

Bad Krozingen im Juni 2009

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

mit den wachsenden Möglichkeiten der Gerinnungshemmung rückt die Gefahr von Blutungskomplikationen zunehmend ins Blickfeld. In der Tat muss die zunehmend effektivere Prävention thrombotischer Komplikationen gegen ein erhöhtes Blutungsrisiko abgewogen werden. Lange Zeit wurden Blutungskomplikationen als zwar lästige, aber doch in der Regel langfristig folgenlose Komplikationen aufgefasst. Neuere Studien zeigen jedoch, dass das Gegenteil zutrifft, wie in dem Beitrag von Dr. Gick und Dr. Besthorn in dieser Ausgabe von Herz-Zentrum Aktuell dargelegt. Blutungskomplikationen können langfristig schwerwiegende Folgen haben. So konnten wir zusammen mit der ISAR-Gruppe zeigen, dass innerhalb der ersten 30 Tage nach Katheterintervention auftretende schwere und mittlere Blutungen mit einer erhöhten Sterblichkeit im 1-Jahresverlauf einhergehen. Diese Assoziation, die in mehreren unabhängigen Studien mit statistisch soliden Verfahren nachgewiesen werden konnte, wird zurzeit noch nicht vollständig verstanden. So erscheint es wenig intuitiv, wie mittlere Blutungen noch nahezu ein Jahr später die Sterblichkeit erhöhen können. Sicher ist die Assoziation zwischen Blutungskomplikationen und Überleben nach Katheterintervention zumindest zum Teil darauf zurückzuführen, dass Blutungskomplikationen Ausdruck von Patientencharakteristika sind, die per se mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist. Solche Charakteristika könnten der statistischen Adjustierung entgangen sein. Daneben dürfte aber auch ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Blutungskomplikationen und Überleben bestehen. Als potenzielle Mechanismen werden vor allem eine nachfolgende Zurückhaltung in der antithrombotischen Therapie und direkte negative Auswirkungen von Transfusionen diskutiert. Vor dem Hintergrund dieser neuen Daten ist ein Paradigmenwechsel eingetreten: Die Vermeidung von Blutungskomplikationen ist inzwischen als zentrales therapeutisches Ziel allgemein akzeptiert. Das sollte uns jedoch nicht davon abhalten, das eigentliche Ziel von Koronarinterventionen, nämlich die Prävention ischämischer Komplikationen, im Auge zu behalten.

Schöne Sommertage wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

11. Bad Krozinger Tennismeisterschaften der Heilberufe

20.7.2009 bis 26.7.2009 auf der Anlage
des TC Blau-Gold Bad Krozingen am Kurpark

Schirmherrschaft: Dr. E. Meroth, Bürgermeister Bad Krozingen

Teilnahmeberechtigt: Angestellte oder freiberuflich Tätige und deren Angehörige in medizinischen bzw. heilberuflichen Einrichtungen und Unternehmen, sowie alle Mitglieder des TC Blau-Gold Bad Krozingen und des TC Eschbach.

Konkurrenzen: Alle Alterskategorien Damen- und Herren-Einzel (Aktive/30/40/50/60), Damen- und Herren-Doppel, Mixed. Mindestteilnehmerzahl pro Konkurrenz sind 6 Spieler, bei weniger Meldungen werden Alterskonkurrenzen zusammengelegt. Neben Konkurrenzen für aktive Turnierspieler werden Konkurrenzen für Hobby-Spieler ausgerichtet.

Reglement: Spielbeginn jeweils ab 17.00 (individuelle Absprachen auch früher möglich). 1. Runde Montag & Dienstag, 2. Runde Mittwoch bis Freitag. Halbfinals am Samstag, Endspiele am Sonntag, jeweils ab 10.00. In den Gruppenspielen wird ein langer Satz bis 9 gespielt, ab Halbfinale 2 Gewinnsätze mit Tie-break bis 10 im Falle eines dritten Satzes.

Startgeld: 10 € pro Konkurrenz.

Preise: Sachpreise gestiftet u.a. vom Herz-Zentrum Bad Krozingen.

Rahmenprogramm: Jeden Abend Bewirtung. Sonntag 26.7.2009 Buffet nach der Siegerehrung (ca. 19:00).

Meldung und Auslosung: Freitag, 17.7.2009 (Paarungen können ab 20.00 telefonisch im Clubhaus 07633/2349 erfragt werden). Meldungen mit Angabe der Konkurrenz(en) incl. Altersangabe und Spielstärke mit Telefonnummer, Fax und ggf. e-mail Adresse an die Turnierleitung Dr. Thomas Zeller, 07633/402-2435, Fax: 07633/402-2439, e-mail: thomas.zeller@herzzentrum.de. Sollten Sie keinen Doppelpartner haben aber trotzdem Doppel oder Mixed spielen wollen, können Sie dies auf der Anmeldung vermerken.

Bälle: Sind in der Meldegebühr eingeschlossen.

Turnierarzt: Der Turnierleitung bekannt.

Frühbesprechung

4 *Risiken der Aggregationshemmer- und der Magenschutz-Therapie nach Stent-Implantation*

8 *Neugewichtung der Therapieziele bei der Koronarintervention mit Berücksichtigung prognose-relevanter Blutungskomplikationen*

11 *Rosuvastatin neu in Deutschland: „Me too“ oder mehr?*

16 *Ranolazin (Ranexa®) - Therapie der Angina pectoris mit neuem Wirkmechanismus*

20 *Katheteruntersuchungen über die Arteria radialis - Update -*

Der besondere Fall

23 *Synkope ... bei Asystolie hilft derSchrittmacher nicht immer*

Risiken der Aggregationshemmer- und der Magenschutz-Therapie nach Stent-Implantation

Die nach Stent-Implantation notwendige Aggregationshemmertherapie, meistens über mehrere Monate eine Kombination von Azetylsalizylsäure 100 mg und Clopidogrel 75 mg pro Tag, geht mit einer etwa 4 - 5-fachen Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ereignisse - vorwiegend in Form von Blutungen einher (1). Im Oktober 2008 wurde deshalb in einem Konsensus-Papier der American Heart Association und der Amerikanischen Gastroenterologischen Gesellschaft darauf hingewiesen, dass bei allen Patienten, die eine doppelte Aggregationshemmung erhalten, eine prophylaktische Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) notwendig ist, um dieses Risiko für gastrointestinale Ereignisse zu vermindern (1).

Bereits zu Beginn des Jahres 2008 war allerdings eine Studie erschienen, die gezeigt hat, dass die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol und Clopidogrel bereits nach 7 Tagen zu einer Verminderung der antiaggregatorischen Wirkung um 10 % geführt hatte, im Vergleich zu Patienten, die Clopidogrel ohne gleichzeitigen PPI eingenommen hatten (2; Abb. 1). Omeprazol inhibiert das Enzym CYP2C19 in der Leber, das für die Produktion des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wichtig ist. Von Clopidogrel werden 85 % zu inakti-

ven Metaboliten durch unspezifische Esterasen abgebaut.

Im März dieses Jahres wurde im Journal der American Medical Association eine Beobachtungsstudie über die gleichzeitige Verwendung von Clopidogrel und PPIs nach akutem Koronarsyndrom publiziert (3). Es handelt sich hier um eine Beobachtungsstudie aus dem Veterans-Administration-System, in welchem alle eingelösten Rezepte analysiert werden können, so dass auch die Compliance beurteilt werden kann und ob Therapielücken entstehen.

Ziel der Veterans-Administration-Beobachtungsstudie war es, den Verlauf von Patienten nach akutem Infarkt oder instabiler Angina pectoris zu beobachten und dabei den Verlauf von Patienten, die PPIs eingenommen hatten, mit denen zu vergleichen, die ohne PPIs ausgekommen sind. Die Patientengruppen ohne und mit PPIs unterschieden sich nur in wenigen Parametern. So hatten Patienten in der Gruppe mit PPI etwas häufiger schon früher Clopidogrel eingenommen (26 vs. 18 %) und hatten etwas häufiger eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (26 vs. 17 %). Die übrigen Parameter einschließlich der Begleitmedikation waren nicht unterschiedlich. Im Verlauf der Nachbeobachtungsdauer von insgesamt drei Jahren zeigte sich, dass Patienten mit

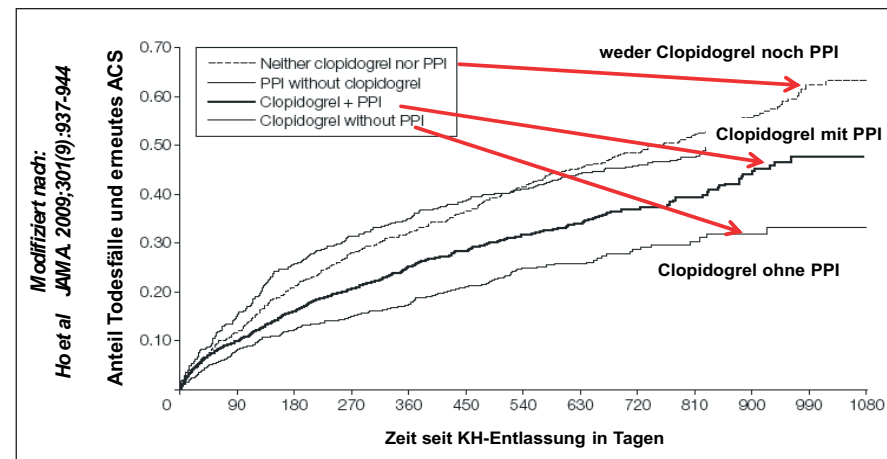


Abbildung 1: Risiko für Gesamt-Letalität und erneute ACS (2)

Clopidogrel ohne PPI weniger häufiger einen Endpunkt erreichten als Patienten mit PPI.

Primärer Endpunkt war: Gesamtmortalität und erneute Krankenhausaufnahme wegen akuten Koronarsyndroms (ACS). Der wichtigste einzelne Protonenpumpeninhibitor, der eingenommen wurde, war Omeprazol. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass PPIs die günstigen Auswirkungen der Clopidogrel-Therapie abschwächen können und dass, anders als in den Empfehlungen der American Heart Association PPIs nur bei Patienten mit einer klaren Indikation für diese Medikation eingesetzt werden sollten und nicht als eine Routineprophylaxe bei doppelter Thrombozyten-Therapie.

Im Journal der Canadian Medical Association wurde eine bevölkerungsweite Studie aus dem Staat Ontario publiziert (4), in der zwischen 2002 und Dezember 2007 Patienten

analysiert wurden, die innerhalb von 90 Tagen nach einem akuten Herzinfarkt mit einem erneuten Infarkt aufgenommen wurden. Diese Patienten wurden im Rahmen einer „Nested Case Control Study“ mit einer 3-fach höheren Anzahl an Patienten verglichen, die bezüglich Alter, Geschlecht und der ursprünglichen Infarktparameter vergleichbar waren. Die Patienten, die einen erneuten Herzinfarkt erlitten hatten, unterschieden sich darin, dass sie etwas mehr Niereninsuffizienz, etwas mehr Herzinsuffizienz, etwas mehr Diabetes hatten und etwas mehr Diuretika einnahmen. Umgekehrt wurden sie etwas weniger häufig mit Statinen und ACE-Hemmern behandelt. Bei der Nachbeobachtung dieser Patienten werden unterschiedliche PPIs verglichen und mit dem Auftreten von ungünstigen Ereignissen korreliert. Hier wurde Pantoprazol, das nicht auf das Enzym CYP2C19 einwirkt, den Medika-

menten Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol gegenübergestellt, die alle drei das entsprechende Enzym hemmen. Es zeigte sich, dass Pantoprazol keine Auswirkungen auf die kardialen Ereignisse hatte, während Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol zusammen eine signifikant höhere Ereignisrate nach sich zogen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Pantoprazol als Protonenpumpeninhibitor verwendet werden sollte, wenn z. B. nach einer Stent-Implantation Clopidogrel und Azetylsalicylsäure gegeben werden müssen, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.

Anfang Mai dieses Jahres wurde auf dem Kongress der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions von Stanek und Kollegen eine retrospektive Kohorten-Studie von 16.700 Patienten unter Behandlung mit Clopidogrel nach Stenting vorgestellt. Die Daten wurden aus der Datenbank des Medco Health Solutions Systems gewonnen.

Während 9862 Patienten Clopidogrel ohne zusätzliche Verordnung eines PPI innerhalb von 12 Monaten nach einer Koronarintervention rezeptiert bekamen, erhielten 6828 entweder Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol oder Rabeprazol zusätzlich zu Clopidogrel.

Die Verordnung von Clopidogrel mit bzw. ohne PPI wurde dann mit erneuten Krankenhausaufnahmen wegen Schlaganfall/TIA, akutem Koronarsyndrom, erneuter Koronarrevaskularisierung oder kardiovaskulärem Tod korreliert. Dabei zeigt sich, dass

das Risiko für diesen kombinierten Endpunkt (MACE) mit 25,1 % bei Patienten mit PPI-Komedikation verglichen mit Patienten ohne PPI (17,9 %; Hazard Ratio 1,51 [95 % CI 1,39 - 1,64]; $p < 0,0001$) signifikant erhöht ist. Dieser Effekt ist konsistent für alle PPI (Klasseneffekt), wobei die Anzahl der mit Rabeprazol behandelten Patienten für eine statistische Auswertung nicht ausreichte:

Tabelle 1: MACE Raten für die einzelnen PPI

PPI	MACE rate (%)	Hazard ratio	p
Kein PPI	17,9		
Omeprazol	25,1	1,39	< 0,0001
Esomeprazol	24,9	1,57	< 0,0001
Pantoprazol	29,2	1,61	< 0,0001
Lansoprazol	24,3	1,39	< 0,0004

Insgesamt war die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen wegen oberen gastrointestinalen Blutungen mit ca. 1,1 % niedrig.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Eine Reihe von retrospektiven Studien deutet darauf hin, dass PPI die Wirkung von Clopidogrel abschwächen können, was klinisch zu vermehrten ischämischen Komplikationen bei Patienten nach PCI führt. Die europäische (EMA) und die US-amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) haben deshalb die Clopidogrel-Hersteller Sanofi-Aventis und Bristol Myers Squibb aufgefordert, prospektive klinische Studien durchzuführen, um Klarheit zu schaffen. Bis dahin sollte die Indikation zur Verordnung eines PPI bei mit Clopidogrel behandelten

Patienten kritisch gestellt werden. Eine entsprechende Änderung der Fachinformation aller Clopidogrel-Präparate wird von der EMA angestrebt. Möglicherweise ist bei Patienten mit entsprechender GI-Anamnese die Verordnung eines H₂-Blockers (Famotidin, Ranitidin, nicht Cimetidin) eine therapeutische Alternative. Ob auch die plättchenhemmende Wirkung des neu zugelassenen Thienopyridins Prasugrel durch PPI abgeschwächt wird, ist derzeit nicht ausreichend untersucht. Die Datenlage ist also nicht eindeutig und eine individuelle Entscheidung aufgrund der gastrointestinalen Risiken notwendig. Prospektive, randomisierte

Studien sind bei dieser Studienlage und bei der Bedeutung dieses Problems - dringend notwendig.

Literatur:

- (1) ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents *Circulation*. 2008;118:1894-1909
- (2) Gilard M et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:256-60
- (3) Ho PM et al. *JAMA* 2009; 301:937-44
- (4) Juurlink DN et al., *CMAJ* 2009;180:713-8

H. Gohlke und D. Trenk

Neugewichtung der Therapieziele bei der Koronarintervention mit Berücksichtigung prognoserelevanter Blutungskomplikationen

Die periinterventionelle antithrombocytäre und antiplasmatische Gerinnungstherapie hat das Ziel, eine intrakoronare Thrombenbildung mit peripheren Embolien oder gar einen Gefäßverschluss zu verhindern. Das Maß der Effektivität dieser Therapie ist der periinterventionelle Anstieg der sogenannten Verletzungsmarker: Troponin, CK und CKMB, also das Ausmaß eventueller periinterventioneller Infarkte.

Mit zunehmend offensiverer Gerinnungstherapie konnten sowohl bei elektiven als auch bei notfallmäßigen Infarktinterventionen nahezu optimale Revaskularisationsergebnisse in einem sehr hohen Prozentsatz erreicht werden. Die Inzidenz von ischämischen Komplikationen wurde minimiert und die Perfusion der großen Gefäße und der Mikrozirkulation verbessert.

Die sehr effektive Gerinnungstherapie ist jedoch zum Teil weit über die Interventionsphase hinaus wirksam und nur eingeschränkt steuerbar und damit begleitet von Blutungskomplikationen. In der klinischen Bewertung traten jedoch die Blutungen vornehmlich im Bereich des Katheterzugangsweges, sowie gastrointestinale Blutungen oder Spontanblutungen in anderen Regionen in aller Regel hinter das primäre kardioprotektive Ziel einer effektiven Ge-

rinnungstherapie eher in den Hintergrund.

Frage der prognostischen Relevanz von Blutungen im Rahmen einer Katheterintervention hat aber gerade in den letzten Jahren zunehmend an Beachtung gewonnen und ist Gegenstand zahlreicher neuerer Studien.

Die amerikanische Gesellschaft für Kardiologie thematisierte als Institution erstmals im Jahr 2007 die revidierten Guidelines für den nicht ST-Hebungsinfarkt und formulierten die Forderung nach Vermeidung von Blutungen im Rahmen von Katheterinterventionen. In der Präambel heißt es:

“Among crucial new issues, bleeding is highlighted, considered in the past as a non-event. It has become evident that bleeding is indeed a serious event with a catastrophic impact on outcomes, with a four-fold increase in death and MI at 30 days and long-term.” Thus, operators should be mindful of this emerging problem with careful and appropriate case selection, preprocedural risk assessment and radial/ulnar access used where possible. Evidence-based choice of adjunctive pharmacotherapy is of central importance with carefully managed heparin dosing and bivalirudin administration encouraged rather than GPIs in patients at particular risk of bleeding. The same care should be taken to prevent bleeding as is taken to minimize

ischaemic complications to optimize patient outcomes after PCI.”

Bei den Klassifikationen von Blutungsintensität und Blutungstypus werden von verschiedenen Arbeitsgruppen das Ausmaß einer periinterventionellen Blutung quantifiziert. Im Wesentlichen wird zwischen leichten, schweren Blutungen und lebensbedrohlichen Blutungen unterschieden. Bei den schweren Blutungen wird das Ausmaß des Blutverlustes (Hb-Abfall) mit einbezogen oder die Notwendigkeit einer Erythrozytensubstitution und anderen Blutersatzstoffen berücksichtigt.

Zahlreiche Register und Studien konnten beobachten, dass eine bedeutsame Blutung nicht nur mit einer kurzfristigen sondern auch langfristigen Mortalitätserhöhung einhergeht (Grace-Register, Cure, Oasis, Replace II-Studie, Acuity, HorizonsAMI). Das Mortalitätsrisiko war dabei zum Teil auf das Vier- bis Fünffache erhöht, verglichen mit Patienten ohne Blutungen.

Als unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko wurden ein höheres Alter, weibliches Geschlecht, chronische Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, vorbestehende Anämie, die Anwendung von GpIIb/IIIa-Inhibitoren, eine intraaortale Ballonpumpe und komplexe Interventionen ermittelt. Weitere Charakteristika, die üblicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen wie z. B. ein niedriges Körpergewicht, Diabetes oder kardiogener Schock sind zumindest in der univariaten Analyse prädiktiv.

Beispielhaft für die oben genannten Studien mit allesamt gleichsinnigen Resultaten, soll an dieser eine Analyse der ISAR-Studien (ISAR-React, ISAR-Sweet, ISAR-Smart II und ISAR React II) mit über 5.384 Patienten angeführt werden, bei der gezeigt werden konnte, dass nicht nur schwere Blutungen, sondern dass überhaupt jegliche Blutung innerhalb der ersten 30 Tage mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität im Beobachtungszeitraum des Folgejahres einhergeht.

In der multivariaten Analyse stellte sich da Ereignis „Blutung“ ebenso als unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität dar wie das Auftreten eines Myokardinfarktes oder die dringliche Zielgefäß Re-Intervention jeweils innerhalb von 30 Tagen. Aufgrund der Datenlage empfahlen die Autoren das Ereignis „Blutung“ als vierte und gleichbedeutende Komponente aufzunehmen, zuzüglich zu dem gemeinsamen bislang üblich dreifach-Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, dringliche Zielgefäßreintervention), der als MACE (Major Cardiovascular Event) bekannt ist und auch als „ischämischer Endpunkt“ bezeichnet wird. Der „quadriple Endpunkt“ ist ein neues Kriterium und ein Instrument für eine balancierte Gesamtbeurteilung des klinischen Ergebnisses von Patienten nach einer Katheterintervention.

Neben den bisherigen zur Verfügung stehenden wichtigsten gerinnungsaktiven Medikamenten (Heparin, Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten) gibt es mittlerweile wei-

terentwickelte Präparate, die ihre Vorteile in Studien gezeigt haben und die wir auch unseren Patienten entsprechend der Studienlage anbieten (siehe HZ aktuell 6/2008 Bericht vom TCT in Washington). Hier ist vor allem Bivalirudin zu nennen, ein direkter Thrombinantagonist mit einer kurzen Halbwertszeit und damit guten Steuerbarkeit.

Beim ST-Hebungsinfarkt ist nach der jetzigen Datenlage das Bivalirudin gegen über der Kombination Heparin und IIb/IIIa Rezeptorantagonisten wegen signifikant seltenerer Blutungseignisse und günstigeren klinischen Ergebnissen vorzuziehen. Ob Bivalirudin auch Vorteile beim Myokardinfarkt ohne ST-Hebung gegenüber den bisher herkömmlich eingesetzten Gerinnungsregimen aufweist bleibt abzuwarten. Die Fragestellung ist gegenwärtig Gegenstand aktueller Studien, an denen sich auch die

wissenschaftliche Arbeitsgruppe des Herzzentrums beteiligt. Bei elektiver Katheterintervention und instabiler Angina bietet Bivalirudin keinen signifikanten Vorteil, eir die ISAR-REACT 3 Studie zeigen konnte

Wie sehr die Sicherheit der koronarinterventionellen Behandlung zunehmend mehr von den Fortschritten in der periinterventionellen medikamentösen Behandlung günstig beeinflusst werden kann, zeigt die neue Behandlungsmöglichkeit mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Neuling Prasugrel (Efient), bei dem Resistenzen mit der Folge von Stent-Thrombosekomplikation offensichtlich nicht vorkommen. Dem Prasugrel und seine neueste Datenlage auch unter dem Aspekt des neuen Quadrupel-Endpunktes werden wir in der nächsten Ausgabe von HZ-aktuell einen eigenen Artikel widmen.

M. Gick und H.-P. Bestehorn

Rosuvastatin neu in Deutschland: „Me too“ oder mehr?

Statine sind heute integraler Bestandteil bei der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. Ca. 5 Millionen Patienten in Deutschland nehmen Statine regelmäßig ein. Statine haben in zahlreichen Untersuchungen ihren Nutzen in der Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität unter Beweis gestellt.

Bis data waren in Deutschland 5 Statine auf dem Markt. Zusätzlich zur Lipidsenkung besitzen diese die Indikation zur Prävention bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Seit Jahresanfang ist mit Rosuvastatin (Crestor®) ein weiteres Statin in Deutschland zugelassen. Rosuvastatin ist In den USA schon seit 2003 erhältlich

Anwendung

Unter der Handelsbezeichnung „Crestor®“ sind Tabletten in den Stärken 5, 10 und 20 mg Rosuvastatin im Handel. Indikationen für Rosuvastatin sind die Behandlung der primären homozygoten und heterozygoten Hypercholesterinämie sowie der gemischten Dyslipidämie. Die Indikation zur Behandlung oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen besitzt Rosuvastatin derzeit in Deutschland nicht.

Crestor wird initial mit 5 oder 10 mg dosiert und in Abhängigkeit vom erreichten LDL-Cholesterin auf 20 mg/Tag im Einzelfall bis auf 40 mg/Tag ti-

triert. Das Wirkprinzip unterscheidet sich nicht von dem anderer Statine.

Eigenschaften

Von der verabreichten Rosuvastatin-Dosis werden etwa 50 % resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 20 %. Die Ausscheidung erfolgt nur zu 10 % durch Verstoffwechslung in der Leber, wobei Cytochrom P450 2C9 hier primär beteiligt ist. Etwa 90 % der eingenommenen Dosis von Rosuvastatin werden unverändert über den Stuhl ausgeschieden.

In der STELLAR-Studie zeigte Rosuvastatin im Vergleich mit Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin die stärkste LDL-C-Senkung (1). Diese Senkung war in allen Dosisstufen ausgeprägter als die der Vergleichsstatine. Mit einer Tagesdosis von 10 mg Rosuvastatin ließ sich gegenüber dem Ausgangswert das LDL-C bereits um 46 % senken. Unter der Behandlung mit 40 mg Rosuvastatin wurde das LDL in dieser Untersuchung um 55 % erniedrigt. (Abb. 1).

In dieser wie auch in anderen Studien bewirkte Rosuvastatin im Vergleich zu den anderen Statinen auch eine signifikant stärkere Erhöhung des HDL-C.

Die cholesterinsenkende Wirkung des Kombinationspräparates Inegy® (Ezetimib und Simvastatin) konnte allerdings in den bisher veröffentlichten Vergleichen nicht ganz erreicht werden (2).

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil von Rosuvastatin unterscheidet sich nach aktuellem Stand nicht wesentlich von dem anderer Statine. In einer umfangreichen Untersuchung von Shepherd et al. aus 2007 traten unspezifische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder GI-Beschwerden unter Rosuvastatin nicht häufiger als unter Placebo auf (3). Auch unter der Behandlung mit Rosuvastatin wurden die für Statine typischen unerwünschten Wirkungen wie Myopathien oder Anstiege der Transaminasen beobachtet. Anstiege des CK-Werts im Plasma sind wie bei anderen Statinen dosisabhängig. Es ließ sich bisher kein wesentlicher Unterschied des Rosuvastatins zu den anderen Statinen bezüglich Häufigkeit von Rhabdomyolysen und Leber- und Nierentoxizität feststellen (4).

In den Zulassungsstudien fielen möglicherweise tubulär bedingte Proteinurien auf, die bei 40 mg/Tag Rosuvastatin bei bis zu 3 % der Patienten beobachtet wurden.

Klinische Studien mit Rosuvastatin

Im Jahr 2007 wurden die Ergebnisse der CORONA-Studie veröffentlicht, in der über 5000 herzinsuffiziente Patienten über ein Jahr mit 10 mg/Tag Rosuvastatin bzw. Placebo behandelt wurden (5). Beim kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall konnte kein signifikanter Unterschied zu Placebo nachgewiesen werden. Nur bei sekundären End-

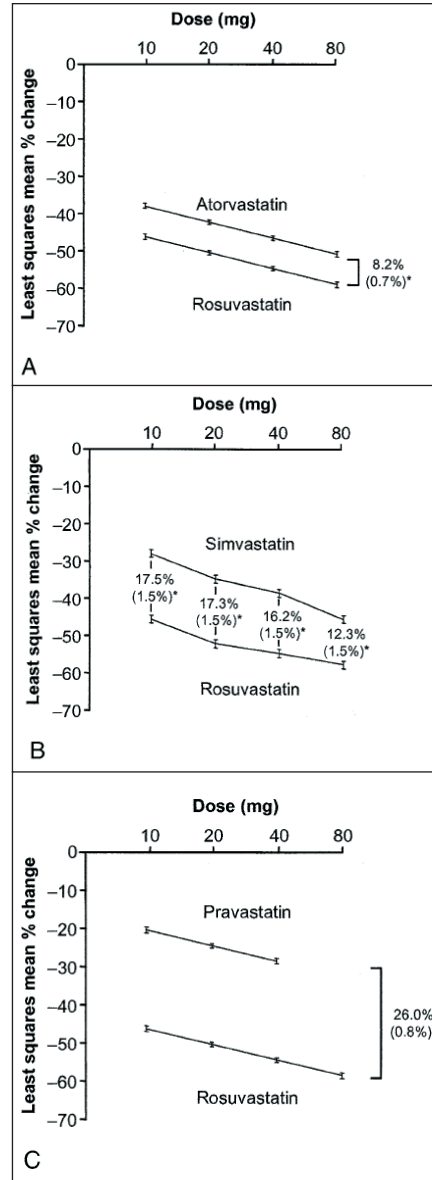


Abbildung 1: Dosisabhängige Senkung des LDL-Cholesterins von Rosuvastatin im Vergleich zu anderen Statinen (Angaben in % (SE)) A: vs. Atorvastatin B: vs. Simvastatin C: vs. Pravastatin

punkten wie z. B. der Häufigkeit von Hospitalisierungen zeigte Rosuvastatin einen statistisch signifikanten aber jedoch nur gering ausgeprägten Vorteil.

Bestätigt wurden diese Ergebnisse in der 2008 veröffentlichten GISSI-HF-Studie, die in einem ähnlich großen Kollektiv herzinsuffizienter Patienten beim kombinierten Endpunkt Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen keinen Unterschied zwischen Rosuvastatin 10 mg täglich und Placebo feststellen konnte (6). Die Beobachtungszeit betrug bei dieser Studie im Median fast 4 Jahre (Abbildung 2).

Zwei weitere klinische Studien untersuchten die Wirkung von Rosuvasta-

tin auf Surrogatparameter der Arteriosklerose. Bei der METEOR-Studie wurde bei 984 Patienten die Intima-Media-Dicke (CIMD) der Karotisarterie nach 24 Monaten Behandlung mit 40 mg Rosuvastatin täglich im Vergleich zu Placebo gemessen (7). In der Rosuvastatin-Gruppe kam es zu einer leichten Regression der CIMD, wohingegen bei der Placebo-Gruppe eine Zunahme beobachtet wurde.

Ähnliche Resultate lieferte die ASTEROID-Studie. Hier wurden 507 Patienten über 24 Monate mit 40 mg täglich Rosuvastatin behandelt und mittels quantitativer Koronarangiographie das Lumen stenosierter Koronargefäße vermessen (8). Es zeigte sich eine geringe Zunahme des Gefäßlumens um im Mittel 1,3 % am

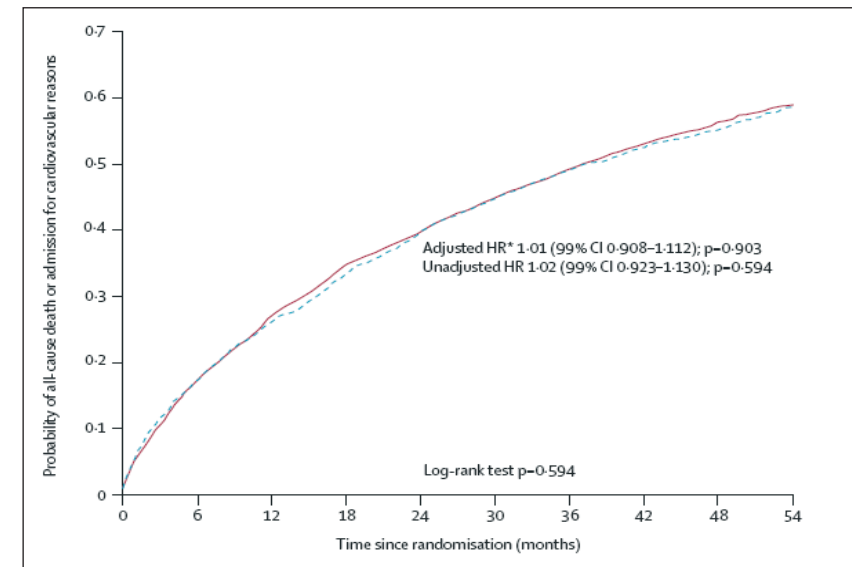


Abbildung 2: Kumulierte Häufigkeit des kombinierten Endpunktes in der GISSI-HF Herzinsuffizienz-Studie (n=4631, Rosuvastatin 10 mg/Tag vs. Placebo)

Ende der Behandlungszeit. Allerdings handelte es sich um eine offene Studie ohne Kontrollgruppe.

Aufsehen erregte die im letzten Jahr veröffentlichte JUPITER-Studie, bei der es sich um eine große Placebo-kontrollierte doppel-blinde Primärpräventionsstudie mit harten klinischen Endpunkten handelte (9). Fast 18.000 Patienten mit erhöhten CRP- aber normalen LDL-

C-Werten erhielten täglich 20 mg Rosuvastatin oder Placebo. Unter Rosuvastatin wurde die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie die Gesamtsterblichkeit deutlich gesenkt, so dass die Studie nach einer medianen Follow-Up Zeit von 1,9 Jahren vorzeitig gestoppt wurde. Die Umsetzung der Ergebnisse der JUPITER-Studie in die ärztliche

Praxis wird nicht zuletzt aufgrund der Kosten-Nutzen-Aspekte derzeit kontrovers diskutiert (Abbildung 3).

Kosten im Vergleich

Die Kosten für 100 Tbl. (N3) Crestor® liegen z. Zt. zwischen 103,97 (5 mg) und 160,80 Euro (20 mg). Sie sind damit geringfügig niedriger als für das Atorvastatin-Präparat Sortis®. Für Crestor® gilt die Festbetragsregelung für Statine zurzeit nicht, d.h. das Medikament kann in allen Wirkstoffstärken vollständig zu Lasten der GKV verordnet werden. Für die Patienten fällt lediglich die gesetzliche Zuzahlung (derzeit 10,00 Euro für N3) an. Sollte jedoch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Crestor® einen Zusatznutzen gegenüber den anderen Statinen absprechen, wird das Präparat nur noch bis zur Höhe des entsprechenden

Festbetrags erstattet. Die Entscheidung zu dieser Frage wird in den kommenden Monaten erwartet. In diesem Fall ergäbe sich eine ähnliche Situation wie bei Sortis®, sofern der Hersteller den Preis nicht auf Festbetragsniveau senkt. Mitglieder der gesetzlichen Krankenkassen müssten dann die Differenz zwischen dem Festbetrag und dem Verkaufspreis selbst übernehmen.

Das Kombinationspräparat Inegy® ist nicht in die Statin-Festbetragsregelung einbezogen. Im Apothekenverkaufspreis ist Inegy® in allen Dosiskombinationen teurer als Crestor® (z. Zt. 204,66 Euro = Inegy 10 mg/20 mg N3 bis 250,64 Euro = Inegy 10 mg/80 mg N3). Der gesetzlich Versicherte zahlt jedoch ausschließlich die entsprechende gesetzliche Zuzahlung von 10 Euro für die N3.

Fazit

In zahlreichen Untersuchungen konnte die cholesterinsenkende Wirkung von Rosuvastatin gezeigt werden. Die höchste Dosis von 40 mg Rosuvastatin/Tag senkt das LDL-C und erhöht das HDL-C stärker als die anderen in Deutschland verwendeten Statine in ihren maximal zugelassenen Dosierungen.

Bislang liegen nur wenige Rosuvastatin-Studien mit harten klinischen Endpunkten vor. Es fehlen bisher Langzeitinterventionsstudien zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse – auch und insbesondere im Vergleich mit den hierfür zugelassenen und zum Teil wesentlich kostengünstigeren Vertretern der Statin-Gruppe. Dies gilt allerdings auch im Hinblick auf die Simvastatin/Ezetimib Kombinationen.

Literatur:

- (1) Jones PH et al., *Am J Cardiol*, 2003; 92: 152-60
- (2) Catapano AL et al. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10): 2041-53
- (3) Shepherd et al. *Cardiology* 2007; 107: 433-43
- (4) McAfee et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Jul; 15(7):444-53
- (5) Kjekshus J et al. *N Engl J Med* 2007 Nov 29; 357(22): 2248-61
- (6) GISSI-HF Investigators *Lancet* 2008 Oct 4; 372(9645): 1231-9
- (7) Crouse JR et al. *JAMA* 2007; 297: 1344-53, 1376-78
- (8) Ballantyne CM et al. *Circulation* 117(19): 2458-2466, May 13, 2008
- (9) Ridker, P.M., et al. *N Engl J Med* 2008, 359, 2195-207

S. Leggewie

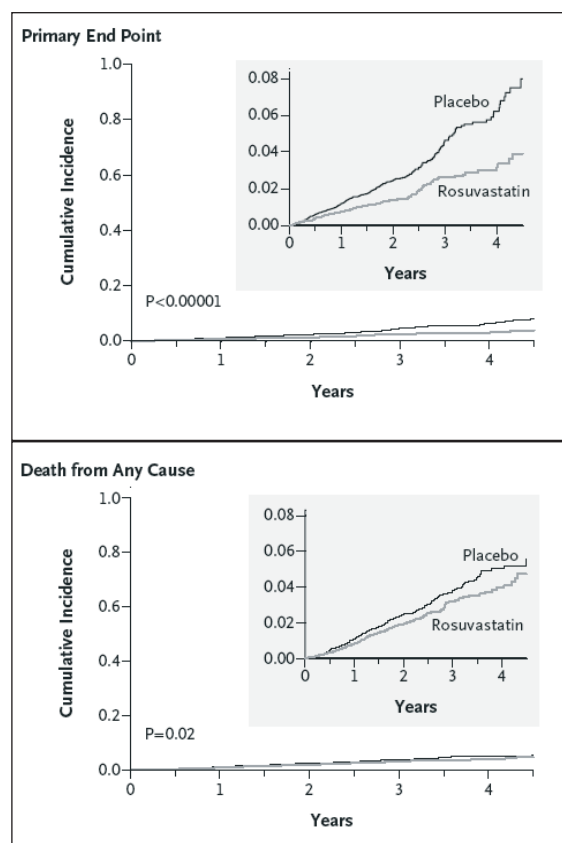


Abbildung 3: Kumulierte Häufigkeit des primären Endpunktes und der Gesamtsterblichkeit in der JUPITER Studie (n=17802, Rosuvastatin 20 mg/Tag vs. Placebo)

Ranolazin (Ranexa®) - Therapie der Angina pectoris mit neuem Wirkmechanismus

Im Juli 2008 erhielt Ranolazin die europäische Zulassung als Präparat zur: „Therapie von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die unzureichend kontrolliert sind oder Betablocker und/oder Calciumantagonisten nicht vertragen“. Im Handel sind Tabletten mit 375, 500 und 750 mg, die Eliminationshalbwertszeit von ca. 7 h macht eine zweimal tägliche Einnahme erforderlich.

Pharmakologie

Der Wirkmechanismus des Piperazinderivates ist nicht definitiv geklärt. In Publikationen bis 2004 wird Ranolazin als Fettsäureoxidationshemmer (p-FOX-Hemmer) beschrieben. Diese Substanzen verschieben die Energiegewinnung der ischämischen Zelle von der Fettsäureoxidation zur Glukoseverwertung, was zu einem geringeren Sauerstoffbedarf führt. Neue Arbeiten präferieren die selektive Hemmung des späten Natriumeinstroms in die ischämische Herzmuskelzelle mit konsekutiver Modulation der Kalzium-Überladung und dadurch reduziertem Sauerstoffbedarf, ähnlich wie bei Kalziumantagonisten. Herzfrequenz und arterieller Blutdruck werden von Ranolazin im Gegensatz zu den bisher bekannten antianginösen Substanzen nicht beeinflusst.

Ranolazin ist bis zu 50 % oral bioverfügbar, die maximalen Plasmakonzentrationen werden etwa 2–5 Stunden nach Einnahme der Tablette gemessen. Die Substanz wird fast ausschließlich in der Leber metabolisiert und nur zu ca. 5 % unverändert im Urin ausgeschieden. Hauptstoffwechselweg ist der Metabolismus über Cytochrom P 450 3A4 (CYP 3A4) mit bis zu 87 %, über CYP 2D6 werden unter 20 % abgebaut. Dieser Metabolismus bedingt ein hohes Interaktionspotential durch Hemmung oder Induktion der jeweiligen Enzymsysteme. Die wichtigsten Arzneimittelinteraktionen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

In Studien konnte dokumentiert werden, dass Ranolazin die QTc-Zeit im Mittel nur gering aber signifikant um bis zu 6 ms verlängert sodass momentan die Substanz zusammen mit QT-verlängernden Pharmaka und bei Patienten mit langem QT-Intervall nicht gegeben werden sollte.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Ranolazin wird im Wesentlichen durch drei randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudien belegt, die auch zulassungsrelevant waren.

Die MARISA-Studie (1) ist eine Dosisfindungsstudie mit 168 stabilen

Tabelle 1: Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen mit Ranolazin

Ketoconazol	↑ Ranolazin 3.2-fach	Potenter CYP3A Inhibitor
Diltiazem	↑ Ranolazin 1.8 - 2.3-fach	Moderater CYP3A Inhibitor
Verapamil	↑ Ranolazin 2-fach	CYP3A Inhibitor, P-gp Inhibitor
Macrolide, HIV-Protease Inhibitoren, Grapefruitsaft/-produkte	↑ Ranolazin	Moderate/potente CYP3A Inhibitoren
QT- verlängernde Substanzen	Nicht untersucht	Potentielle QT-Verlängerung
Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut, Phenobarbital, Carbamazepin	↓ Ranolazin	CYP3A4-Induktion
Paroxetin	↑ Ranolazin	CYP2D6-Inhibition
Simvastatin	↑ Simvastatin 2-fach	CYP3A Inhibition
Digoxin	↑ Digoxin 1.5-fach	P-gp Substrat/Inhibitor

Angina pectoris Patienten, die im Vierfach-Crossover je eine Woche lang entweder mit 500, 1000, 1500 mg Ranolazin oder Plazebo 2 x täglich behandelt wurden. Alle antiischämisch wirksamen Präparate wurden zuvor abgesetzt, nur Nitroglycerin war erlaubt. Nach jeweils einwöchiger Behandlung wurden symptomlimitier-

te Belastungstests zum Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (peak) und am Ende des Dosierungsintervalls (trough) durchgeführt. Die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse dokumentieren eine geringe aber signifikante Anhebung der Ischämieschwelle um maximal 69 sec je nach gemessenem Parameter.

Tabelle 2: Ergebnisse der MARISA-Studie

	Plazebo Dauer/Zeit		Unterschied gegenüber Plazebo			
	Gesamt	Spitze	Gesamt	Spitze	Gesamt	Spitze
Belastungsdauer (s)						
Mittelwert	505,7	501,7	23,8	29,3	33,7	50,1
Standardabweichung	5,7	5,2	7,9	7,2	8,0	7,2
p-Wert	-	-	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
Zeit bis AP-Beginn (s)						
Mittelwert	407,3	416,3	27,0	35,5	45,9	56,4
Standardabweichung	6,8	6,1	9,5	8,5	9,5	8,5
p-Wert	-	-	0,005	<0,001	<0,001	<0,001
Zeit bis 1 mm ST-Senkung						
Mittelwert	443,4	435,4	27,6	38,8	44,5	55,6
Standardabweichung	5,7	5,9	8,1	8,2	8,1	8,2
p-Wert	-	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

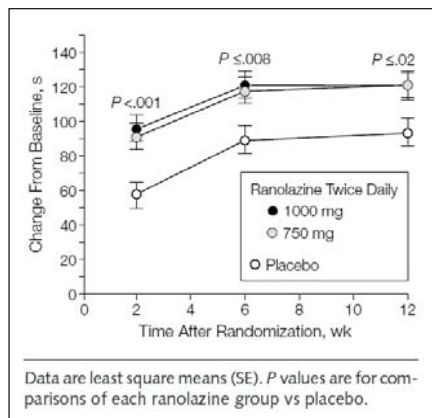


Abbildung 1: Belastungsdauer im Laufband Test, Ranolazin/Placebo (CARISA-Studie)

Die CARISA-Studie (2) untersuchte ebenfalls stabile Angina pectoris Patienten aber mit einer antianginösen Basistherapie entweder mit 50 mg Atenolol, 5 mg Amlodipin oder 180 mg Diltiazem. Die 791 Patienten erhielten randomisiert zusätzlich entweder Ranolazin 750 mg bzw. 1000 mg oder Placebo zweimal täglich. Im Belastungstest nach 12-wöchiger Behandlung bestätigt auch diese Studie eine signifikante antiischämische Wirkung von Ranolazin, vergleichbar zur MARISA-Studie, mit einer Zunahme der Belastungsdauer um ca. 30 Sekunden im Vergleich zu Placebo (vgl. Abbildung 1). Die drei verschiedenen Basistherapeutika hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

In der ERICA-Studie (3) wurde schließlich bei 556 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mehr als drei AP-Anfällen pro Woche trotz Einnahme von täglich 10 mg Amlodipin untersucht, ob Ranolazin (500-1000 mg) die Anzahl der Angina pectoris Attacken und den Nitroglycerinverbrauch im Vergleich zu Placebo günstig beeinflussen kann. Die mittlere wöchentliche Anfallsrate nimmt von 3,3 unter Placebo auf 2,9 unter Ranolazin ab ($p = 0,028$), die Frequenz des Nitroglycerineinsatzes zur Anfallskupierung sinkt von 2,7 auf 2,0 pro Woche ($p = 0,014$). In der Praxis bedeutet dies knapp einen AP-Anfall weniger in 2 Wochen wenn der Patient mit Ranolazin behandelt wird.

Verträglichkeit

Abgesehen von den genannten Interaktionsproblemen hat Ranolazin auch ein dosisabhängiges Nebenwirkungspotential. Mit steigender Dosis nimmt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen zu. Tabelle 3 enthält eine Auswahl der häufigeren, bisher beobachteten unerwünschten Wirkungen (4).

Praktische Anwendung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 375 mg, 2 x täglich. Nach 2-4 Wochen kann die Dosis auf 2 x 500 mg erhöht

werden, die empfohlene Maximaldosis beträgt 2 x 750 mg (langsame Titration). Vorsichtig muss man sein bei alten Patienten, bei geringem Körpergewicht, bei Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate zu rechnen. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Clearance < 30 ml/min) und Leberfunktionsstörung ist Ranolazin kontraindiziert.

Jedem mit Ranolazin behandelten Patienten muss eine Patienten Informationskarte ausgehändigt werden. Diese Karte informiert sowohl den Patienten als auch das medizinische Personal über kontraindizierte Arzneimittel und risikobehaftete Begleitumstände der Ranolazin Therapie.

Die Tagestherapiekosten betragen € 2,60, sie sind identisch für alle 3 Wirkstärken. Die Therapie mit 80 mg retardiertem ISDN kostet pro Tag etwa € 0,20.

Zusammenfassung

Ranolazin (Ranexa[®]) ist ein neues Mittel zur symptomatischen Therapie der stabilen Angina pectoris. Der Wirkmechanismus ist noch nicht komplett geklärt, er unterscheidet sich jedoch von bisher eingesetzten Substanzen. Ranolazin verbessert die Belastungstoleranz geringfügig und reduziert in geringem Umfang die Anfallshäufigkeit und den Nitroglycerinverbrauch. Die Substanz hat ein großes Interaktionspotential und ist nebenwirkungsbehaftet. Studien, die Ranolazin mit Nitraten, den klassischen Antianginosa, vergleichen, liegen bisher nicht vor.

Literatur:

- (1) Bernard R. Chaitman et al., *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1375–82
- (2) Bernard R. Chaitman et al., *JAMA*. 2004; 291(3):309-316
- (3) Peter H. Stone et al., *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:566–75
- (4) Fachinformation Ranexa[®]

E. Stengele

Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen von Ranolazin nach Häufigkeit

Häufig (1 – 10 %)	Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Asthenie
Gelegentlich (0,1 – 1 %)	Anorexie, Insomnie, Synkope, Orthostatischer Schwindel, Sehstörungen, Hörstörungen, Pruritus, Muskelkrämpfe, Tinnitus, Dyspnoe, Husten, abdominelle Symptomatik

Katheteruntersuchungen über die Arteria radialis - Update -

Die Arteria radialis als Zugangsweg für die diagnostische Koronarangiographie wurde erstmals 1989 von Campeau (1) beschrieben. Erste Katheterinterventionen wurden 1992 von Kiemeneij (2) durchgeführt. Seit 2003 werden auch im Herz-Zentrum Untersuchungen und Interventionen transradial durchgeführt.

Die selbst bei adipösen Patienten sehr oberflächliche Lage des Gefäßes erleichtert die Komprimierbarkeit der Arterie nach Entfernung der Gefäßschleuse. Das Blutungsrisiko kann derart, verglichen mit der Situation in der Leiste, erheblich reduziert werden. In der ACCESS Studie (3900 Patienten, interventionell behandelt; Randomisierung transradialer versus transbrachialer versus transfemoraler Zugang; 3) kam es bei keinem Patienten mit transradialem Zugang zu Blutungskomplikationen (transbrachial 2,0 %, transfemorale 2,3 %, Unterschied signifikant $p = 0,035$). In einer jüngst durchgeführten Metaanalyse (4) randomisierter Studien konnte gezeigt werden, dass das Blutungsrisiko transradial untersuchter Patienten, verglichen mit dem transfemoralem Zugang, um 73 % gesenkt werden konnte (Major Bleeding 0,05 % versus 2,3 % OR 27 [95 % CI 0,16-0,45] $p < 0,001$). Im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall be-

steht bei den transradial untersuchten Patienten ein günstiger Trend, der Unterschied erreicht aber - bei zu geringer Patientenzahl - kein Signifikanzniveau (2,5 % versus 3,8 % OR 71 [CI 0,49-1,01] $p = 0,058$).

Für den transradialen Zugang spricht auch, dass die Patienten die *schmeller mobilisierbar* sind. Somit kann der Krankenhausaufenthalt verkürzt und letztlich kosteneffektiver behandelt werden (5).

Trotz dieser positiven Daten ist die Untersuchungsmethode nach wie vor nicht sehr verbreitet. So wurden von den im Rahmen der TRITON TIMI 38 Studie (6) durchgeführten über 13.000 Interventionen gerade mal 8,4 % über den transradialen Zugang durchgeführt, die meisten davon in Europa. Tendenziell ist aber in den letzten beiden Jahren ein vermehrtes Interesse für diesen Zugang aufgekommen. Verglichen mit der transfemoralem Untersuchung ist der transradiale Zugang anspruchsvoller, der Lernprozess ist langwieriger. Das kleinere Kaliber des zu punktierenden Gefäßes ($\approx 2,8$ mm versus ≈ 7 mm) und die für den Patienten unter Umständen schmerzhaften (Gefäßspasmus) und dadurch erschweren Kathetermanipulationen führen gerade am Anfang zu einer erhöhten Misserfolgsquote. Die Kathetersteuerung kann infolge ungünsti-

ger anatomischer Verhältnisse (vor allem komplexe Einmündung der Arteria radialis in die Arteria brachialis, ungünstiger Einmündungswinkel des Truncus brachiocephalicus in den Aortenbogen) schwierig oder unmöglich werden und zu einem Wechsel auf den transfemoralem Zugang (oder linken Arm!) zwingen. Wir kennen aber inzwischen bei unseren Patienten auch die umgekehrte Situation, nämlich dass infolge eines Kinking im Bereich der Beckenstrombahn oder schwerer arteriosklerotischer Folgeerscheinungen (Gefäßverschlüsse, Prothesenversorgung, Aneurysma) die Patienten vorzugsweise und meist unproblematisch transradial untersucht werden.

Von Kritikern immer wieder erwähnt wird das *Risiko des möglichen Gefäßverschlusses* der Arteria radialis (Risiko 2-9 %, dabei Spontanrekanalisation in 50-70 %, in 95 % asymptomatisch (7)). Bei unseren Patienten führen wir zur Überprüfung der Funktionstüchtigkeit des Arcus palmaris den ALLEN Test durch, bei zweifelhaftem bzw. pathologischem Ausfall erfolgt keine transradiale Untersuchung. Eine ausreichende *Heparinringgabe* (5000 I.E. bei diagnostischer Angiographie) erscheint im Hinblick auf die Datenlage (8) zur Vorbeugung eines Gefäßverschlusses von besonderer Bedeutung. Vorteilhaft haben sich auch kleinelumige Katheter (Diagnostik: 5 French) erwiesen. Langwierige Prozeduren (z. B. Rekanalisation chronischer Verschlüsse, komplexe Mehrgefäßintervention) erhöhen nicht nur das postinterventi-

onelle Verschlussrisiko, zunehmende Schmerzen im Unterarm/ Ellenbeuge trotz stabiler Katheterlage machen dem Patienten dann zunehmend zu schaffen.

Mit zunehmender Erfahrung in der Untersuchungstechnik können auch *Patienten mit per se erhöhtem Blutungsrisiko* (antikoagulierte Patienten, Einsatz von GP IIb/IIIa Antagonisten, sehr adipöse Patienten) ohne Probleme transradial untersucht werden. Hinsichtlich antikoagulierter Patienten haben wir im Verlauf keine ernstesten Probleme gesehen bei präinterventionellen INR Werten bis 2,5. Liegen diese Werte deutlich darüber muss die Indikation kritischer gestellt werden, da folgenschwere Blutungskomplikationen (z. B. unbeabsichtigte/unbemerkte Verletzung eines kleinen Seitengefäßes mit dem Führungsdraht) möglich sind. Einblutungen in den Unterarm führen rasch zu einem Kompartmentsyndrom und sind chirurgisch schlecht angebar.

Wir untersuchen auch *Patienten mit akutem Koronarsyndrom* transradial, ausgenommen diejenigen im Schock, da der fakultative Einsatz der intraarterialen Ballonpumpe den transfemoralem Zugang erfordert.

Auch *bypassoperierte Patienten* können transradial untersucht werden. Wurde die linke Arteria mammaria (LIMA) als graft verwendet, bevorzugen wir den linksradialen Zugang mit dann sehr einfacher selektiver Intubation des grafts. Über den rechtsradialen Zugang gelingt eine selektive Intubation nur erschwert mit Spezialkathetern.

Bei Vorliegen einer der folgenden Bedingungen wählen wir grundsätzlich keinen Radialiszugang:

- Pathologischer ALLEN Test
- Dialysepatient
- Bekanntes Raynaud Syndrom
- Frühere transradiale Untersuchung mit Problemen/erfolglos
- Absehbar langwierige Untersuchung
- Großlumige Katheter (> 6 French) notwendig
- Rechts-Links Katheter erforderlich

Letztlich betrifft dies, bezogen auf das Gesamtpatientengut, nur eine kleine Gruppe. Theoretisch sind über 70 % der Patienten für eine transradiale Untersuchung geeignet - eine Quote, die wir zugegebenermaßen in unserer Klinik (noch?) nicht erreichen.

Literatur:

- (1) Campeau L. *Cath Cardiovasc Diagn* 1989;16:3-7
- (2) Kiemeneij F et al. *Am Heart J* 1995;129:1-7
- (3) Kiemeneij F et al. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1269-75
- (4) Jolly SS et al. *Am Heart J* 2008; 157:132-40
- (5) Mann, T et al. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:572-6
- (6) Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
- (7) Stella PR et al. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;40:156-8
- (8) Zemour G et al. 1996; *Arch Mal Cœur* 89:291-7

Th. Comberg

Synkope ... bei Asystolie hilft der Schrittmacher nicht immer

„Synkope“ ist der medizinische Begriff für einen Ohnmachtsanfall bzw. für einen vorübergehenden Bewusstseinsverlust. Die Ursachen für Synkopen sind vielfältig, sodass es sich stets um ein Symptom handelt und nicht um eine eigenständige Erkrankung.

Als Ursache einer Synkope kommen infrage:

- kreislaufregulatorische Störungen
- kardiale Ursachen
 - strukturell
 - rhythmogen
- neurologische Ursachen
- (stoffwechselbedingte Ursachen)

Die kreislaufregulatorischen Synkopenursachen sind mit Abstand die häufigsten, mit neurokardialer Dysregulation oder orthostatischer Hypotonie. Bei den kardialen Ursachen muss zwischen struktureller und rhythmogener Ursache unterschieden werden. Aortenstenose und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie sind die häufigsten strukturell bedingten Synkopenursachen. Bei den rhythmogenen Ursache muss zwischen tachykarden (Torsade-de-pointes-Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie) und bradykarden Ursachen (Sinusknotenerkrankung, AV-Leitungsstörung, His-Purkinje-Erkrankung) differenziert werden. Bei den neurologischen Ursachen sind

besonders die vielfältigen epileptiformen Bewusstseinsverluste hervorzuheben.

Die kardiologische Synkopenabklärung erfolgt mit Hilfe von

- Ruhe-EKG
- Belastungs-EKG
- Speicher-EKG
- Echokardiographie
- Kipptisch/Karotisdruckversuch
- Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)
- **Reveal-Implantation**

Wichtige Hinweise liefert bereits das Ruhe-EKG, das bei permanenten Formen von Sinus- und AV-Leitungsstörung eine Blickdiagnose ermöglicht. Ergänzend können Long-QT und Brugada-Syndrom an typischen EKG-Veränderungen erfasst werden. Im Belastungs- und Speicher-EKG können intermittierende oder belastungsabhängige Formen von Herzrhythmusstörungen untersucht werden. Die Echokardiographie gehört zur Basisuntersuchung zum Ausschluss struktureller Herzerkrankungen.

Die Kipptischuntersuchung bzw. der Karotisdruckversuch dienen bei unklaren Synkopen, die bei EKG-Registrierungen nicht erfasst wurden häufig zur Aufdeckung reflektorisch

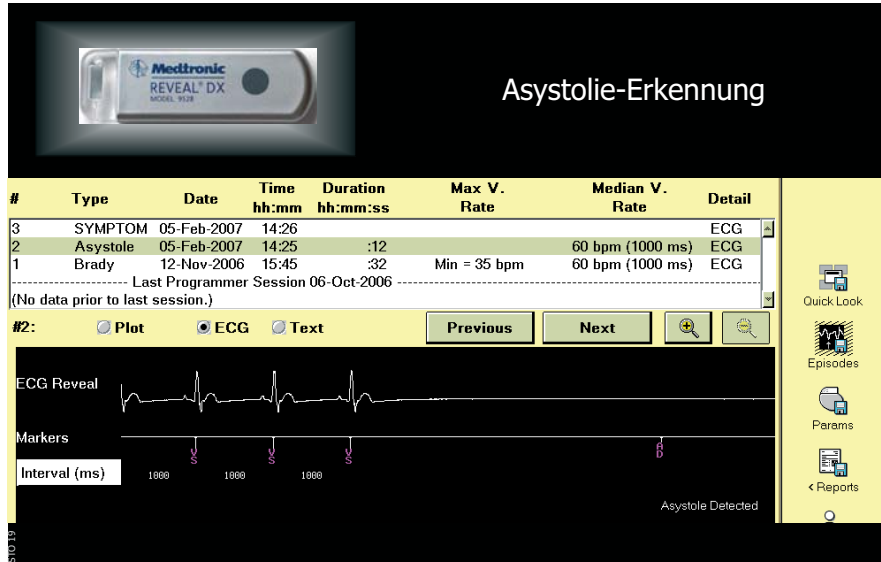


Abbildung 1: Der Reveal DX liefert Antworten

bedingter Kreislaufregulationsstörungen. In vielen Fällen gibt die Anamnese hier schon den entscheidenden Hinweis. Wird trotz unauffälligen Voruntersuchungen eine rhythmogene Synkopensusache er-

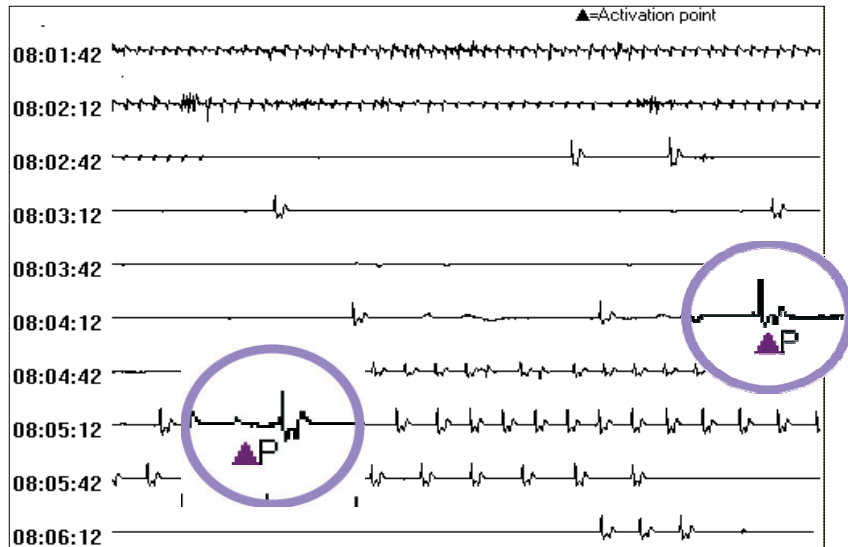


Abbildung 2: Reveal-Anfrage

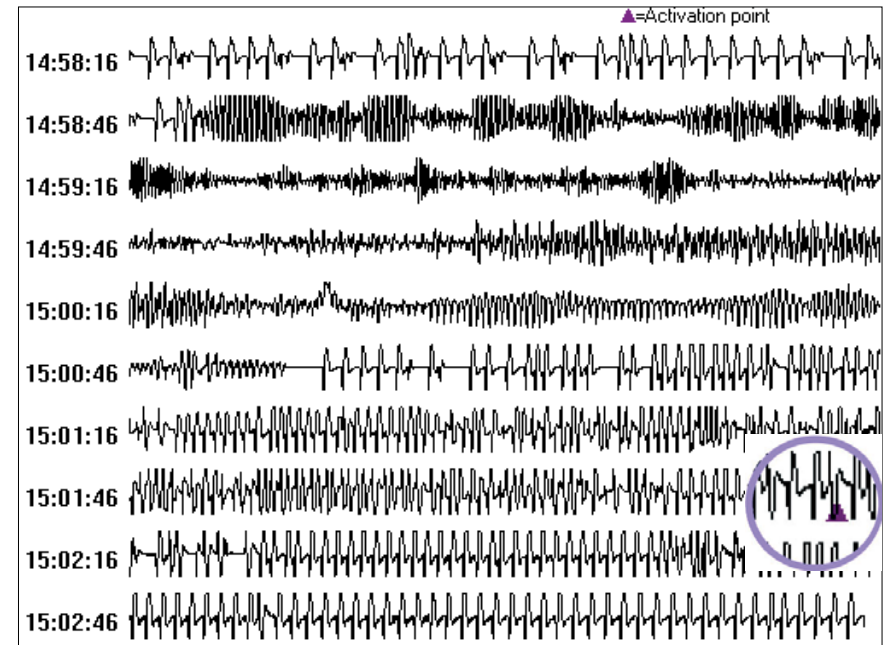


Abbildung 3: Reveal-Anfrage

wartet, gehört die elektrophysiologische Untersuchung zum Ausschluss von Sinus- und AV-Leitungsstörungen sowie tachykarder Herzrhythmusstörungen zur Abklärung.

Bei weiterhin unklaren Synkopen kann die Implantation eines EKG-Recorders erfolgen. Diese EKG-Recorder haben einen so genannten Durchlaufspeicher, der entweder durch Patientenaktivierung oder automatischer Registrierung bei ausgeprägter Bradykardie oder Tachykardie die aufgezeichneten EKGs speichert. Ein späterer Abruf der Episoden kann dann wie bei einer Schrittmacherkontrolle erfolgen.

Durch die ereignisgetriggerte EKG-Registrierung bei so genannten Re-

veal-Recordern können sowohl bradykarde als auch tachykarde Rhythmusereignisse dokumentiert und im Nachhinein abgefragt werden.

Der besondere Fall

In unsere Ambulanz wurde ein 58-jähriger Taxifahrer vorgestellt, der nach einem Verkehrsunfall, den er selbst nicht verschuldet hatte, von der Polizei befragt worden war. Er hätte plötzlich nicht mehr richtig geantwortet, hätte Gesichtszuckungen gezeigt und sei dann kollabiert. Ein Zungenbiss oder Einnässen war nicht aufgetreten, die Bewusstlosigkeit hatte wohl nur wenige Sekunden gedauert und es war keine Verletzung beim Sturz aufgetreten. Es erfolgte

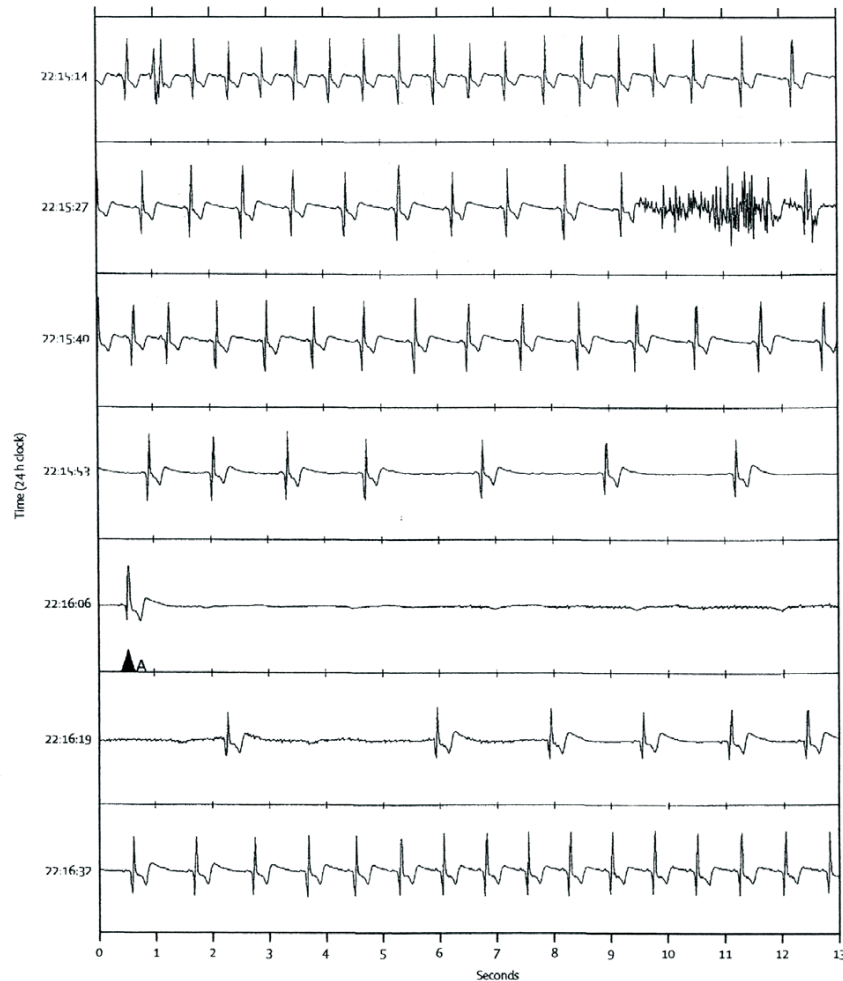


Abbildung 4: Reveal-Anfrage

Kardial:

Kollaps / Bewusstlosigkeit → Zuckungen / Krämpfe

Neurologisch:

Aura / Verwirrtheit / Zuckungen / Krämpfe → Kollaps / Bewusstlosigkeit

Abbildung 5: Synkope mit Krämpfen

die Einweisung in eine Klinik zur Abklärung. Zwei Langzeit-EKG-Registrierungen sowie Belastungstest, Stress-Echokardiographie, Kippstischuntersuchung und auch eine elektrophysiologische Untersuchung waren unauffällig. Eine neurologische Untersuchung mit Reflexstatus, EEG und Kernspintomographie des Kopfes war erfolgt, ohne richtungsweisenden Befund. Es wurde danach ein Ereignisrecorder implantiert, in dem auch bereits zwei Wochen später ein erneutes Ereignis registriert wurde.

Aufgrund der dokumentierten Sinusbradykardie und Sinusarrest für 15 Sekunden wurde eine 2-Kammer-Schrittmacherimplantation durchgeführt. Verständlicherweise hatte man eine Lösung des Synkopenproblems durch die Schrittmacherimplantation erwartet. Einige Wochen nach Schrittmacherimplantation war es jedoch im Rahmen einer Familienfeier erneut zu einer Bewusstlosigkeit gekommen. Angehörige hatten berichtet, dass der Patient keine zusammenhängenden Sätze mehr sprechen konnte und auch auf Ansprache nicht reagiert hätte. Es seien Zuckungen im Gesicht und an den Händen aufgefallen und er sei dann mit dem Oberkörper auf den Tisch vornüber gefallen. Eine nachfolgende Schrittmacherkontrolle zeigte keine technische Problematik. Im Speicher des Schrittmachers wurde keine Tachykardie oder Fehlstimulation registriert.

Für uns entscheidend waren die Patientenangaben und Berichte zum Ab-

lauf der Bewusstlosigkeit. Zuckungen und Krämpfe können durchaus bei kardialen Ursachen auftreten, jedoch erst nach Auftreten des Kollapszustandes und der Bewusstlosigkeit. Ein typischer Hinweis für neurologisch bedingte Bewusstlosigkeit mit Krämpfen sind zunächst auftretende Verwirrtheitszustände, Zuckungen im Gesichtsbereich oder Krämpfe bevor ein Kollaps oder Bewusstseinsverlust auftritt.

Bei dem Patienten aus unserem Fallbeispiel wurde dann neurologischerseits ein Schlafentzugs-EEG durchgeführt, das die Diagnose einer fokalen linksseitigen frontotemporalen Epilepsie erbrachte. Bei dieser speziellen Epilepsieform sind begleitende Bradykardien und Asystolien bekannt. Im Rahmen einer Langzeituntersuchung bei Epilepsiepatienten wurde bei insgesamt 377 zerebralen Krampfanfällen eine begleitende EKG-Dokumentation gewonnen. Bei 2,1 % der Fälle wurde eine begleitende Asystolie mit Pausen über 5 Sekunden registriert. Typischerweise treten die Bradykardien oder Asystolien im Rahmen von epileptischen Anfällen erst nach Beginn der typischen neurologischen Symptome auf. Bei dem vorgestellten Patienten war die Implantation eines Schrittmachers sicherlich korrekt, jedoch musste zusätzlich eine antiepileptische Therapie erfolgen. Die links frontotemporale fokale Epilepsie tritt besonders bei Männern über 55 Jahre auch ohne vorangehendes Schädel-Hirn-Trauma auf und ist medikamentös meistens gut behandelbar.

28

Die genaue Anamnese mit Erfassung des Ablaufs der Phase vor, während und nach einer Bewusstlosigkeitsphase ist für die Zuordnung der Synkopengenenese entscheidend. Zuckungen und Krampfstörungen können bei kardialen Synkopen durchaus auftreten, jedoch erst nach Auftreten der Bewusstlosigkeit oder des Kollapszustandes. Der Synkope vorangehende neurologische Symptome mit Verwirrtheit, Zuckungen oder

Krämpfen deuten auf eine neurologische Ursache hin. Die Vermeidung einer Bradykardie verhindert nicht immer eine Synkope, die mit Bradykardie verbunden ist.

Literatur:

Soteriades ES et al. N Engl J Med 2002; 347:878-85

Rugg-Gunn FJ et al. Lancet 2004; 366:2212-19

J. Stockinger