engl J Med* 356:1364-1366.

Tab.

Ausgangs-Werte	Atorvastatin	Atorvastatin plus 60 mg Torcetrapib	p-Wert
Anzahl der Patienten	597	591	0,96
Alter (Jahren)	57,0 ± 9,2	56,9 ± 9,1	0,96
Body Mass Index	30,3 ± 5,2	30,6 ± 6,2	0,41
Diabetes mellitus (%)	133 (22,3)	119 (20,1)	0,37
Hypertonie (%)	463 (77,6)	440 (74,5)	0,21
Aktueller Zigarettenkonsum (%)	112 (18,8)	102 (17,3)	0,50
Gesamtcholesterin (mg/dl)	157,5 ± 27,1	157,7 ± 27,6	0,91
LDL-Cholesterin	84,3 ± 18,9	83,1 ± 19,7	0,35
HDL-Cholesterin	45,2 ± 11,2	46,0 ± 12,8	0,39
Nach 24 Monaten			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	157,2 ± 31,2	167,5 ± 37,4	< 0,001
LDL-Cholesterin	87,2 ± 22,6	70,1 ± 25,4	< 0,001
HDL-Cholesterin	43,9 ± 12,1	72,1 ± 24,9	< 0,001

Europäische Metaanalyse: Langzeitkontrolle von Patienten nach Abciximab bei STEMI und primärer Stentbehandlung

Abciximab in Primary Coronary Stenting of ST-Elevation Myocardial Infarction: A European Meta-Analysis on Individual Patients Data With Long-term Follow-up

Montalescot G, David Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet J-P, Vicaud E. *European Heart Journal* 2007, 28:443-449

Dem Glykoprotein IIb/IIIa-Komplex auf der Thrombozytenoberfläche kommt eine zentrale Bedeutung für die Aggregation zu. Die Blockade der Fibrinogenbindungsstelle durch GP IIb/IIIa-Inhibitoren führt zur effektiven Hemmung der Fibrinogenbindung und zur Aggregationshemmung. Abciximab nimmt unter den GP IIb/IIIa-Inhibitoren insofern eine Sonderstellung ein, als die Substanz die Funktion weiterer Integrinrezeptoren beeinflusst.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Abciximab - im Rahmen einer elektiven perkutanen Koronarintervention eingesetzt - sowohl das Risiko eines periprozeduralen Infarktes als auch einer dringlichen Reintervention vermindern kann. Bei allerdings niedrigen Frühmortalitätsraten waren keine signifikanten Unterschiede in den in den Patientengruppen mit und ohne Abciximab erkennbar. Nicht so ergiebig ist die Datenlage in Bezug auf die Stent-Behandlung des ST-Hebungsinfarktes (STEMI) mit und ohne Abciximab - vor allem in Hinblick auf den Langzeitverlauf. Die o. g. Autoren haben deshalb eine Metaanalyse

aus allen geeigneten Studien erstellt, die sich mit der Behandlung des ST-Hebungsinfarktes mit Abciximab und primärem Stenting befassen. Die Einschlusskriterien für die Einbeziehung der Studiendaten (patientenspezifisch) in die Metaanalyse waren:

- Die Studien sollten ein vergleichbares Design aufweisen.
- Nachbeobachtungsdauer für die Endpunkte Tod und Myokardinfarkt: drei Jahre,
- der ST-Hebungsinfarkt sollte klinisch (und nicht angiographisch) definiert worden sein,
- primäres Stenting sollte obligat erfolgen, ein Einsatz von Fibrinolytika sollte ausgeschlossen worden sein,
- es sollte ein randomisierter Vergleich von Abciximab versus Placebo vorliegen.

Diese Kriterien wurden von folgenden Studien erfüllt: ISAR 2 (2000), ADMIRAL (2001) und ACE (2003). Die CADILLAC-Studie konnte in dieser Metaanalyse nicht berücksichtigt werden, da zwei der Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden.

Abciximab wurde in diesen Studien in den überwiegenden Fällen im

Katheterlabor gegeben, nur in einzelnen Fällen im Ambulanzwagen oder im Notfallraum in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KG als Bolus, gefolgt von einer Infusion von 0,125 µg/kg/min über 12 Stunden; obligat war die Begleitmedikation mit Azetylsalicylsäure, unfraktioniertem Heparin und Thienopyridinen nach Stentimplantation. Pro Patient kam nur ein Stent (Metallstent) zum Einsatz. Primäres Studienziel war der kombinierte Endpunkt aus Tod und Reinfarkt, weiterhin wurden Tod, Reinfarkt und große Blutungen als Einzelkomponenten bis zu 3 Jahren nachbeobachtet. Mortalität wurde definiert als Tod jedweder Ursache, die Definition des Reinfarktes folgte den Definitionen, die in den einzelnen Studien zur Anwendung kamen. Alle Studien randomisierten insgesamt 1.101 Patienten im Alter über 18 Jahre mit STEMI und primärer Stentimplantation (Abciximab n = 550; Placebo n = 551).

41 % der Patienten hatten einen Vorderwandinfarkt, 8,4 % der Patienten befanden sich im kardiogenen Schock. 3,1 % der Patienten waren bereits bypassoperiert.

Der primäre Endpunkt Tod und Reinfarkt wurde in der Gruppe mit Abciximab signifikant reduziert (Abciximab 12,9 % versus Placebo 19,0 % [Risk Ratio 95 %: 0,633 (CI 0,452 - 0,887), p = 0,008].

Die Mortalitätsrate betrug im Abciximab Arm 10,9 % versus 14,3 % im Placebo-Arm (RR 0,695 [CI 0,482 - 1,003] p = 0,52; Abb. 1). Ebenfalls signifikant vermindert wurde die

Reinfarktrate im Abciximab Arm (Abciximab 2,3 % versus 5,5 % im Placebo-Arm [RR 0,41 (CI 0,203 - 0,831), p = 0,013].

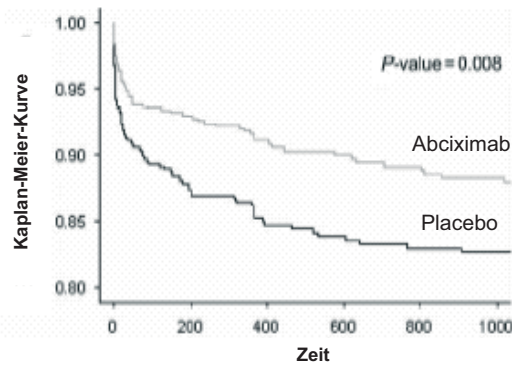
In den Subgruppen der Schockpatienten und Diabetiker trat eine hohe Rate von Todesfällen im Kontrollarm auf (Schock: 46,7 %; Diabetes 39,7 %). Diabetiker hatten während der dreijährigen Beobachtungszeit im Kontrollarm eine vierfach höhere Ereignisrate (sowohl Tod und Reinfarkt 54 % versus 13,5 %; Mortalität 39,7 % versus 10,1 %)

Die Diabetiker profitierten besonders eindrucksvoll von einer Therapie mit Abciximab in Bezug auf den primären Endpunkt (RR 0,525 [CI 0,303 - 0,911], p = 0,022) mit einer errechneten „Number Needed to Treat“ (NNT) von 6 (Abb. 2).

Auch bei hypertensiven Patienten war ein signifikanter Vorteil für Abciximab im Hinblick auf die Prävention von Reinfarkten und Tod oder Reinfarkt erkennbar, wohingegen kein Effekt auf die Mortalität bei den Patienten mit oder ohne Hypertonie auftrat.

In der Verum-Gruppe traten 0,6 % mehr große Blutungen auf als in der Placebo-Gruppe. Eine intrakranielle Blutung wurde nicht beobachtet.

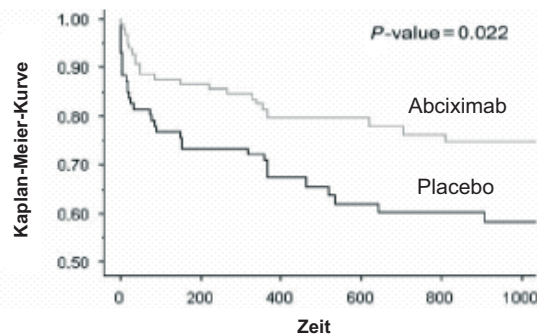
Die möglichen Ursachen der frühzeitig auftretenden und über drei Jahre anhaltenden Wirkung (Plauepassivierung) von Abciximab wurden in dieser Arbeit nicht diskutiert. Diesbezüglich könnte sowohl die langanhaltende Bindung von Abciximab an den Rezeptor als auch der Einfluss auf weitere Integrinrezeptoren eine



Number of risk

Placebo	551	471	297	294	291	290
Abciximab	550	505	311	307	304	301

Abb. 1: Kumulative Rate für Tod und Reinfarkt für 3 Jahre



Number of risk

Placebo	86	62	37	34	33	32
Abciximab	97	83	47	46	45	44

Abb. 2: Kumulative Rate für Tod und Reinfarkt für 3 Jahre bei Diabetikern

Rolle spielen (antiproliferative und antiinflammatorische Wirkung).

Fazit: Metaanalytisch Bestätigung der evidenzbasierten Empfehlung zum Einsatz von Abciximab beim akuten koronaren Syndrom. Eindrucksvoller Benefit von Abciximab bei der Therapie von Patienten mit ST-Hebungsinfarkten mit primärer Stentimplantation mit einer Reduktion von Tod und ischämischen Ereignissen, wobei dieser Effekt über 3 Jahre erhalten bleibt. Die positive Beeinflussung im Langzeitverlauf durch präinterventive Applikation des GPIIb/IIIa-Inhibitors steht möglicherweise im Zusammenhang mit der positiven Beeinflussung der Parameter Infarktgröße und residuelle linksventrikuläre Funktion.

K.-D. Werner

Interventionelle Kardiologie in der täglichen Praxis: Neue Daten aus dem CYPHER-Register

Die strukturierte Qualitätskontrolle ist ein wichtiges Instrument in der kontinuierlichen Optimierung der medizinischen Versorgung. Am Herz-Zentrum Bad Krozingen legen wir deshalb besonderen Wert auf die Überprüfung der Ergebnisqualität. Für die verschiedenen Bereiche werden die Erfolgs- und Komplikationsraten der unterschiedlichen Eingriffe systematisch erfasst. Darüber hinaus nehmen wir in vordefinierten zeitlichen Abständen immer wieder Kontakt mit unseren Zuweisern oder Patienten auf, um Daten über den Langzeitverlauf nach Behandlung im Herz-Zentrum Bad Krozingen zu erhalten. Hierdurch gewinnen wir wertvolle Informationen über die Entwicklung unserer Erfolgs- und Komplikationsraten wie auch über den Stellenwert neu eingeführter Behandlungsverfahren. Neben diesen internen Vergleichen im zeitlichen Verlauf spielt der Vergleich mit anderen Zentren (sog. Benchmarking) eine wichtige Rolle. Multizentrische Register, in die mehrere besonders engagierte Zentren konsekutiv alle klinischen Daten einer bestimmten Patientengruppe einbringen, geben eine gute Gelegenheit zu einem solchen Benchmarking.

Ein gutes Beispiel für ein solches multizentrisches Register ist das Deutsche CYPHER-Register, welches seit der Markteinführung des CYPHER-Stents im April 2002 geführt wird. Bei einer kürzlich im März 2007 durchgeführten Zwischenauswertung, die vom Institut für Herzinfarktforschung (Ludwigshafen) durchgeführt wurde, stammten 813 Patienten des Deutschen CYPHER-Registers vom Herz-Zentrum Bad Krozingen, 6.632 von den übrigen Zentren. Im Vergleich zu den übrigen Zentren hatten unsere Patienten ein höheres Risikoprofil: Sie waren älter (67 versus 64 Jahre, $p < 0,01$), außerdem lag in unserer Klinik häufiger eine koronare Dreifäßerkrankung (49 % versus 38 %) vor. Auch die Zahl der komplexen Stenosen (B2 und C-Stenosen: 78 % versus 60 %) lag signifikant höher als im Vergleich. Trotz des höheren Risikoprofils hatten Patienten des Herz-Zentrums Bad Krozingen eine niedrigere Hospital-Mortalität (0,1 % versus 0,4 %) und im 6-Monatsverlauf eine signifikant niedrigere Infarktrate (0,4 % versus 1,4 %) sowie eine signifikant niedrigere Rate von Zweiteingriffen (5 % versus 9 %).

Insgesamt zeigen die Analysen eine hohe Ergebnisqualität trotz des ho-

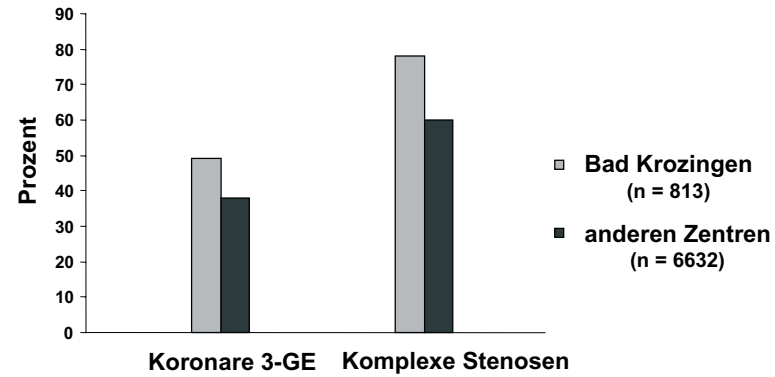


Abb. 1: Patientencharakteristika

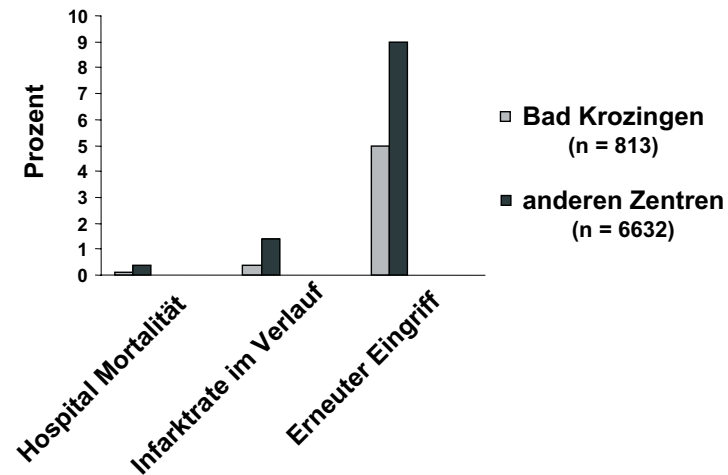


Abb. 2: Klinischer Verlauf

hen Risikoprofils der von uns behandelten Patienten. Sie bestärken uns darin, unsere Anstrengungen zur

Optimierung der Katheterintervention und der Nachbehandlung konsequent weiterzuführen.

F.-J. Neumann,
H.-P. Bestehorn und J. Minners