

Bad Krozingen im Oktober 2007

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

in guter alter Tradition hat das Herz-Zentrum Bad Krozingen die Einweihung des Helmut-Roskamm-Hauses mit einem wissenschaftlichen Symposium gefeiert. In dieser und der nächsten Ausgabe von Herz-Zentrum Aktuell werden wir zentrale Vorträge dieses Symposiums „Brennpunkte der kardiovaskulären Medizin“ referieren. Wer also die Einzelheiten noch einmal detailliert nachlesen möchte oder wer vielleicht überhaupt keine Gelegenheit hatte, die Vorträge zu hören, dem seien die beiden nächsten Hefte ans Herz gelegt.

Besonders auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie gab es durch zwei neue Arbeiten, die im Lancet beziehungsweise im New England Journal of Medicine publiziert worden waren, sowie aufgrund von neuen Daten, die auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in Barcelona vorgestellt worden waren, viel Stoff zur Diskussion, der von Professor Richardt in hervorragender Weise auf den Punkt gebracht wurde (lesen Sie hierzu den Beitrag von Dr. M. Gick). Inzwischen ist klar, dass entgegen den vor nunmehr einem Jahr geäußerten Vermutungen, antiproliferativ beschichtete Stents im Vergleich zu herkömmlichen Stents nicht das Risiko von Tod oder Myokardinfarkt im 5-Jahres-Verlauf erhöhen. Ich verknüpfe mir Bemerkungen dazu, dass SCAAR schon nach einjähriger Fortführung des Registers die ursprüngliche Behauptung, dass antiproliferativ beschichtete Stents im Vergleich zu herkömmlichen Stents mit einer Übersterblichkeit assoziiert seien, nicht mehr aufrecht erhalten werden konnte, wie Herr Rothe in dieser Ausgabe von Herz-Zentrum Aktuell berichtet. Sinnvoll eingesetzt sind die antiproliferativ beschichteten Stents ein echter Fortschritt in der interventionellen Kardiologie, die bei Hochrisikoläsionen für viele Patienten einen dauerhaften Behandlungserfolg ermöglichen.

Einen sonnigen Oktober wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Symposium	4	<i>Katheterablation bei Vorhofflimmern</i>
	10	<i>Blutplättchen, Inflammation und Atherosklerose</i>
	15	<i>Sicherheit und Wirksamkeit von Drug Eluting-Stents Bedeutung der Indikationsstellung</i>
	18	<i>Neue interventionelle Therapiestrategien bei femoropoplitealen Läsionen</i>
Kongress	24	<i>Von der Jahrestagung der European Society of Cardiology</i>
Bereiche & Abteilungen	27	<i>Paroxysmales Vorhofflimmern: Ablation versus Medikation - Die geplante RAAFT Studie -</i>

Katheterablation bei Vorhofflimmern

Vortrag von Dr. med. Thomas Arentz Herz-Zentrum Bad Krozingen

Vor Beginn des eigentlichen Vortrages wies Chefarzt Dr. Kalusche auf die zunehmende Bedeutung der katheterinterventionellen Therapie von Vorhofflimmern in der Elektrophysiologie hin: So lag im Herz-Zentrum der Anteil von Vorhofflimmertherapien im elektrophysiologischen Labor 1998 (damals noch nahezu ausschließlich His-Abationen) bei ganzen 11 % und hat im Laufe der Jahre auf etwa 40 % der Ablationsbehandlungen zugenommen.

Oberarzt Dr. Arentz eröffnete seinen Vortrag mit einigen allgemeinen Anmerkungen und Daten zum Thema Vorhofflimmern, wie z. B. der genauen Terminologie, die für die Vorhersage einer erfolgreichen Ablationsbehandlung nicht unerheblich ist. Unterschieden werden das **paroxysmale** Vorhofflimmern, das innerhalb von 7 Tagen spontan terminiert oder durch Kardioversion beseitigt wird, vom **persistierenden**, bzw. lang persistierenden Vorhofflimmern, das länger als 7 Tage, bzw. 12 Monate anhält. Weiter unterschieden wird noch das **chronische oder permanente** Vorhofflimmern, das weder durch Kardioversion oder Ablationsbehandlung terminiert werden kann. Die Übergänge zwischen diesen Stadien sind fließend, es ist jedoch nicht bekannt, wie häufig ein paroxysmales in ein permanentes Vorhofflimmern übergeht oder bei wie vielen Patienten direkt ein permanentes Vorhofflimmern vorliegt.

Dass Vorhofflimmern eine bedeutende Erkrankung darstellt, zeigt das Vorkommen in ca. 0,6% der Bevölkerung, nach Daten der Framingham-Studie in der Altersgruppe der 60 - 70-jährigen sogar in 3 %. Dabei geht das Auftreten von Vorhofflimmern über 10 Jahre mit einer doppelt so hohen Mortalität einher. Einen wichtigen Baustein in der Verringerung der Morbidität und Mortalität, so Arentz, stellt die Antikoagulationstherapie dar, die Frage einer angestrebten Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika gegenüber einer Herzfrequenzkontrolle spielt nach Daten der AFFIRM-Studie hierbei eine untergeordnete Rolle.

Im Weiteren ging Dr. Arentz dann auf neue Aspekte der **Pathophysiologie** von Vorhofflimmern ein: So hatte man bis zur Veröffentlichung von Haissaguerre 1998 (1) an der aus den 60er Jahren stammenden Hypothese von Moe festgehalten, der eine chaotische elektrische Aktivität der Vorhöfe als Ursache angenommen hatte. Haissaguerre hatte an 45 Patienten arrhythmogene Foci überwiegend in den Pulmonalvenen als auslösende Ursache von Vorhofflimmern identifiziert. In einer Veröffentlichung von Sanders et al aus 2005 (2) wiesen die Autoren auf die unterschiedliche Verteilung dieser arrhythmogenen Foci bei paroxysmalem gegenüber persistierendem Vorhofflimmern hin. Beim paroxysmalen Vorhofflimmern fanden sich die arrhythmogenen Herde überwie-

gend in den Lungenvenen, beim persistierenden Vorhofflimmern waren sie eher gleichmäßig über beide Vorhöfe verteilt (Abb. 1). Letztlich hatte die Arbeitsgruppe von Jackmann aus Oklahoma (3) vegetative Zentren im Bereich der Hinterwand des linken Vorhofes identifiziert, die eine Rolle

in der Entstehung und Unterhaltung von Vorhofflimmern spielen können. Dieses neue Verständnis der Pathophysiologie, so Arentz, hat zu neuen **Ablationsstrategien**, zunächst bei paroxysmalem Vorhofflimmern geführt. Hatte man zunächst im Bereich der Pulmonalvenen selbst mit Hochfre-

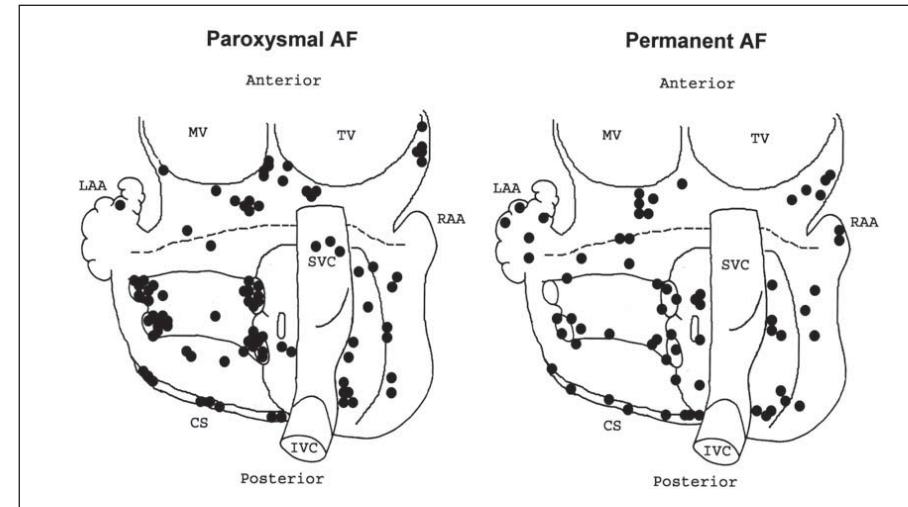


Abb. 1: Sanders, P. et al. : Dominant Frequency Sites in AF. Circulation 2005

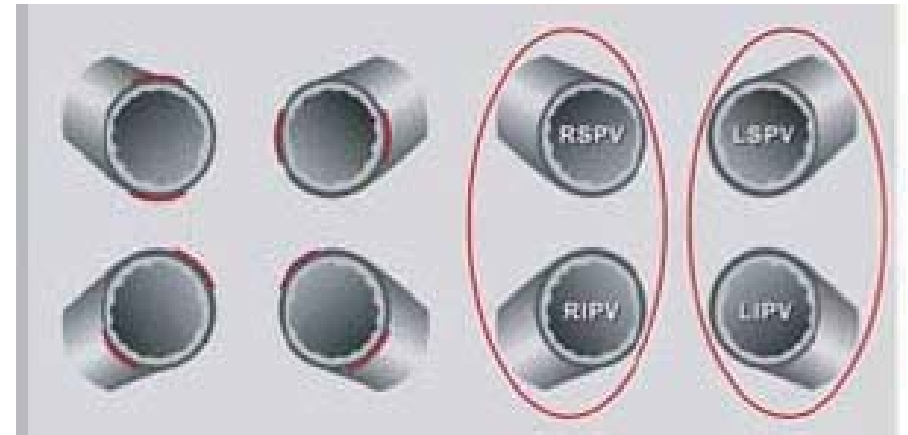


Abb. 2: Möglichkeiten der Pulmonalvenenisolation: links ostial segmental, rechts zirkumferentiell

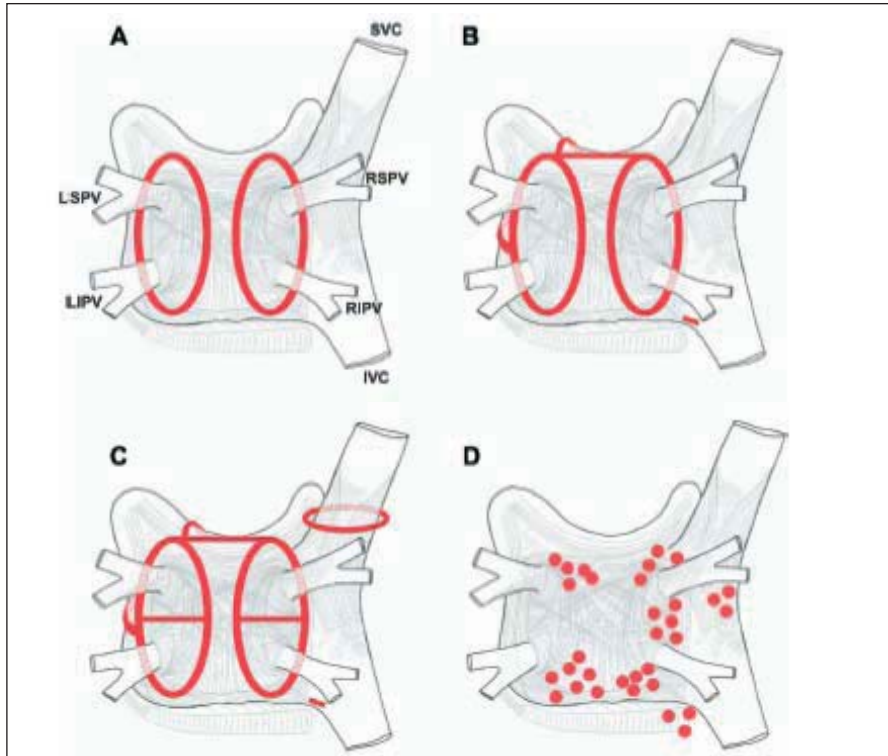


Abb. 3: A: zirkumferentielle Ablation
 B: zirkumferentielle Ablation + Dachlinie
 C: zirkumferentielle Ablation + Isolierung der Vena cava superior
 D: Ablation von komplexen atrialen Potentialen

quenzstrom ablatiert, was zu Beginn der zirkumhäufiger zu Pulmonalvenenstenosen geführt hatte, ging man im weiteren zu einer Isolierung der Pulmonalvenen am Ostium über. Bessere Ergebnisse lieferte in der Folge die zirkumferentielle Ablationstechnik (Abb. 2), wie die Arbeitsgruppe des Herz-Zentrums 2007 (4) veröffentlichen konnte: Die Erfolgsrate lag nach der zirkumferentiellen Ablation nach 14 Monaten bei etwa 70 %.

Komplexer wird die Ablationstechnik bei persistierendem Vorhofflimmern,

bei dem man sich außer der zirkumferentiellen Linien um die Pulmonalvenen auch Ablationslinien im Bereich des linksatrialen Dachs und des linksatrialen Isthmus bedient (Abb. 3). Weiter kommen auch gezielte Ablationen von komplexen atrialen Potentialen, den o. g. vegetativen Plexi und atrialen Triggerzentren außerhalb der Pulmonalvenen zur Anwendung.

Neue, so genannte **Navigationssysteme**, wie CARTO® der Firma Biosense Webster oder das in Bad Krozingen angewandte NavX®-System der Fir-

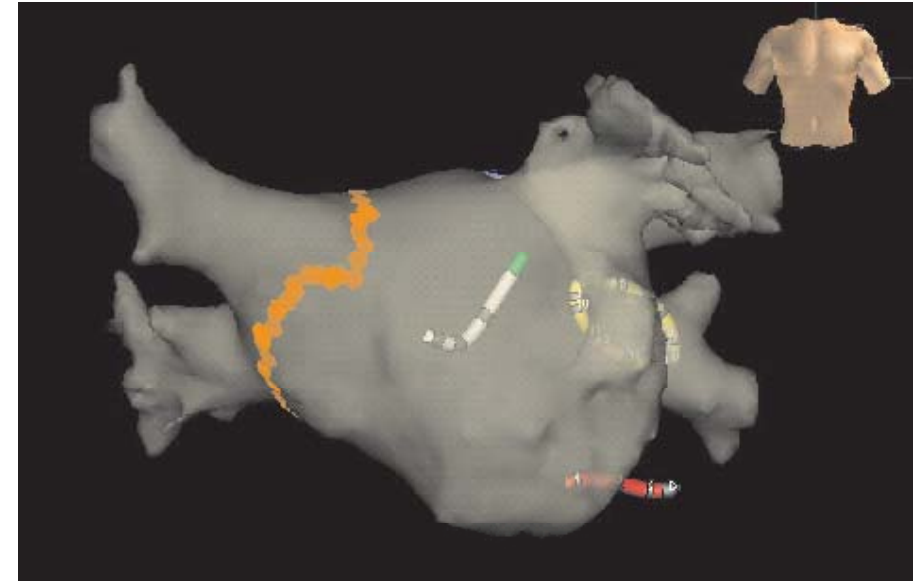


Abb. 4: linker Vorhof, Darstellung mit NavX®-System

ma SJM, verbessern während der Ablationsbehandlung die Orientierung im Vorhof, nicht zuletzt durch die mögliche Integration von dreidimensional aufgearbeiteten CT- oder MRT-Bildern.

Durch ein schwaches elektrisches Feld, das durch Aufkleben von Elektroden auf den Patienten angelegt wird, kann der Untersucher mit deutlich reduzierten Röntgendurchleuchtungszeiten mit den Kathetern im Herzen navigieren (Abb. 4).

Neue Behandlungsmethoden führen aber leider auch zu bislang unbekanntem **Komplikationen:** Die zu Beginn der Vorhofflimmerablationen noch durchaus häufiger aufgetretene Pulmonalvenenstenose stellt heute mit 0,5% Risiko ein deutlich geringeres Problem dar, das Auftreten von linksatrialem Vorhofflattern kann in

ca. 15 % einen Zweiteingriff erforderlich machen (5, 6). Durch Hochfrequenzstrom-Ablationen (Linien) an der Vorhoffhinterwand kann es jedoch auch zu Nekrosen mit bedrohlicher Fistelbildung zum Oesophagus kommen (7). Aufgrund dieser gefürchteten Komplikation wird auf die posteriore Ablation am Herz-Zentrum Bad Krozingen weitestgehend verzichtet. Neue Ablationsenergien, wie Laser oder Ultraschall, insbesondere aber die am Herz-Zentrum im Rahmen einer Multicenterstudie bereits angewandte Cryotherapie, bei der ein an das Pulmonalvenenostium angelegter Ballonkatheter mit flüssigem Stickstoff gefüllt wird und so zu einer ostialen zirkulären Läsion führt, könnten in naher Zukunft die Ablationsbehandlung technisch weiter vereinfachen und die Komplikationsrate senken.

Zu den derzeitige **Erfolgsraten** zeigte Arentz die Ergebnisse zweier randomisierter Studien (8, 9), die die Überlegenheit der Pulmonalvenenisolation gegenüber einer medikamentösen Therapie bei paroxysmalem Vorhofflimmern klar belegen konnten. Insgesamt wird der Erfolg der Ablation in der Literatur bei paroxysmalem Vorhofflimmern mit 40-90 %, bei persistierendem Vorhofflimmern mit 20-70 % beschrieben. Ermutigende Langzeitergebnisse von 774 Patienten, die dieser noch jungen Therapieform unterzogen wurden, präsentierte Wokhlu et. al. von der Mayo Clinic in Rochester auf dem diesjährigen „Heart Rhythm“- Meeting: Die Rezidivrate lag in den ersten 6 Monaten bei 23 %, dann bei 10 % pro Jahr. Im Follow-up über 36 Monate kam es in der Gruppe der Patienten mit paroxysmalem Auftreten zu keiner weiteren Zunahme der Rezidive, während die Rezidivrate in der Gruppe mit persistierendem Vorhofflimmern dagegen weiter zunahm.

Positive Langzeitdaten bezüglich des thrombembolischen Risikos nach Ablation veröffentlichten Oral et al. 2006 (10); so ist das Risiko für thrombembolische Ereignisse trotz vorhandener Risikofaktoren nach 36 Monaten vergleichbar mit einer historischen Kohorte von Patienten aus der Framingham-Studie ohne Vorhofflimmern. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da bei 2/3 der Patienten nach der Ablation die Antikoagulantientherapie beendet worden war.

Zukünftig könnte die Ablation von Vorhofflimmern aber auch auf ande-

re Patienten ausgeweitet werden, wie die Arbeitsgruppe von Haissaguerre 2004 (11) in einem kleinen Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten (n = 58) mit persistierendem Vorhofflimmern zeigen konnte: So kam es nach Ablation zu einer signifikanten Zunahme der Ejektionsfraktion und Abnahme der linksventrikulären Diameter.

Zusammenfassend sieht Arentz derzeit eine klare Indikation zur Katheterablation von Vorhofflimmern bei symptomatischen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und ineffektiver antiarrhythmischer Therapie. Als Therapie der ersten Wahl sollte die Ablation bei jungen Menschen (< 50 Jahre) ohne strukturelle Hererkrankung zur Anwendung kommen, denen so Jahre einer oft mit unerwünschten Nebenwirkungen behafteten antiarrhythmischen Therapie erspart werden könnte. Neue Indikationen erkennt Arentz bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz, denen in Kürze am Herz-Zentrum Bad Krozingen im Rahmen einer randomisierten Studie dieses Behandlungsverfahren angeboten werden kann.

Als **Ausblick für die Zukunft** sieht Arentz die Ablation als Therapie der ersten Wahl bei paroxysmalem Vorhofflimmern, ferner werden in den kommenden Jahren roboterisierte Ablationssysteme auch bei persistierendem Vorhofflimmern zu einer Standardisierung der Therapie führen, so dass von einem weiteren Anstieg der Behandlungszahlen auszugehen ist.

J. Schiebeling-Römer

Literatur

- | | |
|---|--|
| (1) Haissaguerre M et al (1998) <i>N Engl J Med</i> 339:659 | (7) Pappone C et al (2004) <i>Circulation</i> 109:2724 |
| (2) Sanders P et al (2005) <i>Circulation</i> 112:789 | (8) Wazni OM et al (2005) <i>J Am Med Ass</i> 293:2634 |
| (3) Po SS et al (2006) <i>Heart Rhythm</i> 3:201 | (9) Oral H et al (2006) <i>Circulation</i> 113:1824 |
| (4) Arentz T et al (2007) <i>Circulation</i> 115:3057 | (10) Oral H (2006) <i>Circulation</i> 114:759 |
| (5) Arentz T et al (2003) <i>Eur Heart J</i> 24:963 | (11) Hsu LF et al (2004) <i>N Engl J Med</i> 351:2373 |
| (6) Arentz T et al (2005) <i>Eur Heart J</i> 26:1410 | |

Eine eigene Studie zu diesem Thema wird auf S. 27 vorgestellt

Blutplättchen, Inflammation und Atherosklerose

Zusammenfassung des Vortrags von Professor Dr. Meinrad Gawaz,
 Ärztlicher Direktor Medizinische Klinik III, Eberhard Karls-Universität Tübingen

Seit einiger Zeit gibt es vermehrt Hinweise dafür, dass Blutplättchen (Thrombozyten/Plättchen) eine ursächliche Rolle bei der Entstehung von atherosklerotischen Prozessen spielen. Blutplättchen können hierbei unter anderem an Endothelzellen und Leukozyten binden sowie die Umwandlung von Monozyten in Makrophagen bewirken. Ebenso ist es Thrombozyten möglich, oxidierte Phospholipide in sich aufzunehmen und zur Bildung von so genannten Schaumzellen maßgeblich beizutragen. Nach neuesten Erkenntnissen ist es Blutplättchen auch möglich „Vorläuferzellen“ (Progenitorzellen) zu rekrutieren. Diesen ist es dann im Rahmen des atherosklerotischen Geschehens möglich, sich zu Schaumzellen zu differenzieren oder in Endothelzellen. Blutplättchen tragen also von den Anfängen bis zum Vollbild der Atherosklerose zu deren Entstehung bei.

Blutplättchen und Atherosklerose

Bei der Atherosklerose handelt es sich prinzipiell um eine entzündliche Erkrankung, die durch Einwanderung von Entzündungszellen in die innerste Zellschicht (Intima) größerer arterieller Gefäße charakterisiert ist. Hierbei dringen unter anderem Mo-

nozyten/Makrophagen, Lymphozyten, dendritische Zellen sowie natürliche Killerzellen in das Gewebe ein. Dass auch Thrombozyten in diese „Entzündungsschauplätze“ mit einwandern ist prinzipiell schon seit den frühen 1960er Jahren bekannt. Dieser Tatsache wurde jedoch keine besondere Bedeutung beigemessen. Lange Zeit lag das Augenmerk bei Thrombozyten und atherosklerotischen Erkrankungen auf deren Eigenschaft, akut durch Aktivierung und Aggregation Thromben in in atherosklerotisch veränderten Gefäßen bilden zu können. Kommt es durch Ruptur oder Erosion atherosklerotischer Plaques zur Freilegung thrombozytenaktivierender Oberflächenstrukturen, so führt dies zu deren Aktivierung. Auf diese Art aktivierte Blutplättchen aggregieren miteinander und es kommt in Folge dieser Aggregation im Bereich des rupturierten/erodierten Plaques zu einem akuten Gefäßverschluss (thrombembolisches Ereignis: u. a. akuter Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall etc.). Dabei handelt es sich aber um die Endstrecke der Atherosklerose. Die Erkenntnis, dass Blutplättchen schon wesentlich früher und durchaus ursächlich zur Entstehung atherosklerotischer Veränderungen beitragen, ist neu.

Die Rolle von Blutplättchen bei der anfänglichen Entstehung atherosklerotischer Läsionen

Blutplättchen können, gesteuert über Oberflächenrezeptoren (z. B. P-selectin), an intaktes d. h. noch nicht atherosklerotisch verändertes Endothel adhären. Dies geschieht unter anderem an atherosklerotischen Prädispositionsstellen, wie dem Bifurkationsbereich der Karotisarterien. Durch den insgesamt sehr komplexen Vorgang der Blutplättchenadhäsion an die Endothelzellen kommt es zu einer Aktivierung sowohl der Blutplättchen als auch der Endothelzellen. Durch diese Aktivierung wird im weiteren eine Freisetzung proinflammatorischer Substanzen wie z. B. Interleukin-1beta (IL-1 β) und CD40 L aus den Blutplättchen und dem Endothel ausgelöst. Endothelzellen werden hierbei zusätzlich zur Expression bzw. Sekretion adhäsionsfördernder Substanzen angeregt (ICAM-1, VACM-1, P-selectin, Interleukin-8). Ebenfalls existentiell für die Dynamik einer weiteren Plättchenrekrutierung und Plättchenadhäsion an das Endothel sind Glykoprotein Iba (GPIb α) und Glykoprotein Iib/IIIa (GPIIb/IIIa). Letztlich wird durch die Adhäsion von Blutplättchen an (auch intaktes) Endothel eine proinflammatorisch wirkende Kaskade an Chemokinsekretion und Oberflächenrezeptorenexpression ausgelöst. Es kommt hinzu, dass gerade durch diese Blutplättchen/Endothelinteraktion weitere Signalkaskaden ausgelöst werden, welche

zur Einwanderung von Monozyten in das Gewebe führen. Dort kann es dann zur Umwandlung von Monozyten in Makrophagen und im weiteren zur Entstehung von Schaumzellen kommen.

Knock-out-Tiermodell

Ein wichtiges Modell zur Untersuchung der Thrombozytenadhäsion am Endothel und der Entstehung von initialen atherosklerotischen Läsionen ist das ApoE-/-Mausmodell (ApoE „knock out“ Maus). Dieses Tiermodell ist dadurch gekennzeichnet, dass die ApoE-/- Mäuse, wenn sie eine cholesterinreiche Diät erhalten, sehr schnell Atherosklerose entwickeln. Durch intravitale Mikroskopie ließ sich hierbei zeigen, dass es schon bei wenigen Wochen alten ApoE-“knock out“- Mäusen zu einer vermehrten Adhäsion von Blutplättchen an die arteriellen Gefäßwände und zur Bildung dauerhafter Plaqueformationen kommt. Zum weiteren konnte mit diesem Tiermodell auch gezeigt werden, dass eine Blockade der oben erwähnten Proteine GPIb α und GPIIb/IIIa (auf Endothelzellen bzw. Blutplättchen) dazu beiträgt eine Adhäsion von Thrombozyten an das Endothel fast gänzlich zu verhindern.

Von der lockeren zur festen Plättchenanhaftung an das Endothel

Der initiale Kontakt zwischen Blutplättchen und Endothelzellen ist noch recht lose und wird als „rolling“ bezeichnet. Im Rahmen immer weiterer Aktivierungsschritte kommt es zu einer fester werdenden

Bindung der Thrombozyten an das Endothel. Gerade die „feste“ Adhäsion der Blutplättchen führt letztlich zu deren maximaler Aktivierung. Diese maximale Aktivierung hat eine komplette Formänderung der Thrombozyten zur Folge („shape change“: substantielle Änderungen im Zytoskelett der Thrombozyten). Die in ihrem Status so veränderten Blutplättchen sekretieren die oben erwähnten proinflammatorischen Substanzen, aber auch mitogen wirkende Mediatoren, in die lokale Mikroumgebung. Infolge dessen kann es zu einem Anheften und Transmigrieren angelockter Monozyten aus dem Blutstrom durch das ebenfalls aktivierte und formveränderte (und dadurch erst „offene“) Endothel kommen.

Leukozyteneinwanderung und Schaumzellbildung

Die Transmigration von Monozyten durch das Endothel stellt eines der zentralen Ereignisse bei der Atherosklerose-Entstehung dar. Im Speziellen wird die Adhäsion der Monozyten an die Endothelwand über die Oberflächenmoleküle wie ICAM-1, VCAM-1 und P-selectin ermöglicht. Die Expression dieser Substanzen wird im Voraus maßgeblich durch thrombozytär ausgeschüttetes CD40L und IL-1 β induziert. Monozyten werden dann im subendothelialen Zwischenraum (unter anderem) in Schaumzellen transformiert. Von Bedeutung ist hierbei der sog. Plättchenfaktor 4 (PLF4). PLF4, ausgeschüttet von Thrombozyten in-

duziert, die für die Schaumzellentstehung notwendige Umwandlung von Monozyten in Makrophagen. Außerdem trägt PLF4 dazu bei, dass LDL-Cholesterin an Zelloberflächen durch den LDL Rezeptor nicht mehr degeneriert werden kann. Zum weiteren erleichtert PLF4 die Aufnahme von oxidiertem LDL in Makrophagen und somit beginnt die Entstehung von Schaumzellen.

Blutplättchen, die in die Gefäßwand einmal eingedrungen sind, können aber auch weitere Leukozytenarten anlocken bzw. beeinflussen. Unter anderem wird durch Ausschütten des „Plättchen-aktivierenden Faktors“ (PAF) das Einwandern von Neutrophilen in den subendothelialen Raum mit angeregt. Durch weitere von Blutplättchen sekretierte Substanzen, wie den „transforming growth factor β “, „platelet-derived growth factor“ und Serotonin kommt es zur subendothelialen Proliferation von glatten Muskelzellen der Gefäßwand, was wiederum eine Degeneration der extrazellulären Matrix durch Sekretion von Metalloproteinasen zur Folge hat und einen wichtigen Prozess beim Voranschreiten der Atherosklerose darstellt.

Bildung Atherosklerose-begünstigender Mediatoren durch aktivierte Blutplättchen

Da es sich bei Thrombozyten um zellkernlose Zellen handelt wurde es lange für unwahrscheinlich gehalten, dass diese Proteine synthetisieren können. Aktivierte Plättchen sind jedoch im Stande Proteine zu

bilden. Mehr als 300 von Thrombozyten sezernierte Proteine sind bis jetzt bekannt. Eines der von aktivierten Plättchen synthetisierten Proteine ist das deutlich proinflammatorisch wirkende IL-1 β . In nicht aktivierten Blutplättchen ist es nicht nachzuweisen. Von Plättchen neu synthetisiertes IL-1 β lässt sich jedoch immer ganz klar in atherosklerotisch entzündeten Gefäßwänden nachweisen. Ein weiterer von Plättchen im Aktivierungszustand gebildeter und sezernierter Stoff ist der sog. Gewebefaktor (tissue factor; TF). Seine Bedeutung jenseits prokoagulatorischer und thrombusformierender Eigenschaften ist noch zu untersuchen.

Blutplättchen-Leukozyten-Aggregate

Im Blutstrom binden aktivierte Thrombozyten an Leukozyten und können Blutplättchen-Leukozyten-Aggregate ausbilden. Über die Adhäsion der so konformierten Blutplättchen an die Endothelwand kann es ebenfalls zum Einwandern von Leukozyten in die Gefäßwand kommen. Interessanterweise finden sich Leukozyten-Plättchen-Aggregate vermehrt bei Patienten mit instabiler Angina pectoris. Die Leukozyten aus den beschriebenen Aggregaten sind deutlich vermehrt aktiviert und bilden Leukozyten-Mikropartikel aus, welche als Indikator für die subklinisch schon bestehende Atherosklerose gelten. Leukozyten binden aber, wie oben beschrieben, auch an schon am Endothel adhärenente Blutplättchen. Ak-

tivierte, adhärenente Blutplättchen bieten im Prinzip die ideale Umgebung für das Anheften von Leukozyten an das Endothel (u. a. durch P-selectin, GPIIb α , ICAM).

Neuere Arbeiten zeigen, dass auch die Bindung von Blutplättchen an dendritische Zellen über den MAC-1/JAM-C Mechanismus von Bedeutung zu sein kann. Dendritische Zellen an welche Blutplättchen gebunden sind, können im Weiteren die Proliferation von Leukozyten im atherosklerotisch veränderten Gewebe stimulieren. Auch kommt es durch die Interaktion/Aggregatbildung von dendritischen Zellen und Thrombozyten zu einer vermehrten Apoptoseinduktion.

Die Monozyten-Plättchen-Aggregatbildung über P-selectin führt zu einer vermehrten monozytären Sekretion von Chemokinen, Zytokinen, Tissue factor und Proteasen. Dadurch wird mit bedingt, dass, wie oben beschrieben, die Umwandlung von Monozyten in Makrophagen eingeleitet wird.

Blutplättchen und die Aktivierung von Vorläuferzellen

Monozyten, Neutrophile und Lymphozyten sind jedoch nicht die einzigen Zelltypen, welche thrombozytengesteuert in vaskuläre Läsionen rekrutiert werden können. Eine erst vor kurzem erschienene Arbeit zeigte, dass auch aus dem Knochenmark stammende Vorläuferzellen an Stellen mit Endothelläsionen gelockt werden können. Dabei können diese so genannten Progenitorzellen direkt

an Blutplättchen adhären, welche GPIIb/IIIa und P-selectin exprimieren. Hingegen ist eine Adhäsion von Progenitorzellen aus dem Blutstrom an das Endothel ohne Hilfe der Blutplättchen nur schwer möglich.

Einmal aktiviert, sezernieren Thrombozyten das Chemokin SDF-1 α (stromal-derived factor 1 α), welches das Andocken von Progenitorzellen an die Oberfläche arterieller Thromben generiert. Auch scheint durch thrombozytäres SDF-1 α eine Differenzierung von Progenitorzellen in Endothelzellen vorangetrieben zu werden, was ein Hinweis darauf ist, dass Blutplättchen auch zur Regeneration vaskulärer Läsionen, bzw. zum pathologischen Remodeling beitragen können. Von Interesse ist hierbei auch, dass bei Patienten im akuten Koronarsyndrom SDF-1 α vermehrt auf Blutplättchen gefunden wird.

Aktuell steht jedoch vornehmlich die Tatsache im Focus, dass Thrombozyten die Differenzierung von Progenitorzellen in Schaumzellen bedingen können. Gerade diese Schaumzellbildung aus

Progenitorzellen, induziert durch Blutplättchen, kann - zumindest in vitro - durch Statine und Glitazone unterdrückt werden. Statine können, ebenfalls in vitro, die Bildung von Matrix-Metalo-Proteinasen (MMPs) in aus Progenitorzellen hervorgegangenen Schaumzellen unterdrücken. Diese Ergebnisse unterstützen die klinischen Beobachtungen, dass Statine und Glitazone die Rückbildung von atherosklerotischen Plaques bewirken können.

Abschließend bleibt zu sagen, dass sich die Forschung an Blutplättchen in Zukunft, zusätzlich zur reinen Plättchenaggregationsforschung, auch vermehrt mit den proinflammatorischen Eigenschaften dieser Zellart auseinandersetzen muss, um die Mechanismen der Atheroskleroseentstehung mehr zu begreifen und um dann neue Therapiekonzepte entwickeln zu können.

C. Stratz

Literatur

Lindemann S et al (2007) *J Thromb Haemost* 5 (Suppl):203 (Invited Review)

Sicherheit und Wirksamkeit von Drug Eluting-Stents: Bedeutung der Indikationsstellung

Zusammenfassung des Vortrags von Professor Dr. Gerd Richardt, Herz-Zentrum Bad Segeberg

Zunächst ging Richardt auf die **Wirksamkeit** von medikamentenbeschichteten Stents ein. Anhand historischer Daten stellte er dar, dass die Re-Intervention von Stenosen (TLR) bereits durch die Einführung der ersten Stents im Vergleich zu einer reinen Ballondilatation um 36 % zurückging. Einen noch bemerkenswerteren Effekt hatte die Einführung von medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stents: DES). Hierdurch konnte die Re-Interventionsrate verglichen mit unbeschichteten Stents (bare metal stents: BMS) um 70 % zurückgedrängt werden. Ein klarer Beleg für die hervorragende Wirksamkeit von medikamentenbeschichteten Stents konnte auch in der zitierten Metaanalyse (1) gezeigt werden. Über einen Beobachtungszeitraum von über vier Jahren waren Re-Intervention der Läsion signifikant weniger häufig in der Gruppe erforderlich, die mit medikamentenbeschichteten Stents behandelt wurde. Aus dieser Analyse war ebenfalls zu entnehmen, dass es wohl auch Unterschiede zwischen den medikamentenbeschichteten Stents gibt. Was die Re-Interventionsrate betrifft scheinen sirolimusbeschichtete Stents (Cypher) im Vergleich zu paclitaxelbeschichteten Stents (Taxus) signifikant besser abzuschneiden.

Bei klaren Belegen für die Wirksamkeit von medikamentenbeschichteten Stents stellt sich nun die Frage, bei welcher **Indikation** sie eingesetzt werden sollen. Betrachtet man die Zulassungsindikationen der einzelnen Produkte, dann ergibt sich ein sehr schmaler und zwischen den Stents unterschiedlicher Einsatzbereich. Die tatsächliche Anwendung von medikamentenbeschichteten Stents weicht daher im Alltag sehr stark von den Zulassungsempfehlungen ab. Alleine im Cypher-Register, einem internationalen Register, bei dem über 12.000 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich, dass über zwei Drittel der Patienten einen medikamentenbeschichteten Stent außerhalb der Zulassungsindikation, also „off label“ erhalten haben. Eine gewisse Rechtfertigung für dieses Vorgehen ergibt sich im Nachhinein aus dem sehr günstigen Langzeitverlauf mit niedrigen Ereignisraten (MACCE 12 %).

Ein wichtiges Kriterium für den Einsatz für medikamentenbeschichtete Stents sollte vor allem die Prognose nach der Intervention sein. So zeigen z. B. komplexe Stenosen (ACC/AHA Klassifikation B2/C) nach Verwendung von unbeschichteten Stents eine deutlich erhöhte Re-Stenoserate, verglichen mit einfachen Stenosen

(TypA/B1), bei denen die Re-Stenoserate sehr gering ist. Mit medikamentenbeschichteten Stents nivellieren sich die Re-Stenoseraten zwischen komplexen und einfachen Stenosen. Weiterhin zeigen sich erhöhte Re-Stenosenraten bei nicht beschichteten Stents vor allem bei kleinen Gefäßdiametern, langen Stenosen und bei Diabetikern. Gerade in diesen Fällen sollte daher medikamentenbeschichteten Stents der Vorzug gegeben werden.

Ein sehr wichtiges Thema ist natürlich die **Sicherheit** von medikamentenbeschichteten Stents. Richardt stellte hierzu beispielhafte Ergebnisse der bereits erwähnten Metaanalyse (1) vor. Bei über 18.000 Patienten waren im Vergleich von beschichteten mit unbeschichteten Stents keinerlei Unterschiede bezüglich der Gesamtmortalität, der kardialen Mortalität oder einer Infarkt- bzw. Re-Infarktrate zu erkennen. Auch ein gemeinsamer Endpunkt von Tod und Myokardinfarkt ergab keinen Unterschied. Insbesondere muss betont werden, dass auch die Inzidenz von Stentthrombosen bzw. von Spätthrombosen über einen Beobachtungszeitraum von über vier Jahren keinen statistischen Unterschied zwischen beschichteten und unbeschichteten Stents aufwies.

Somit ergibt sich bei gesichertem Wirksamkeitsnachweis und nachgewiesener Unbedenklichkeit, was auch bei Langzeitbeobachtung die Sicherheitsaspekte, bei medikamentenbeschichteten Stents betrifft, ein klares Votum für den Einsatz dieses Therapieprinzips für unsere Pati-

enten. Einige Indikationsbereiche müssen sicherlich durch weitere Studien abgesichert werden. Dies ist der Fall z. B. bei der Hauptstammintervention.

Bei **Mehrgesäßinterventionen**, dies konnte die ARTS-II-Studie (2) belegen, waren medikamentös beschichtete Stents (verglichen wurde dabei ein Kollektiv aus der ARTS-I-Studie) bezüglich der Mortalität bei einer Bypassoperation, ebenbürtig. Die medikamentenbeschichteten Stents waren vom Trend her sogar eher günstiger was die Ereignisraten betraf. Re-Interventionen mussten andererseits in der interventionellen Gruppe häufiger durchgeführt werden.

Eine weitere Fragestellung, die vor allem in der Diskussion ausführlicher behandelt wurde, ist der Einsatz von medikamentenbeschichteten **Stents beim akuten Myokardinfarkt**. Dass die Katheterintervention mit Stentimplantation beim akuten Infarkt sehr sinnvoll ist, konnte schon 1996 Neumann (3) nachweisen. Dieses Vorgehen wurde schließlich in einer Metaanalyse (4) bestätigt. Mehrere Studien, u. a. TYPHOON (5) belegten mittlerweile, dass beim ST-Hebungsinfarkt der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents, die Ereignisraten im weiteren Verlauf, verglichen mit nicht beschichteten Stents, weiter reduzieren kann.

Kontroverse Daten zur Gesamtmortalität bei medikamentenbeschichteten Stents lieferte allerdings das GRACE-Register, das beim ESC in Wien 2007 vorgestellt wurde. In der Diskussion,

bei der auch die Vorsitzenden sich sehr engagierten, wurde ein **Konsens** gefunden:

Das Wesentliche beim akuten Myokardinfarkt ist, dass eine rasche Gefäßwiedereröffnung stattfindet. Dies kann sowohl mit beschichteten als auch mit unbeschichteten Stents gewährleistet werden. Liegt die Läsion in einem großen Gefäß, ist sie kurz und ohne Bifurkation, kann hier selbstverständlich ein Bare-Metal-Stent implantiert werden. Bei komplexeren Läsionen oder kleinen Gefäßen mit Bifurkationen ist eher die Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents vorzuziehen.

In der Diskussion wurde auch die Dauer der Clopidogrelbehandlung nach Implantation von medikamentenbeschichteten Stents angesprochen. Auch hier konnte ein breiter Konsens zwischen den Vorstellungen von Herrn Richardt und unserem Zentrum festgestellt werden. Bei Einsatz von nicht beschichteten Stents wird Clopidogrel über 4 Wochen empfohlen; bei der Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents ist nach Datenlage aus randomisierten Studien eine Clopidogrelbehandlung über 6 Monate zu empfehlen.

Ist eine längere Clopidogrelbehandlung unerwünscht, wäre die Verwendung von unbeschichteten Stents mit dem Risiko einer Restenose gegen das Risiko einer erneuten Intervention abzuwägen. Ist neben der dualen Plättchentherapie auch vorhersehbar, dass der Patient eine orale Anti-

koagulation mit Marcumar braucht (z. B. bei Vorhofflimmern oder bei künstlichen Herzklappen) wäre ein unbeschichteter Stent zu wählen. Bei komplexen Läsionen, die nur mit medikamentenbeschichteten Stents sinnvoll und sicher interveniert werden können, könnte aber auch eine Triple-Therapie mit Marcumar, Aspirin und Clopidogrel im Einzelfall durchaus vertreten werden.

Muss nach Implantation von medikamentenbeschichteten Stents ein chirurgischer Eingriff durchgeführt werden, empfahl Richardt, eine interdisziplinäre Diskussion mit Risikoabwägung zu führen. Viele Chirurgen sind mittlerweile bereit, auch unter einer dualen Plättchentherapie unterschiedliche Operationen durchzuführen. Für den Fall, dass ein chirurgischer Eingriff eine duale Plättchentherapie nicht zulässt, könnte nach einem Zeitraum von vier bis sechs Wochen (dies sollte als Mindestabstand zur Stentimplantation angestrebt werden) Clopidogrel fünf Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden und statt dessen mit niedermolekularem Heparin (was als empirischer, nicht gesicherter Kompromiss angesehen wird) behandelt werden.

M. Gick

Literatur

- (1) Stettler C et al. (2007) *Lancet* 370:937
- (2) Tsuchida K et al. (2007) (ARTS II). *Eur Heart J* 28:433
- (3) Neumann F-J et al. (1996) *Heart* 75:121
- (4) Zhu MM et al. (2001) *Am J Cardiol* 90:1043
- (5) Spaulding C et al. (2006) *N Engl J Med* 355:1093

18 **Neue interventionelle Therapiestrategien bei femoropoplitealen Läsionen**

Zusammenfassung des Vortrags von Priv. Doz. Dr. med. Thomas Zeller

Entsprechend den Empfehlungen des aktualisierten TASC-Protokolls (Transatlantic Intersociety Consensus Conference, 2007) besteht die Indikation zur endovaskulären interventionellen Therapie bei Patienten mit Claudicatio intermittens nach erfolglosem Gehtraining und Risikofaktoren-Modifikation. Bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie ist eine revaskularisierende Maßnahme obligat.

Bei Patienten mit Gehstreckenlimitierender Claudicatio-Symptomatik sollte die Gehstreckenreduktion eine relevante Alltagslimitation bedeuten, d. h. der Patient sollte in seinen beruflichen und alltäglichen privaten Tätigkeiten signifikant eingeschränkt sein. Es sollten keine weiteren gehstreckenlimitierenden Begleiterkrankungen vorliegen, wie z. B. Arthrosen, Angina pectoris oder eine respiratorische Insuffizienz. Der Patient sollte eine realistische Lebenserwartung aufweisen.

Bis vor wenigen Jahren war die endovaskuläre Behandlung von femoropoplitealen Stenosen und Verschlüssen durch eine im Vergleich zu anderen Gefäßsegmenten hohe Restenoserate limitiert. Während die 1-Jahres-Restenoseraten für nicht medikamentenfreisetzungsfähige Stents in den Koronararterien bei etwa 22 %, für Karotiden bei 3 %, für Becken-

arterien bei 10-15 % und für Nierenarterien bei 10 % liegen, betrug die 1-Jahres-Restenoserate für reine Ballonangioplastie und Implantation ballonexpandierbarer Edelstahl-Stents in der Literatur bis zu 50 %. Dies hat lange Zeit dazu beigetragen, dass trotz einer sehr hohen primären Erfolgsrate (Stenosen 100 %, Verschlüsse über 90 %) die Behandlung von femoropoplitealen Läsionen mittels endovaskulärer Technik sehr kontrovers diskutiert wurde. Als Goldstandard galt bis vor kurzem die Bypasschirurgie mit 1-Jahres-Offenheitsraten für popliteale Anastomosen ober- und unterhalb des Knies in Abhängigkeit vom Bypassmaterial (Vene oder Prothese) von über 80 %.

Neue Entwicklungen, die selbst bei chronischen Gefäßverschlüssen eine intravasale Verschlusspassage ermöglichen sollen (Crosser™, Frontrunner™) oder bei subintimaler Verschlusspassage den Wiedereintritt des Drahtes distal des Verschlusses garantieren sollen (Outback™, Pioneer™, (Abb. 1)) haben dazu geführt, dass selbst Jahrzehnte alte chronische femoropopliteale Gefäßverschlüsse unabhängig von deren Länge erfolgreich endovaskulär behandelt werden können. Bezüglich der Langzeiteffizienz hat die Einführung selbstexpandierender Nitinol-

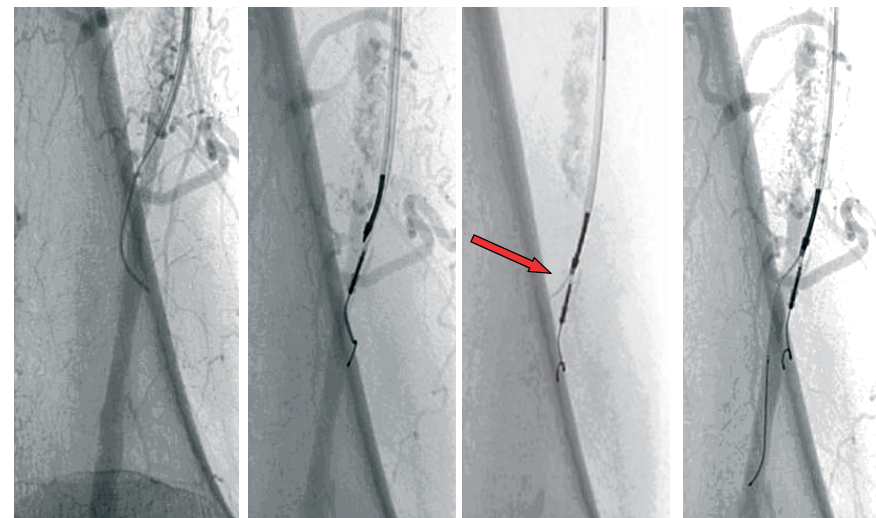


Abb. 1: subintimale Drahtlage; b-d) erfolgreiche Führungsdrahtplatzierung über einen Reentry-Katheter

stents durch verschiedene Hersteller zu einer signifikanten Verbesserung der Offenheitsraten im Vergleich zur Literatur der 90-er Jahre des vorigen Jahrhunderts geführt. In der europäischen multizentrischen FAST-Studie (Femoral Artery Stent Trial), in der 244 Patienten mit Femoralarterienläsionen einer Länge von 1 - 10 cm (im Mittel 4,5 cm) eingeschlossen wurden, betrug die 1-Jahres-Restenoserate in der Stentgruppe 31,7 % und in der Ballongruppe 38,6 %. Aufgrund der nicht ausreichenden Gruppengröße war dieser Unterschied zwischen der Ballonangioplastie- und der Stentgruppe nicht statistisch signifikant (1).

In einer fast zeitgleich durchgeführten weiteren randomisierten Studie, der Wiener ABSOLUTE Studie wurden 104 Patienten mit einer femoropoplitealen Läsion bis zu 20 cm

Länge (mittlere Läsionslänge 10 cm) ebenfalls entweder für eine Ballonangioplastie oder eine primäre Stentimplantation randomisiert. In dieser Studie fand sich nach einem Jahr ein signifikanter Unterschied der Restenoserate zugunsten der Stentgruppe (37 % vs. 63 %, $P=0,01$; [2]) (Abb. 2). Dieser Vorteil bezüglich der Restenoserate ließ sich auch durch klinische Parameter wie eine signifikant verbesserte Gehstrecke der Patienten, die mit Stents behandelt wurden, im Vergleich zur Ballonangioplastie bestätigen. Auch der Knöchel-Arm-Index war in der Stentgruppe höher nach einem Jahr als in der Ballonangioplastie-Gruppe.

Fasst man diese beiden Studien zusammen, so ergibt sich für die Stentgruppe eine Restenoserate von etwa 35 % für kurze und mittellange femoropopliteale Stenosen und

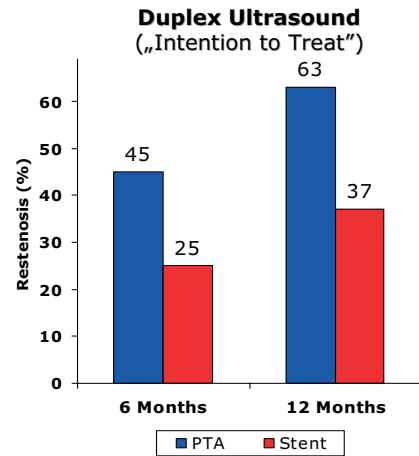


Abb. 2: Restenoseraten nach 6 und 12 Monaten Ballon-PTA vs. primäre Stent-Implantation bei Femoralarterienläsionen mit einer mittleren Länge von 10 cm (nach 2).

Verschlüsse. Für die Ballongruppe bedeuten beide Studien, dass die Restenoseraten mit zunehmender Läsionslänge drastisch zunehmen.

Es scheint jedoch so zu sein, dass sich die Eigenschaften verschiedener Ni-

tinolstents bezüglich ihrer Langzeit-Effektivität unterscheiden. Das aktuell am besten durch kontrollierte Studien evaluierte Stentsystem, der SMART Control Stent, zeigte in einer randomisierten Studie, in der dieser Stent als unbeschichteter Stent mit einem SIROLIMUS-beschichteten System verglichen wurde, 2-Jahres-Restenoseraten von lediglich 25 % in beiden Gruppen. Die Sirolimus-Beschichtung hatte keinen Langzeit-Effekt, da die Konzentration des Medikaments auf der Stentoberfläche zu gering und die Freisetzungskinetik zu schnell war. Aktuelle Studien mit unterschiedlichen Beschichtungen (ZILVER = Paclitaxel, STRIDES = Everolimus) werden in Zukunft zeigen, ob medikamentenbeschichtete Stents ähnlich wie in der Koronarintervention auch in der Behandlung femoropoplitealer Läsionen eine Rolle spielen werden.

Es stellt sich die Frage, inwieweit die Notwendigkeit besteht, Stents bei

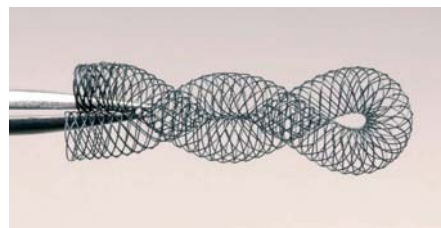
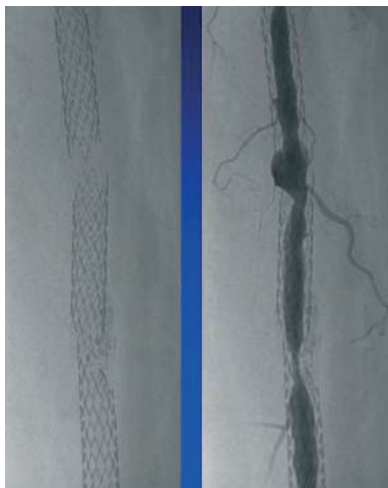


Abb. 3: a) Stentfraktur mit Restenose und Gefäßektasie; b) moderner, bruchresistenter Nitinolstent.

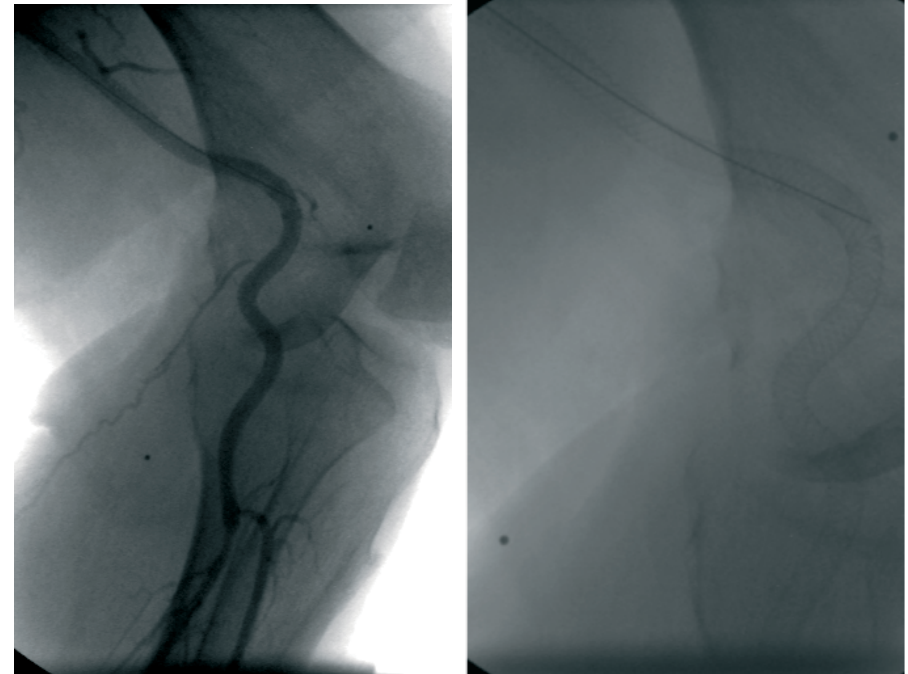


Abb. 4: Moderner, hochflexibler Nitinolstent (Supera) in poplitealer Position

der Behandlung femoropoplitealer Stenosen und Verschlüsse einzusetzen. Dies auch vor dem Hintergrund, dass die meisten Stentsysteme durch die mechanische Belastung der Femoropoplitealarterien im zeitlichen Verlauf zu Stentbrüchen, zum Teil mit kompletter Stentseparation neigen. Komplette Stent-Destruktionen sind Induktoren einer Restenose oder Reokklusion des Gefäßes, können jedoch auch Pseudoaneurysmata verursachen (Abb. 3). Moderne, hochflexible Stentsysteme sollen auch unter extremen Belastungen nicht mehr brechen und eignen sich daher vor allem für gelenkübergrei-

fende Gefäßsegmente wie die Arteria poplitea (Abb. 3a und 4).

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse versucht man neuerdings, Plaque und Thrombus abtragende Kathetersysteme als Behandlungsalternative zu etablieren. Die erste Technologie, die Plaque abtragend war und im Markt etabliert ist, ist die Excimer Laser Technologie. Hierbei handelt es sich um einen Kontaktlaser, an der Spitze eines geraden Laserkatheters mit einem maximalen Durchmesser von 2,5 mm wird Plaque- und Thrombusmaterial durch die Laserenergie in feine Gasbläschen verdampft, welche durch das nachströmende Blut

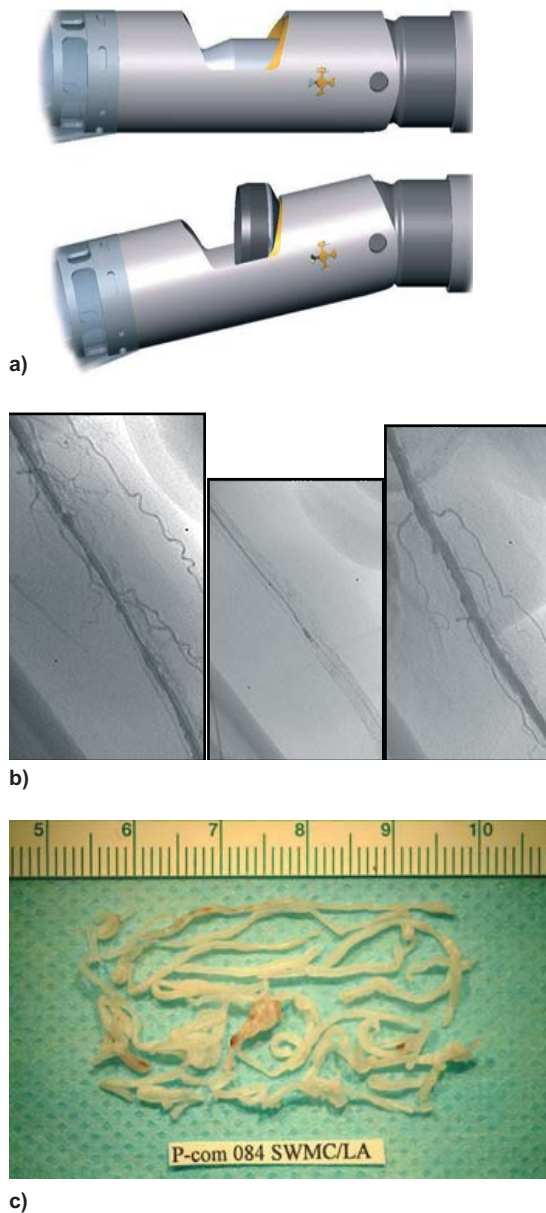


Abb. 5a-5c:

a) Silverhawk Atherektomiekatheeter;
 b) Instent Restenose vor und nach Atherektomie;
 c) atherektomiertes Plaquematerial

wiederm in den flüssigen Zustand überführt werden. Allerdings konnte die Laserangioplastie bisher keinen signifikanten Behandlungsvorteil im Vergleich zur reinen Ballonangioplastie nachweisen, eine randomisierte Studie zur Behandlung von Femoralarterien-Verschlüssen mit einer Länge von mehr als 10 cm (PELA) ergab weder bezüglich des akuten Behandlungserfolges noch der Restenoserate einen signifikanten Vorteil der Laseranwendung. Einziger Unterschied war, dass in der Lasergruppe signifikant weniger Stents implantiert werden mussten.

Seit Anfang dieses Jahrzehnts hat die so genannte direktionale Atherektomie mit einem exzentrischen Atherektomiekatheeter (SilverHawk, FoxHollow Technologies) international weite Verbreitung gefunden. In einer eigenen Studie konnten wir für Primärläsionen eine 1-Jahres-Offenheitsrate von 83 % nach Atherektomie nachweisen, unabhängig ob Instent oder im Nativgefäß betrug die Offenheitsrate allerdings nur etwas mehr als 50 % ([3] Abb. 5). Diese Ergebnisse sind äquivalent

zu den besten bisher publizierten Stent-Studien. Eine alternative Atherektomietechnologie, die Rotations-Aspirations-Atherektomie, die sich momentan in der klinischen Erprobung befindet (4) erlaubt potenziell die Behandlung von Gefäßokklusionen mit solidem Atheromanteilen und weichen thrombotischen Material. Die Ergebnisse eines internationalen multizentrischen Registers werden für Ende 2007 erwartet.

Ein möglicherweise die endovaskuläre Therapie revolutionierendes neues Therapiekonzept ist die lokale Kurzzeitapplikation antiproliferativer Substanzen mittels eines Ballonkatheters. Am Herz-Zentrum Bad Krozingen sowie an der Universitätsklinik Tübingen und der Charité Berlin wurde eine randomisierte Studie durchgeführt, bei der der Effekt einer Paclitaxel-Beschichtung auf einem Ballonkatheter randomisiert mit einem konventionellen Ballonkatheter verglichen wurde. Es fand sich eine hochsignifikante Restenose-Reduktion von 46 % auf 18 % nach 6 Monaten zugunsten der beschichteten Ballongruppe.

Dieser Unterschied persistiert auch nach einem und zwei Jahren. Möglicherweise kann man durch die kombinierte Anwendung von Atherektomie-Kathetersystemen und lokaler Abgabe antiproliferativer Substanzen in Zukunft ganz auf die Implantation von Fremdkörpern wie Stents verzichten. Hierzu sind jedoch noch weiterführende Studien notwendig,

die sich in der Planung oder Durchführung befinden.

Zusammenfassend erlauben moderne Kathetertechniken inzwischen die Behandlung selbst komplexer femoropoplitealer okklusiver Prozesse einschließlich chronischer langstreckiger Verschlüsse mit einer hohen primären Behandlungserfolgsrate von deutlich über 90 %. Restenoseraten lassen sich durch Einsatz von selbstexpandierbaren Nitinolstents, Atherektomieverfahren und lokaler Kurzzeitabgabe antiproliferativer Substanzen in einen Bereich senken, der den Rezidivstenoseraten iliacalear und koronarer Interventionen (mit unbeschichteten Stentsystemen) entspricht. Daher ist davon auszugehen, dass der Stellenwert chirurgischer Revaskularisationsverfahren im femoropoplitealen Gefäßsegment weiter abnehmen wird und sich andererseits das Indikationsspektrum der endovaskulären Therapie in Zukunft erweitert. Diese deutlich verbesserten endovaskulären Behandlungsoptionen entbinden den behandelnden Arzt jedoch nicht von einer adäquaten Indikationsstellung zum Kathetereingriff.

Literatur

- (1) Krankenberg H et al (2007) *Circulation* 116:285
- (2) Schillinger M et al (2006) *N Engl J Med* 354:1879
- (3) Zeller T et al (2006) *J Am Coll Cardiol* 48:1573
- (4) Zeller T et al (2007) *Journal of Endovascular Therapy* 14:357.

Von der Jahrestagung der European Society of Cardiology

Wien, 1.-5. September 2007

Mit mehr als 3.500 eingereichten Abstracts und 25.000 Besuchern wurde in diesem Jahr ein neuer Rekord aufgestellt. Auch für viele außereuropäische Teilnehmer, vor allem aus den asiatischen Ländern, scheint der ESC-Kongress inzwischen zu einem Pflichttermin geworden zu sein. Über eine kleine und subjektive Auswahl der vorgestellten wissenschaftlichen Präsentationen soll im Folgenden berichtet werden.

Im Rahmen des „Clinical Trial Update“ wurden die 4-Jahres Follow-up-Daten des schwedischen **SCAAR-Registers** von Stefan James vorgestellt. Hierbei handelt es sich um das nationale schwedische Koronarangiographie- und Angioplastie-Register aus den Jahren 1989-2007 mit allen in Schweden durchgeführten Prozeduren. Die Registratur enthält Daten von mehr als 35.000 Patienten aus den Jahren 2003 bis 2006, bei denen 37.000 Bare-Metal-Stents (BMS) und 24.000 Drug-eluting Stents (DES) implantiert wurden. In diesem Zeitraum kam es zu über 4000 Myokardinfarkten und knapp 3000 Todesfällen. Die Ergebnisse der Analysen sind laut James sehr positiv für die 8 Millionen Patienten weltweit, die einen Drug-eluting Stent erhalten haben. Im Gegensatz zu den im März diesen Jahres

im New England Journal of Medicine veröffentlichten 3-Jahres-Follow-Up waren nun die Mortalitätsraten der Patienten mit DES nicht höher. Auch die Ergebnisse bezüglich des kombinierten Endpunktes von Tod und Myokardinfarkt sowie von Myokardinfarkt alleine unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht.

In einer Landmark-Analyse mit einem Cut-off nach 6 Monaten hatten die Patienten, die einen DES erhalten hatten, tendenziell ein reduziertes Risiko zu versterben. Im Hinblick auf Myokardinfarkt und den kombinierten Endpunkt von Tod und Myokardinfarkt war dieser Vorteil zugunsten der DES sogar signifikant. Nach Ablauf der ersten 6 Monate kehrten sich diese Verhältnisse allerdings um. Über den gesamten Beobachtungszeitraum fand sich aber kein Unterschied zwischen den beiden Stent-Gruppen bezüglich des primären Endpunktes von Tod und Myokardinfarkt oder für Myokardinfarkt alleine bzw. Mortalität alleine. Dies galt in gleicher Weise für Patienten, die nur einen einzigen Stent erhalten hatten (Abb. 1)

Es scheint aber so zu sein, dass die Rate von Stentthrombosen bei den DES auch nach einem Jahr noch um etwa 0,5 % pro Jahr linear ansteigt, während dies bei den BMS nicht der

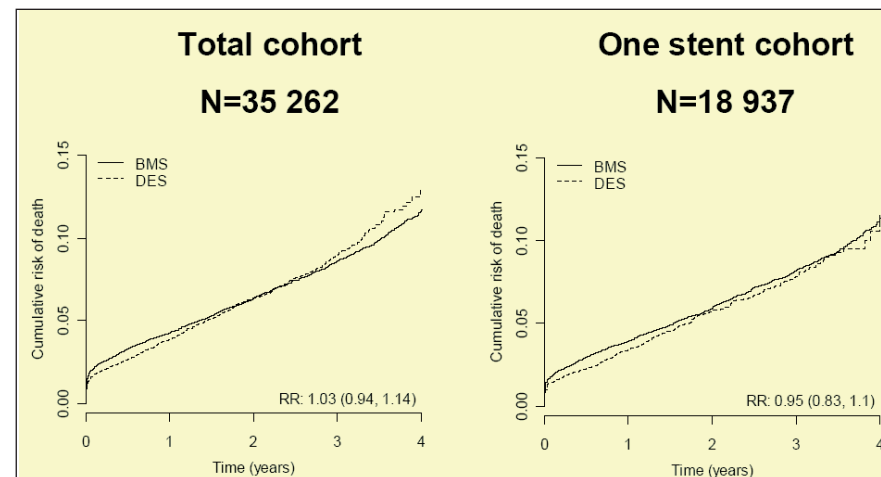


Abb. 1: Häufigkeit von Tod und Myokardinfarkt nach Implantation mehrerer oder eines Drug-eluting- bzw. Metall-Stents im Verlauf von 4 Jahren in SCAAR (James, ESC 2007).

Fall ist. Wie erwartet, wurde das relative Risiko für eine Restenose durch Implantation von DES um 50 % reduziert, entsprechend einer absoluten Reduktion von 3,5 %. Diese Risikoreduktion fiel allerdings geringer aus als in den vorangegangenen randomisierten Studien.

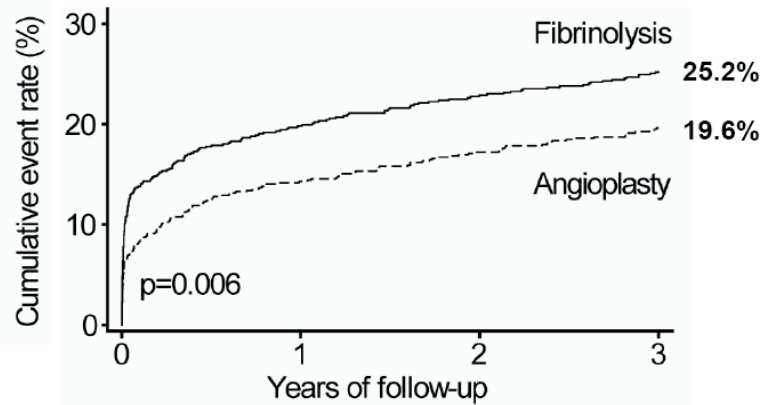
Insgesamt zeigen die Daten, dass DES genau so sicher sind wie BMS und zusätzlich den Vorteil haben, Restenosen zu verhindern.

Ebenfalls in der Reihe „Clinical Trial Update“ wurden die 3-Jahres-Follow-up-Daten der sehr wichtigen **DANAMI-2-Studie** von Nielsen aus Dänemark vorgestellt. In dieser randomisierten, prospektiven dänischen Multicenter-Studie war bei über 1500 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt untersucht worden, ob der Transport der Patienten in ein Herz-Zentrum zu primären Angio-

plastie Vorteile bietet gegenüber der Fibrinolyse mit Alteplase vor Ort. Der Transportweg betrug im Mittel 35 Meilen (56 km), die Transportzeit lag bei 96 % der Patienten unter 2 Stunden. Alle Patienten erhielten Aspirin, Betablocker und Heparin. Erstaunlich war, dass kein einziger Patient aus dem Langzeit-Follow-Up herausfiel, was auch die exzellente Qualität der Studie unterstreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Auch nach 3 Jahren blieb der initiale Vorteil der primären Angioplastie hoch signifikant bestehen (19,6 % versus 25,2 %, $p = 0,006$; Abb. 2). Die Autoren schließen daraus, dass die primäre Katheterintervention die bevorzugte Behandlung des akuten ST-Hebungs-Infarktes sein sollte, wenn der Transport in das interventionelle

COMPOSITE ENDPOINT*
Total population (n=1,572)



*Death, clinical reinfarction, and disabling stroke

Abb. 2: Kombiniertes Endpunkt von Tod, Reinfarkt und Schlaganfall 3 Jahre nach Lyse versus Angioplastie beim akuten Herzinfarkt in DANAMI-2 (Nielsen, ESC 2007)

Zentrum innerhalb von 2 Stunden durchgeführt werden kann. Diese Ergebnisse bestätigen uns in unserer

am Herz-Zentrum seit vielen Jahren verfolgten Strategie.

J. Rothe

Paroxysmales Vorhofflimmern: Ablation versus Medikation - Die geplante RAAFT-Studie -

(RAAFT = First Line Radiofrequency Ablation versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation Treatment)

Vorhofflimmern ist im Alltag des Niedergelassen die häufigste Herzrhythmusstörung. Angesichts der gestiegenen Lebenserwartung und der damit einhergehenden Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen wird die Prävalenz des Vorhofflimmers weiter zunehmen (1). Derzeit leiden in der Europäischen Union ca. 4,5 Millionen Menschen an Vorhofflimmern (2).

Die aktuellen Antiarrhythmika, die zur Rhythmuskontrolle zur Verfügung stehen, zeigen allerdings nicht die erwarteten Erfolge und haben außerdem viele Nebenwirkungen, die häufig zur Änderung oder zum Absetzen der medikamentösen Therapie führen.

Ideal wäre eine Therapie, die einen stabilen Sinusrhythmus gewährleistet und unerwünschte Nebenwirkungen weitgehend ausschließt.

Vor etwa 10 Jahren wurde erstmals erkannt, dass Vorhofflimmern sehr häufig durch Trigger in den Lungenvenen ausgelöst wird (3). Durch diese bahnbrechende Entdeckung ergab sich plötzlich die Möglichkeit, zur Behandlung dieser Rhythmusstörung katheterinterventionelle Methoden einzusetzen.

Im Verlauf dieser 10 Jahre hat sich die Methode der Ablation des Vorhofflimmerns allmählich weiterentwickelt von einer gezielten, lokalen Fokusablation zu einer Isolation der vier Lungenvenen. Zu dieser Entwicklung hat auch die Verbesserung des Materials wesentlich beigetragen: heute steht neben langen präformierten Schleusen und besser steuerbaren Kathetern vor allem das 3-dimensionale „Mapping“ System zur Verfügung.

Lagen die ersten diskreten Erfolgsraten noch bei 60-65 % nach einem Jahr (4), berichten heutzutage die verschiedenen Arbeitsgruppen von 85-90 % Erfolg nach einem einzigem Eingriff und ohne den weiteren Einsatz von Antiarrhythmika (5). Trotz dieser hervorragenden Ergebnisse, ist entsprechend den Leitlinien die Ablationsbehandlung noch nicht die Methode der ersten Wahl und kommt erst in Betracht, wenn der Einsatz von Antiarrhythmika erfolglos geblieben ist (1).

Aber ist dies tatsächlich immer noch die beste Strategie? Diese Frage soll jetzt die multizentrische, prospektive, randomisierte RAAFT-Studie beantworten. Im Rahmen dieser Studie wird bei 400 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Ablation als Therapie der ersten Wahl verglichen mit einer Therapie mit den heute verfügbaren Antiarrhythmika.

Die Initiatoren gehen entsprechend den Ergebnissen aus einer Pilot-Studie von einer Überlegenheit der interventionellen Therapie aus. Ende 2007 soll die Studie nun weltweit durchgeführt werden. Das Herz-Zentrum Bad Krozingen wurde zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen. Eingeschlossen werden Patienten, die während der letzten 6 Monate mindestens vier symptomatische, paroxysmale Episoden von Vorhofflimmern von über 30 Sekunden Dauer hatten und bisher keiner medikamentösen Therapie zugeführt wurden.

Ausschlusskriterien sind:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
- Linker Vorhofdiameter > 55 mm
- Bedeutsame linksventrikuläre Hypertrophie (>15 mm)
- Bedeutsame Vitien, koronare Herzerkrankung oder Zustand nach Revaskularization
- Nicht behandelte Hypo- oder Hyperthyreose
- Kontraindikation für die Behandlung mit Sotalol, Dofetilide oder Ic-Antiarrhythmika
- Kontraindikation für linksatriale Ablation oder Zustand nach Ablation
- Kontraindikation für eine Antikoagulation
- Schrittmacher oder AICD

Mit dieser Studie könnte sich die Ablation künftig als Methode der ersten Wahl für die Behandlung von paroxysmale Vorhofflimmern etablieren.

Literatur

- (1) Fuster V et al (2006) ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 114:257
- (2) Feinberg WM et al for the Stroke Prevention Investigators(1997) *Stroke* 28:1101
- (3) Haissaguerre M et al (1998) *N Engl J Med* 339:659
- (4) Oral H et al (2002) *J Am Coll Cardiol* 40:100
- (5) Wilber DJ et al (2007) *Heart Rhythm* 4:S14