

Bad Krozingen im Mai 2004

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
meine Damen und Herren,

„Wie halten Sie es mit der Myokardbiopsie?“ war lange die Gretchenfrage in der Diagnostik der dilatativen Kardiomyopathie, die Antwort häufig Achselzucken. Eine diffuse koronare Herzkrankheit oder Stammstenose musste ausgeschlossen werden und auch mögliche nutritiv-toxische Ursachen, aber die Myokardbiopsie, die brachte keine therapeutisch verwertbare Information. Zu Recht gehörte deshalb die Myokardbiopsie nicht zum diagnostischen Standardrepertoire des Herz-Zentrums bei dilatativer Kardiomyopathie.

Inzwischen haben uns neue Erkenntnisse umdenken lassen – Vorreiter in Deutschland war die Arbeitsgruppe von Schultheiss und Pauschinger in Berlin. Hochentwickelte immunhistologische Verfahren sowie die inzwischen zuverlässig gewordenen Methoden zur Virusdiagnostik erlauben eine neue therapieorientierte Klassifikation der dilatativen Kardiomyopathie in eine nicht-entzündliche und eine entzündliche Form, letztere mit und ohne Viruspersistenz. Bei der entzündlichen Form mit Viruspersistenz kommt eine Therapie mit Interferonen in Betracht. Dieser Therapieansatz ist aufgrund der bisherigen Daten bei entsprechend vordiagnostizierten Patienten sehr erfolgreichversprechend, aber noch nicht abschließend gesichert. Deshalb bieten wir ihn am Herz-Zentrum nur im Rahmen einer Studie an.

Mit dem Beitrag von Herrn Dr. Wolfgang Zeh in dieser Ausgabe möchten wir Sie umfassend über unsere neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei dilatativer Kardiomyopathie informieren, die wir in Zusammenarbeit mit der Berliner Arbeitsgruppe anbieten können. Herr Dr. Zeh hält engem Kontakt zu dieser Arbeitsgruppe und betreut unser Programm zur Diagnostik und Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie. Wir sind überrascht wie häufig sich gerade bei jüngeren Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie entzündliche Veränderungen mit Parvoviruspersistenz finden. – Vielleicht ergibt sich ja doch die Möglichkeit einer kausalen Therapie.

Ich hoffe, sie hatten schöne Pfingsttage.

Herzlichst Ihr

Franz-Josef Neumann

Fortbildung	4	<i>Die dilatative Kardiomyopathie - eine chronisch virale Kardiomyopathie?</i>
	8	<i>Können Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten Leben retten?</i>
Merkblatt	13	<i>Akutes Koronarsyndrom (ACS) ohne persistierende ST-Hebung</i>
Frühbesprechung	23	<i>Über die Sicherheit einer Dreifach-Therapie mit ASS/ Clopidrogrel und Marcumar/ Warfarin nach Stentimplantation</i>
	25	<i>Kommentar: Wie risikoreich ist die Dreifach-Therapie?</i>
Bereiche und Abteilungen	27	<i>Jubiläum „Pflegermanagement Seminar 2004 - Leiten und Führen im Pflegebereich“</i>
	30	<i>5. Auflage des Lehrbuchs „Herzkrankheiten“ erschienen</i>

Die dilatative Kardiomyopathie – eine chronisch virale Kardiomyopathie?

von W. Zeh

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste der primären Kardiomyopathien. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken stark zwischen 4 und 40 auf 100.000 Einwohner – je nach Diagnostik und angewandten Kriterien. Vielleicht ist die Zahl auch höher, berücksichtigt man die vielen klinisch stummen Verlaufsformen. Der Altersgipfel bei Erstdiagnose liegt zwischen 30 und 50 Jahren, Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Obwohl die koronare Herzerkrankung in unseren Breiten wesentlich häufiger vorkommt, ist die dilatative Kardiomyopathie genauso häufig Ursache einer terminalen Herzinsuffizienz und Anlass einer Herztransplantation. Die 5-Jahres-Mortalität der klinisch relevanten DCM liegt bei ca. 20 %.

Rückblick

Bereits 1947 wurde eine große Arbeit zur Pathogenese entzündlicher Myokarderkrankungen veröffentlicht: Bei 1402 Patienten mit gesicherter Myokarditis wurde bei jeweils 10% als Ursache eine rheumatische bzw. eine diphtherische Herzerkrankung festgestellt (1). In Anbetracht der damaligen Möglichkeiten konnten die restlichen Fälle nicht aufgeklärt werden, aber bald schon wurden Viren als pathogenes Agens vermutet.

In den folgenden Jahrzehnten wurde ein relativer Fortschritt erzielt durch die Entwicklung von Kriterien zur histologischen Beurteilung der endomyokardialen Biopsie (sogenannte Dallas-Kriterien). Es stellte sich jedoch heraus, dass die histologische Beurteilung alleine weder sensitiv noch spezifisch genug ist, um eine exakte Diagnose machen zu können. Auch die Fortschritte der serologischen (Virus-)Diagnostik waren zur Aufklärung einer kardialen Beteiligung nicht hilfreich – schon deshalb, weil die als Ursache vermuteten Viren fast ubiquitär vorkommen, aber in den meisten Fällen keine relevanten Erkrankungen verursachen und somit bei den meisten Menschen eine bedeutungslose Seronarbe hinterlassen.

In Anbetracht dieser unbefriedigenden Diagnostik konnte auch keine spezifische Therapie entwickelt werden – es blieb die klassische Herzinsuffizienztherapie.

Moderne Pathogenese

Erst zahlreiche Tierexperimente und dann auch klinische Studien ergaben, dass eine DCM wahrscheinlich häufig Folgezustand nach einer abgelaufenen Myokarditis ist. Dies wird in einer Meta-Analyse besonders deutlich: Bei 719 Patienten mit klinischer oder histologischer Diag-

nose einer Myokarditis wurde nach durchschnittlich 22 Monaten bei 21 % der Patienten eine klassische DCM festgestellt (2).

So stellt man sich heute den pathophysiologischen Ablauf vor:

- Am Anfang steht die virale Infektion, primär des Intestinums oder des respiratorischen Traktes – je nach Virus. Nach Befall der immunologischen Zellen im jeweiligen Organsystem, die möglicherweise eine Art Reservoir darstellen, wird in einem zweiten Schritt das Myokard befallen. Es kommt zu einer Aktivierung des Immunsystems gegen die viralen Proteine mit dem Ziel der viralen Elimination:

- Die zelluläre Immunantwort besteht aus einer Infiltration des befallenen Myokards mit T-Lymphozyten, Makrophagen und „natural killer cells“.

- Die humorale Immunantwort führt zur Entwicklung von Antikörpern primär gegen Virusproteine. Wie bei anderen immunologischen Erkrankungen auch, können diese Antikörper durch ein sogenanntes molekulares Mimikry auch myokardiale Antigene angreifen – indem sie sie einfach mit Virusbestandteilen verwechseln.

Ist die Immunantwort erfolgreich, werden die Viren eliminiert, die Entzündungsreaktion heilt aus, der Patient wird gesund. Bei einem Teil der Patienten jedoch kommt es zu einer Persistenz der Entzündungsreaktion (Abb. 1):

- Bei manchen Patienten ist die Ursache eine Viruspersistenz, d.h. die Immunantwort führt nicht zu einer Viruselimination. Entweder virale Faktoren (z. B. Proteasen, mutiertes virales Genom) oder eine chronische

Neue Klassifikation der DCM

(nach PD Dr. Pauschinger, Berlin)

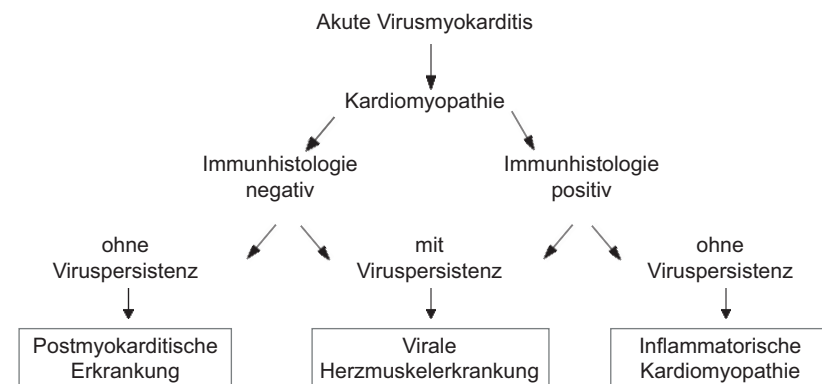


Abb. 1: Pathogenese der DCM

Aktivierung des Immunsystems mit allen negativen Folgen führen zu einer kontinuierlichen myokardialen Schädigung, es kommt zu einer chronisch viralen Kardiomyopathie.

- Bei anderen wird ein ausschließlich autoimmunes Geschehen diskutiert: Die Viren können zwar eliminiert werden, aber die im Rahmen der akuten Myokarditis auftretenden Myozytolyse führen zur Freisetzung kardialer Antigene, die die Produktion von Autoantikörpern zur Folge haben. Der Pathomechanismus ist nicht geklärt, diskutiert werden z. B. toxische Effekte von Zytokinen oder eine Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen, die die extrazelluläre Matrix umbauen (3). Es kommt zu einer inflammatorischen Kardiomyopathie.

Diagnostik

Die geschilderte Pathogenese führt unmittelbar dazu, dass nur eine myokardiale Biopsie mit aufwändiger Probenaufarbeitung eine exakte Diagnose liefert:

- *Immunhistologie:* Es werden dabei vor allem monoklonale Antikörper verwendet, die gegen verschiedene immunkompetente Oberflächenantigene gerichtet sind. Hervorzuheben sind hier die Quantifizierung der CD3-positiven T-Lymphozyten und die verstärkte Expression von endothelialen Zelladhäsionsmolekülen (z. B. HLA, ICAM-1, VCAM-1), die eine transendotheliale Migration von weißen Blutzellen in das Myokard ermöglichen (4).

- *Virologie:* Der Nachweis von Viren im Myokard ist besonders schwer, weil in vielen Fällen die Viruslast gering ist. Erst die Einführung moderner, molekularbiologischer Techniken wie In-situ-Hybridisierung und Polymerase-Kettenreaktion machte den sicheren Nachweis auch geringerer Virusmengen möglich (5).

Die Viren

Schon lange bekannt ist die Kardiotropie des enteralen Coxsackievirus (v. a. B3). Neuere Untersuchungen ergeben, dass andere Viren aber viel häufiger im Myokard nachgewiesen werden:

So wurde bei 3219 Biopsieproben in 46 % der Fälle Virus nachgewiesen, davon bei

- 31,7 % Parvovirus B 19
- 18,4 % humanes Herpesvirus 6
- 7,4 % Epstein-Barr-Virus
- 6,2 % Coxsackievirus
- 1,0 % Adenovirus

(Mitteilung Prof. Kandolf, Tübingen). Besonders interessant ist dabei der häufige Nachweis von Parvovirus B 19 - diesen Erreger brachte man bisher in Zusammenhang v.a. mit pädiatrischen Problemen wie Hydrops fetalis oder Ringelröteln, oder selten Hepatitis oder Meningitis. Problem auch bei diesem Virus ist die hohe Durchseuchung der erwachsenen Bevölkerung (ca. 86 %), sodass ein serologischer Nachweis diagnostisch nicht hilfreich ist. Ein negativer serologischer Befund hat aber einen hohen negativ prädiktiven Wert, d. h. macht eine Parvovirusinfektion sehr unwahrscheinlich.

Therapie

Natürlich gelten die Grundsätze der stadiengerechten Herzinsuffizienztherapie.

Schon seit vielen Jahren wurden immer wieder Versuche unternommen, durch diverse Arten der Immunmodulation einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen. Stellvertretend sei eine Studie erwähnt, die 84 Patienten mit bioptisch gesicherter myokardialer Entzündungsreaktion 3 Monate randomisiert, placebo-kontrolliert immunsuppressiv mit Kortikosteroiden und Azathioprin behandelte. In der Verum-Gruppe verbesserten sich die Hämodynamik und die Symptomatik - auch noch 2 Jahre nach Behandlungsbeginn (6). Eine Bestätigung dieses Ergebnisses durch eine Multi-Center-Studie steht bisher noch aus. Grundsätzliches Problem dieser und ähnlicher Studien ist, dass die sicher nicht seltene Spontanheilung nicht abgewartet wurde und dass kein Virusnachweis geführt wurde. Im Falle eines Virusnachweises ist eine immunsuppressive Therapie sicher kontraindiziert. Ein anderer Ansatz wurde in folgender Untersuchung gewählt: In einer Pilotstudie wurden 38 Patienten (70 % Männer, 53 Jahre alt, EF 41 %) mit Nachweis von Viren im Myokard über 6 Monate mit Interferon- β subcutan behandelt (7). Das Interferon wirkt immunmodulierend (z. B. über eine Erhöhung des Anteils der T-Helfer-Zellen) und kann so zu einer Viruselimination führen. Bei den

meisten Patienten konnten die Viren komplett eliminiert werden - nur bei den Patienten mit humanem Herpesvirus 6 nicht. 68 % der behandelten Patienten ging es klinisch besser, die Ejektionsfraktion besserte sich von 41 % auf 50 %, der enddiastolische Durchmesser nahm von 63 auf 59 mm ab - auch 12 Monate nach Beendigung der Therapie.

Ausblick

Die Ergebnisse der beschriebenen Diagnostik und der Interferon-Pilotstudie sind so ermutigend, dass eine große, randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Multi-Center-Studie zum Nachweis von Virus im Myokard und zur Behandlung mit β -Interferon unter der Federführung von Prof. Schultheiß (Berlin) und mit Beteiligung unseres Zentrums begonnen wurde: Die BICC-Studie (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy). Eingeschlossen werden können Patienten mit der klinischen Diagnose einer DCM, mit stabiler Symptomatik NYHA II-III und einer Ejektionsfraktion zwischen 30 % und 60 %. Bereits 9 Patienten konnten bisher in unserem Zentrum problemlos biopsiert werden, bei 9 Patienten liegt das Ergebnis vor, 6 sind virus-positiv - bei all diesen wurde Parvovirus B 19 nachgewiesen. Diese Patienten werden jetzt behandelt - auf die Ergebnisse dürfen wir gespannt sein. Berücksichtigt man die ernste Prognose dieser oft noch jungen Patienten und die bisher fehlende kausale Therapieempfindlichkeit, erscheinen die Bemü-

hungen gerechtfertigt. Wir werden dann wissen, ob eine Behandlung mit Interferon eine (kausale?) Therapieform bei Patienten mit DCM darstellen wird.

Literatur

- (1) Gore I et al.: *Am Heart J.* 1947; 34: 827-830
 (2) D Ambrosio A et al.: *Heart* 2001; 85: 499-504
 (3) Pauschinger M et al.: *Circulation* 1999; 99: 2750-2756
 (4) Noutsias M et al.: *Circulation* 1999; 99: 2124-2131

- (5) Pauschinger M et al.: *Circulation* 1999; 99: 1348-1354
 (6) Wojnicz R et al.: *Circulation* 2001; 104: 39-45
 (7) Kühl U et al.: *Circulation* 2003; 107: 2793-2798

Workshop Titisee-Neustadt, Freitag den 14.05.2004

Der akute Myokardinfarkt – was haben wir gelernt?

Können Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten Leben retten ?

von H.-P. Bestehorn

Als „State of the Art“-Therapie des akuten ST-Hebungsinfarktes, so gilt heute übereinkunftsgemäß die möglichst frühzeitige perkutane transluminale Koronarangioplastie unter Verwendung von Stents und unter Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Dies sei vor Beantwortung der Titelfrage kurz belegt:

13 randomisierte Studien mit über 3000 Patienten sowie 4 Registrierturen mit über 100.000 Patienten haben gleichlautend gezeigt, dass die Katheterintervention im akuten Myokardinfarkt der Thrombolyse mit einer Mortalitätsreduktion um 30 – 35 % überlegen ist. Seit 1999 hat

diese Erkenntnis Eingang in die Guidelines gefunden und die primäre Angioplastie im akuten Myokardinfarkt ist eine Klasse I-Empfehlung als Alternative zur thrombolytischen Therapie,

- wenn sie innerhalb eines vernünftigen Zeitrahmens erfolgen kann
- wenn sie durch einen erfahrenen Untersucher und
- in einer erfahrenen Umgebung vorgenommen wird.

Dass die Ergebnisse der interventionellen Behandlung mit dem Stenting besser ausfallen als mit der alleinigen Ballondilatation wird, spätestens seit der CADILLAC-Studie aus dem Jahr 2002 nicht mehr bestritten.

Die signifikant besseren Ergebnisse mit Verwendung von Stents beruhen in erster Linie auf einer geringeren Rate der erneuten Revaskularisationen bei deutlich niedrigerem Restenosegrad.

Auch die Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten gehören mittlerweile zum Standard bei der akuten Behandlung des Myokardinfarktes im Rahmen der Katheterintervention. Alle in Tabelle 1 genannten Studien belegen dies mit Surrogatparametern einerseits und mit klinischen kombinierten Endpunkten (Tod, Infarkt und Zielgefäßrevaskularisation) andererseits. Dabei wurde die Inzidenz des kombinierten Endpunktes durch Abciximab in der Regel um relativ ca. 50 % gesenkt. Keine einzige Studie konnte aber bis zu diesem Zeitpunkt ein durch Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten signifikant besseres Überleben belegen.

Insofern ist trotz den Empfehlungen für die State of the Art-Behandlung des akuten Myokardinfarktes zu hinterfragen: „Können Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei der interventionellen Behandlung des akuten Myokardinfarktes Leben retten?“

Kasuistik

Tab. 1: Stenting + GPIIb/IIIa-Antagonisten

Neumann et al. 1998; <i>Circulation</i> 98:2695-701	
RAPPORT	Brener et al. 1998; <i>Circulation</i> 98:734-41
STOPAMI	Schömig et al. 2000; <i>NEJM</i> 343:385-91
ISAR	Neumann et al. 2000; <i>JACC</i> 35:915-21
ADMIRAL	Montalescot et al. 2001; <i>NEJM</i> 344:1895
CADILLAC	Stone et al. 2002; <i>NEJM</i> 346:957-66

Hierzu sei ein Fall aus unserem Katheterlabor aus dem Jahr 1999 vorgestellt: Eine damals 85-jährige Patientin kam mit einer instabilen, Troponin-negativen Angina pectoris zur stationären Aufnahme. Vier Wochen vorher war anlässlich eines Apoplexes die computertomographische Diagnose einer kleineren Hirnblutung festgestellt worden. Im Hinblick auf den angiographischen Befund und der klinischen Instabilität der Patientin hätten wir schon gerne im Vorfeld Glykoprotein-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt, haben aber bei dieser Vorgeschichte und dem Alter der Patientin primär darauf verzichtet.

Bei dieser Patientin kam es nach Stent-Implantation plötzlich zu dramatischen ST-Hebungen und zu der gefürchteten No-flow-Situation, gefolgt von Druckabfall bis hin zum kardiogenen Schock mit extrathorakaler Herzmassage. Unter dieser Situation gaben wir jetzt Abciximab als Bolus intrakoronar und nachfolgend weiter über einen Perfusionskatheter. Bereits nach knapp 10 Minuten baute die Patientin wieder Druck auf, die Situation stabilisierte sich. Angiographisch stellte sich die Vorderwandkranzarterie bald wieder ganz dar, allerdings noch mit deutlichen Zeichen einer Störung der Mikrozirkulation (Abb. 1 a-d). Es kam zu einem Enzymanstieg bis maximal 500 U/l. Im EKG war keine Narbe erkennbar.

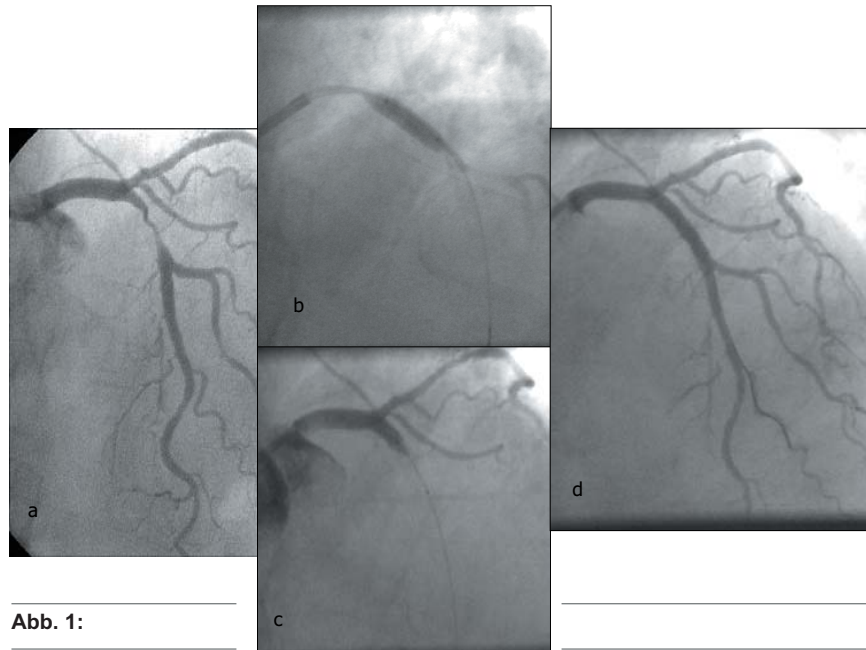


Abb. 1:

Echokardiographisch zeigte sich der linke Ventrikel nur gering mehr geschädigt als vor der Koronarangiographie. Die Patientin konnte ohne neurologische Defizite entlassen werden. In diesem speziellen Fall kann man wohl schon davon ausgehen, dass hier das verwendete Abciximab Leben gerettet hat.

Was hat zu dieser No-flow-Problematik geführt? Es kommt zu einer Verlegung der Mikrovaskulatur, das heißt der koronaren Peripherie. Dies kann auf unterschiedliche Weisen erfolgen: Zum einen werden aus der Plaqueregion Mikroembolie und Thrombozytenaggregate freigesetzt, die die Peripherie verstopfen. Dabei haften Thrombozyten über den von Willebrandt-Faktor an der Stelle

des instabilen Plaques am defekten Endothel und die konsekutiv vermehrte Expression von Oberflächenrezeptoren führt zur Vernetzung der Thrombozyten untereinander. Bei erhaltenem Fluss können so immer wieder Thrombozytenaggregate in die Peripherie embolisieren.

Darüber hinaus kommt es wohl auch zur Embolie von Plaquematerialien, wie dies auch beim elektiven Stenten der Karotiden mit dem Doppler nachgewiesen werden konnte.

Die Frage, ob die distale Embolisation wirklich ein Mortalitätsrisiko birgt, ist durch die systematischen Beobachtungen in der EPIC- und im EPILOG-Studie belegt worden. Patienten mit postinterventionellen Anstiegen der Kreatinkinase hatten in

der Folgezeit eine signifikant mehrfach höhere Mortalität gegenüber den Patienten, die einen normalen CK-Verlauf zeigten (Abb. 2).

Die Plättchen-Mikrothromben entstehen – wie bereits erwähnt – nach Aktivierung über Fibrinogenmoleküle, die an GP IIb/IIIa-Rezeptoren binden und Brücken bilden. Entsprechende Antagonisten dieses Rezeptors können das Zusammenklumpen zu Plättchenaggregaten und damit diese Art der peripheren Embolisation verhindern. Also ist die Frage zumindest zulässig, ob

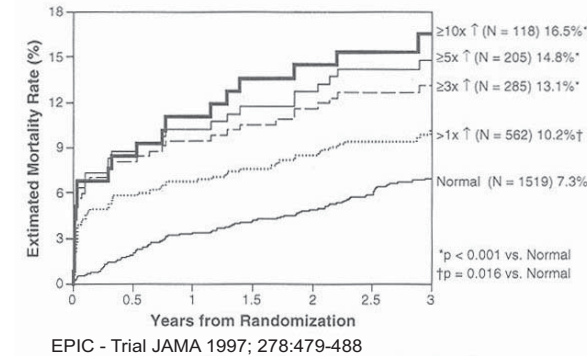
Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung des akuten ST-Hebungsinfarktes Leben retten können.

Dafür sprechen zunächst einmal Surrogatparameter: Neumann und Mitarbeiter (Circulation 1998) konnten zeigen, dass die maximale Flussgeschwindigkeit im Infarktgefäß von unmittelbar postinterventionell zum 14 Tages-Follow-up unter Abciximab signifikant stärker zunimmt als bei den Patienten in der Heparin-alleine-Gruppe. Das gleiche Bild ergibt sich im Hinblick auf die Verbesserung der

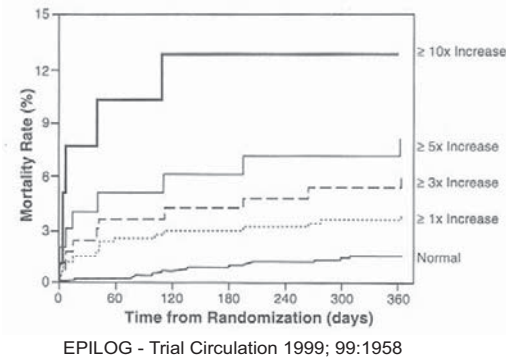
Ventrikel-Wandbeweglichkeit in den betroffenen Segmenten. Auch diese nahm in der Abciximab-Gruppe gegenüber der Heparin-Gruppe signifikant von unmittelbar postinterventionell zum 14. Tag stärker zu (Abb. 3).

Die ACE-Studie von Antoniucci et al. konnte zeigen, dass eine Reduktion der ST-Hebungen um über 50 % in der Abciximab-Stent Gruppe mit 85 % gegenüber 68 % in der nur Stent-Gruppe signifikant häufiger auftrat.

Lassen sich solche Surrogatparameter-Daten in klinischen Ergebnissen wiedererkennen? Mit einem kombinierten klinischen Endpunkt (Tod, Infarkt



EPIC - Trial JAMA 1997; 278:479-488



EPILOG - Trial Circulation 1999; 99:1958

Abb. 2

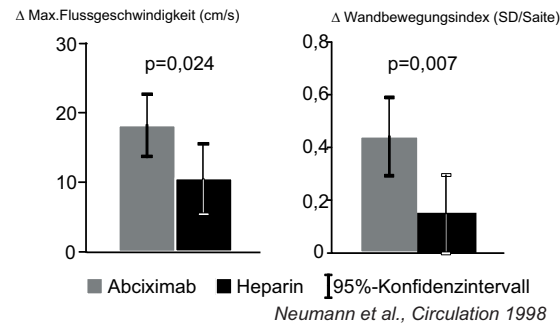


Abb. 3: Abciximab bei primärer PCI im Infarkt (Mikrovaskuläre Perfusion und Erholung der Kontraktion)

und dringliche Reinterventionen) nach 30 Tagen zeigten vier große Studien gleich lautende Ergebnisse mit ca. 50%igen Reduktionen der Inzidenz unter zusätzlichem Abciximab.

Die gepoolten Daten einschließlich der von Antoniucci im Jahr 2003 veröffentlichten ACE-Studie zeigen bezüglich des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen eine relative Risikoreduktion von ca. 45 % (Abb.

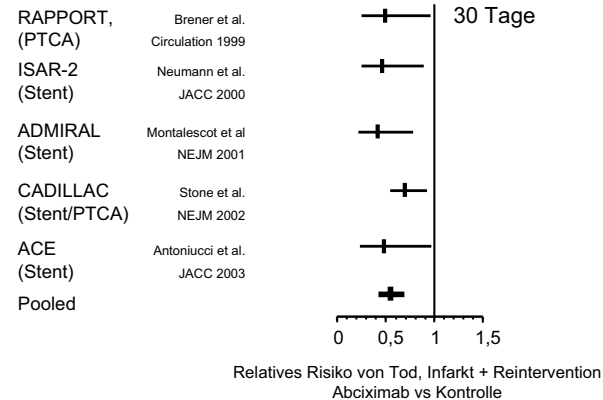


Abb. 4: Abciximab zur PCI im Infarkt (Klinisches Ergebnis)

4). Das Ergebnis ist auch 6 Monate nach der Infarkttherapie zu Gunsten des Abciximab mit einer relativen Risikoreduktion von ca. 20 % noch signifikant.

Wenn man jetzt zum härtesten Endpunkt, dem Tod, kommt, ist diesbezüglich zunächst einmal die Arbeit von Kong aus dem American Journal of Cardiology 2003 interessant. In der kumulativ durchgeführten

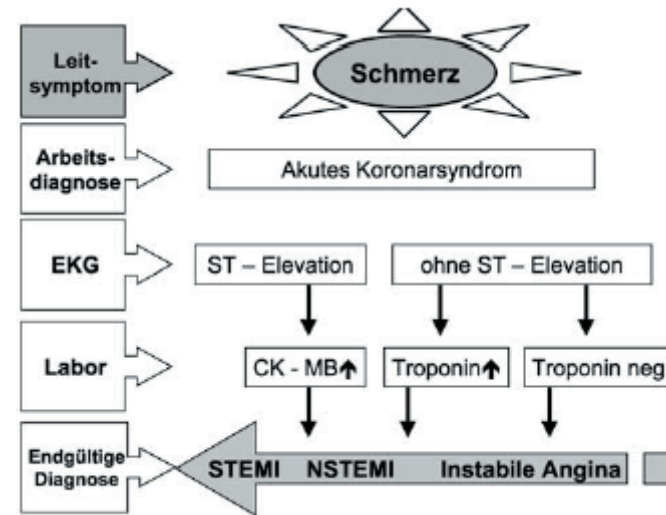
Metaanalyse war das 30 Tages-Ergebnis ab dem Hinzufügen der ADMIRAL-Studie signifikant und war dann noch stärker ausgeprägt unter Hinzunahme der CADILLAC-Daten, was schon dafür spricht, dass gerade die Infarkt-PTCA-Studien hier einen guten Beitrag geleistet haben, das heißt, dass dies der erste Indikator dafür ist, dass IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten tatsächlich Leben retten konnten (Abb. 5).

Eine kurz vor der Veröffentlichung stehende Metaanalyse von De Luca und aus der Arbeitsgruppe Suryapranata führt uns in der Frage, ob Glykoprotein-Rezeptorantagonisten im akuten Myokardinfarkt Leben retten, noch weiter. Hier gingen nun nur Studien ein, bei denen im Rahmen eines Myokardinfarktes interven-

Akutes Koronarsyndrom (ACS) ohne persistierende ST-Hebung

(Gekürzte Fassung der 2004 vom Vorstand der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie herausgegebenen Empfehlungen. Vollständige Fassung unter www.dgk.org/leitlinien/index.aspx; siehe auch Zeitschrift für Kardiologie 2004; 93:72-90).

Die kardiovaskulären Erkrankungen stehen an erster Stelle der Todesursachenstatistik in der Bundesrepublik Deutschland und den anderen westlichen Industriestaaten. Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom (ACS) werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Da die Übergänge dieser klinischen Formen fließend sind, hat es sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI/instabile Angina) zu unterscheiden. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen erscheint diese Einteilung gerechtfertigt.



Empfehlungsstärke

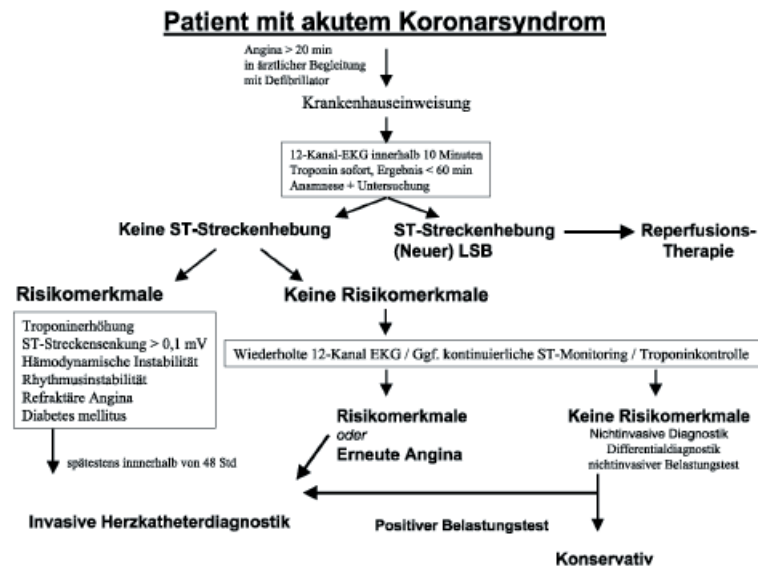
- Klasse I:** Gute Evidenz oder allgemeine Akzeptanz, dass Maßnahme nützlich und effektiv ist.
- Klasse IIa:** Umstritten, aber überwiegende Evidenz, dass Maßnahme nützlich und/oder effektiv ist.
- Klasse IIb:** Umstritten, aber überwiegende Evidenz, dass Maßnahme nicht nützlich und/oder ineffektiv ist.

Evidenzgrad

- A:** Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Meta-Analysen.
- B:** Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren nicht-randomisierten Studien oder Registern.
- C:** Konsensus-Meinung der Expertengruppe ist wesentliche Grundlage.

Diagnose und Risikostratifizierung des ACS ohne ST-Hebung

Jährlich werden in Deutschland ca. 350.000 - 400.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebung behandelt. Leitsymptom ist der akute thorakale Schmerz. Dahinter verbirgt sich ein großes Spektrum von funktionellen Beschwerden bis zur akut lebensbedrohlicher Myokardischämie. Diagnose und Risikostratifizierung sind beim ACS unmittelbar miteinander verbunden und werden deshalb zusammen abgehandelt.



Anamnese und klinischer Befund

Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist der akute Thoraxschmerz, der allerdings eine niedrige Spezifität aufweist. Die Angina kann sich erstmals (de novo) oder als eine Akzeleration einer bisher stabilen Symptomatik präsentieren. Verdächtig für das Vorliegen eines ACS und damit prognostisch bedeutsam sind „Ruhebeschwerden“ von mehr als 20 Minuten Dauer. Charakteristisch ist die Besserung auf antiischämische Medikamente wie z.B. von sublingualen Nitraten innerhalb von 5 Minuten. Bei jüngeren (<40 Jahre) und älteren (>75 Jahre) Patienten, sowie Diabetikern und Frauen ist der Schmerz häufig atypisch.

Anamnestische Daten wie

- Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, Lebensalter, Geschlecht, Niereninsuffizienz),
- frühere Ereignisse (Myokardinfarkt, aorto-koronare Bypass-OP, Koronarintervention)

erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und damit auch für ein ACS.

Die *klinische Untersuchung* gehört zur Erstevaluierung des Patienten. Befunde wie z. B. Stauungszeichen sind wenig spezifisch. Für die möglichen Differentialdiagnosen kann die klinische Untersuchung aber wegweisende Befunde liefern (z. B. Pleuritis, Perikarditis, dissezierendes Aortenaneurysma).

Elektrokardiographie (EKG)

Das EKG nimmt eine zentrale Stellung bei Diagnosestellung und Risikostratifizierung ein. Deshalb sollte ein 12-Kanal-EKG sofort (innerhalb von 10 Minuten), bei jeder Schmerzepisode und nach 6–12 Stunden geschrieben werden (I-A/C).

Biochemische Marker

In der Evaluierung des Patienten mit ACS ohne ST-Hebung sind biochemische Marker heute unverzichtbar. In der klinischen Routine stehen Marker der Zellnekrose für die Akutphase und Marker der Inflammation für die langfristige Prognosebeurteilung zur Verfügung.

Als Marker der Zellnekrose sind die *Kreatinkinase (CK)* und das *Isoenzym MB* weit verbreitet und haben bei Erhöhung prognostische Aussagekraft. *Troponin T* und *Troponin I* sind jedoch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen. Deshalb basiert die neue Infarktdefinition der ESC und ACC/AHA Consensus Konferenz entsprechend auf diesen neuen biochemischen Parametern. *Myoglobin* ist *nicht geeignet* für die Diagnose oder Risikostratifizierung beim ACS ohne ST-Hebung.

Die Troponine nehmen in den europäischen und amerikanischen Empfehlungen zum ACS eine zentrale Stellung bei Diagnosestellung und Risikostratifizierung ein. Dies gründet sich auf eine große Zahl von Studien in denen auch die therapeutischen Konsequenzen entwickelt wurden. Erhöhte Troponinwerte finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit ACS ohne ST-Hebung.

Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko im 30 Tage Verlauf und ist heute als Standard in der Notfalldiagnostik (I-A) zu fordern.

Empfehlung zur Diagnostik/Risikostratifizierung

- Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom müssen überwacht und unverzüglich weiter diagnostisch abgeklärt werden. Dies hat in der Regel in einer Notfallaufnahme in einem Krankenhaus zu erfolgen. Bei andauernden, typischen Schmerzen in Ruhe (> 20 min) muss der Transport ins Krankenhaus in ärztlicher Begleitung durchgeführt werden (I-C).
- Der Patient muss in der Klinik unverzüglich von einem Arzt gesehen und untersucht werden (I-C).
- Ein 12-Kanal-EKG ist vom Notarzt prästationär, bzw. spätestens innerhalb von 10 Minuten nach Ankunft im Krankenhaus zu schreiben und von einem qualifizierten Arzt zu beurteilen (I-A/C).

Eine erneute Registrierung bei jeder neuen Schmerzepisode und nach 6–12 Stunden zu wiederholen (**I-A/C**).

- Patienten mit ST-Streckenhebung oder Linksschenkelblock im EKG sind einer entsprechenden Therapie zuzuführen (**I-A**).
- Blutentnahmen zur Messung von Troponin T oder Troponin I (quantitativ oder qualitativ mittels Schnelltest) haben sofort zu erfolgen. Das Ergebnis sollte spätestens 60 Minuten nach Aufnahme vorliegen (**I-C**).
- Bei negativem ersten Testergebnis muss eine zweite Messung im Zeitfenster 6–12 Stunden nach der Aufnahme erfolgen (**I-A**). Bei persistierenden oder rezidivierenden Beschwerden kann es auch erforderlich werden, weitere Messungen durchzuführen.
- Patienten mit ACS und folgenden Merkmalen sind als Risikopatienten für Tod/Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen einzustufen und erfordern eine invasive Abklärung (**I-A**):
 - Troponin T oder Troponin I Erhöhung,
 - ST-Senkung ($> 0,1$ mV) im EKG,
 - hämodynamische Instabilität (z. B. Schock),
 - Rhythmusinstabilität (Kammerflimmern, -flattern, ventr. Tachykardien),
 - Diabetes mellitus.

Therapie des ACS ohne ST-Hebung

Die prästationären Therapiemaßnahmen folgen denen bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt. Der NSTEMI kann letztendlich erst stationär sicher ausgeschlossen werden.

Allgemeinmaßnahmen bei akutem Koronarsyndrom

- Lagerung mit 30° angehobenem Oberkörper
- Herz-Lungen-Auskultation
- Periphere Verweilkanüle
- RR-Messung
- 12-Kanal-EKG
- Rhythmusmonitoring

Primärtherapie bei akutem Koronarsyndrom

- O₂ über Nasensonde/Maske (4–8 l/ min)
- Glyzeroltrinitrat 0,4–0,8 mg s. l., evtl. wiederholt u. U. Infusion 1–6 mg/h bei schwerer Linksherzinsuffizienz/(Cave RR < 90 mmHg und/oder höhergradiger AV Block)
- Morphin 3–5 mg i. v., ggf. wiederholt bis Schmerzfreiheit
- bei vagaler Reaktion Atropin 0,5 mg i. v., ggf. wiederholt
- bei Übelkeit/Erbrechen Antiemetika (z. B. Metoclopramid)

- bei Tachykardie (trotz Schmerzfreiheit und fehlenden Zeichen der Linksherzinsuffizienz) langwirksamer Beta-Blocker (z. B. Metoprolol 5 mg langsam i. v.)
- Azetylsalizylsäure (≥ 250 mg i. v.)
- Heparin 70 U/kg i. v., max. 5000 U, oder: Enoxaparin 30 mg i. v.+1 mg/kg s. c.

Akuttherapie im Krankenhaus

Die Akuttherapie im Krankenhaus hat zum Ziel, Beschwerdefreiheit zu erreichen und Komplikationen wie Myokardinfarkt und Tod zu verhindern. Voraussetzung für die spezifische Therapie ist die richtige Diagnose bzw. Risikostratifizierung. Nur Patienten mit erhöhtem Risiko (s. o.) profitieren von den pharmakotherapeutischen und invasiven Maßnahmen (**I-A**). Die Mehrzahl der Patienten wird allerdings in Krankenhäusern gesehen, die nicht über invasive Möglichkeiten verfügen. Der Aufbau einer entsprechenden Logistik im Sinne eines Netzwerks mit kardiologischen Kompetenzzentren ist deshalb flächendeckend zu fordern.

Die **antiischämische Therapie** hat zum Ziel, die Beschwerden des Patienten zu lindern. Bei ca. 80% der Patienten mit instabiler Angina kann eine deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik erreicht werden, was auch diagnostisch zur Abgrenzung zum Myokardinfarkt genutzt werden kann. Zur Verfügung stehen Nitrate, Beta-Blocker und ggf. Kalziumantagonisten:

Therapie	Früher Vorteil		Nachhaltiger Effekt	Langzeiteffekt Reduktion Tod/AMI	Empf. Stärke
	anti-ischäm.	Prävention Tod/AMI			
Beta-Blocker	A	B	B	A	I
Nitrate	C	-	-	-	I
Kalziumantag. ¹	B	B	-	-	IIa
Thienopyridine	-	A	A	A	I
ASS	B	B	B	B	I
Gp IIB/IIA-Ant. ²	A	A	A	A	I
unfrakt. Heparin	C	B	-	-	I
niedermol. Heparin	A	A	A	C ³	-
Revaskularisation	A	A	A	A	I

¹ Nifedipin nur in Kombination mit Beta-Blocker; ²abhängig von Substanz; ³ in Untergruppen

Die **gerinnungshemmende Therapie** ist in den letzten Jahren durch neue anti-thrombotische und plättchenhemmende Substanzen bereichert worden. Eine fibrinolytische Behandlung ist ohne ST-Hebung im EKG nicht indiziert.

Antithrombine: Die Empfehlung, bei instabiler Angina, unfraktioniertes Heparin zusätzlich zu ASS zu geben, stützt sich auf die Metaanalyse kleinerer Studien, die eine statistisch nicht signifikante ($p=0,10$), relative Reduktion des Risikos von Tod und Myokardinfarkt von 26% zeigt. Nach Absetzen von Heparin ist ein Anstieg der Ereignisrate (Rebound) beobachtet worden. Trotz Fehlen ausrei-

chend großer Studien wird eine PTT-gesteuerte Heparintherapie allgemein als pragmatisches Behandlungskonzept empfohlen. Nach einem anfänglichen Bolus von maximal 5000 E gefolgt von einer Infusion von 1000 E/Std. sollte nach 6 Std. die erste Kontrolle erfolgen (Ziel: aPTT 1,5–2fache Norm, 60–70 Sek.) (I-C). Bisher konnte nicht gezeigt werden, dass niedermolekulare Heparine in einem Behandlungskonzept mit frühzeitiger Revaskularisation effektiver sind als unfraktioniertes Heparin.

Thrombozytenaggregationshemmer

Aspirin (ASS) rechnet zur Standardtherapie, die hochwirksam und kosteneffektiv ist. Die anfänglich hohen Dosierungen sind wegen des erhöhten Blutungsrisikos wieder verlassen worden. Die in Deutschland verbreitete Dosierung von 100 mg täglich ist als ausreichend anzusehen (I-A/C). Bei Patienten, die bisher nicht chronisch Aspirin eingenommen haben, ist eine Sättigungsdosis von 250–500 mg, am besten intravenös (Wirkungseintritt nach ca. 3 Minuten) zu empfehlen.

Das Thienopyridin **Clopidogrel** hemmt die durch ADP (Adenosindiphosphat) induzierte Thrombozytenaktivierung. Erste Hinweise für eine Wirksamkeit dieser Substanzgruppe stammen von einer Studie mit dem Vorläuferpräparat Ticlopidin. In der Dauerbehandlung ist die Dosierung von 75 mg Clopidogrel/Tag eingeführt. Ein Wirkungseintritt von Clopidogrel kann nach ca. 6 Stunden durch Gabe von 300 mg und beschleunigt nach ca. 3 Stunden durch 600 mg erreicht werden.

Glykoprotein (GP) IIb/IIIa Antagonisten blockieren die Bindung von Fibrinogen an die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren und damit die Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen Thrombozyten. Bei entsprechender Dosierung lässt sich auf diese Weise die Thrombozytenaggregation um über 90% inhibieren. Orale Darreichungsformen haben sich als nachteilig erwiesen. Dagegen ist die Wirksamkeit der intravenösen GP-IIb/IIIa-Antagonisten, Abciximab, Tirofiban und Eptifibatide, in großen randomisierten Studien unter verschiedenen Bedingungen untersucht worden.

	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatide
Handelsname	ReoPro	Aggrastat	Integrilin
Chemie	Antikörper	Peptid-Mimetikum	Peptid
Rezeptorbindung	irreversibel	reversibel	reversibel
Molekulargewicht	47 650 D	495 D	832 D
Plasmahalbwertszeit	10 min	2 Std.	2 Std.
Wirkung	6-12 Std.	4 Std.	4-6 Std.
Antagonisierung	Thrombozyten	Dialyse	Dialyse

Invasive versus konservative Strategie

Ältere Studien (VANQWISH, TIMI IIIB) zeigten keinen Vorteil für eine frühe Revaskularisation bei Patienten mit akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung. Durch die Fortschritte der Technik und der medikamentösen Begleittherapie hat sich diese Ansicht gewandelt. Unabhängig vom Primärerfolg der Pharmakotherapie verfolgt die heutige Behandlungsstrategie eine frühe Koronarangiographie, um durch Katheterintervention oder Bypassoperation eine koronare Revaskularisation zu erreichen. Die Ergebnisse der FRISC II, der TACTICS-TIMI 18 und der RITA-3-Studie zeigen einheitlich, dass durch die invasive Behandlungsstrategie das Risiko für Tod und Myokardinfarkt signifikant gesenkt wird.

Operative Therapie: Während ältere Studien, wie VANQWISH, noch die Vermutung nahe legten, dass die koronare Bypassoperation bei instabiler Angina mit einem exzessiv hohen Risiko verbunden ist, zeigen neuere Studien, dass in erfahrenen Zentren die koronare Bypassoperation bei instabiler Angina mit nahezu dem gleichen Risiko durchgeführt werden kann wie bei stabiler Angina. So betrug die Letalität im ersten Monat von chirurgisch behandelten Patienten in FRISC II 2% und in TACTICS-TIMI 18 1,7%.

Interventionelle Therapie: Studien aus den frühen neunziger Jahren haben gezeigt, dass das für relevante Kovariablen adjustierte Risiko einer Ballonangioplastie bei instabiler Angina etwa dreifach höher ist als bei stabiler Angina. Die Möglichkeit der Stentimplantation hat die Katheterintervention beim akuten Koronarsyndrom deutlich sicherer gemacht. So ergab sich, dass bei Stentimplantation mit antithrombozytärer Zweifachtherapie (ASS und Ticlopidin) das adjustierte Risiko bei instabiler Angina nur noch 1,6fach höher ist als bei stabiler Angina. Ergänzt man die antithrombozytäre Zweifachtherapie um einen intravenösen GP-IIb/IIIa-Antagonisten, so kann die Katheterintervention mit Stentimplantation bei instabiler Angina mit nahezu dem gleichen Risiko durchgeführt werden wie bei stabiler Angina, wie Studien mit Abciximab bzw. Eptifibatide (EPISTENT, ESPRIT, TARGET) zeigen.

Nachbehandlung

Die Standard-Nachbehandlung mit ASS und Clopidogrel (I-B) ist bereits dargestellt worden. Die übrige medikamentöse Therapie folgt den Empfehlungen für die stabile Angina (siehe entsprechende Leitlinien).

Medikament	Evidenz	Empfehlung
Aspirin (ASS)	A	I
Clopidogrel ohne Intervention - 9 Monate	B	I
Clopidogrel nach PCI - 1 Monat	A	I
- 9 Monate	B	I
Beta-Blocker	B	I
ACE-Hemmer - LVEF < 40%	A	I
- LVEF > 40%	C	I
Statine - LDL > 130 mg/dl	A	I
- LDL > 100 mg/dl	C	I
Nitrate (bei Angina)	C	I
Kalziumantagonisten*	C	I

* Nicht-Dihydropyridine bei Beta-Blocker-Kontraindikationen

Therapie-Empfehlungen

- Bei allen Patienten mit definierten Risikomerkmale ist unabhängig von ihrer Symptomatik eine möglichst rasche invasive Diagnostik anzustreben (**I-A**).
- Die invasive Diagnostik und ggf. Intervention sollte so früh wie möglich, spätestens innerhalb von 48 Stunden (**I-A**) erfolgt sein.
- Alle Patienten sollten sofort ASS (250–500 mg als i.v. Sättigungsdosis) erhalten; ASS (100 mg/d) ist lebenslanglich weiterzuführen (**I-A**).
- Zusätzlich zu ASS sollten alle Patienten mit instabiler Angina intravenöses unfractioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin erhalten (**I-A/C**).
- Patienten mit definierten Risikomerkmale sollten periinterventionell mit einem intravenösen *GP-IIb/IIIa-Antagonisten* behandelt werden (**I-A**). In der Vorbehandlung ist bei unbekanntem Koronarstatus *Tirofiban* oder *Eptifibatide* einzusetzen. *Abciximab* ist zu nehmen, wenn bei bekanntem Koronarstatus eine PCI innerhalb von 24 Stunden geplant ist.
- Alle Patienten sollten noch vor der Koronarangiographie *Clopidogrel* in einer Sättigungsdosierung erhalten. Sofern die Koronarangiographie so früh durchgeführt wird, dass keine Wirkung zu erwarten ist, kann die Gabe auch erst direkt postinterventionell erfolgen (**I-C**).
- Clopidogrel ist für mindestens 9 Monate zu empfehlen (**I-B**).
- Bei Patienten ohne Risikomerkmale ist ein konservatives Vorgehen, das die Indikation zur Koronarangiographie von dem Ergebnis funktioneller Tests abhängig macht, dem invasiven Vorgehen nicht unterlegen (**I-B**).

Fortsetzung von S. 12

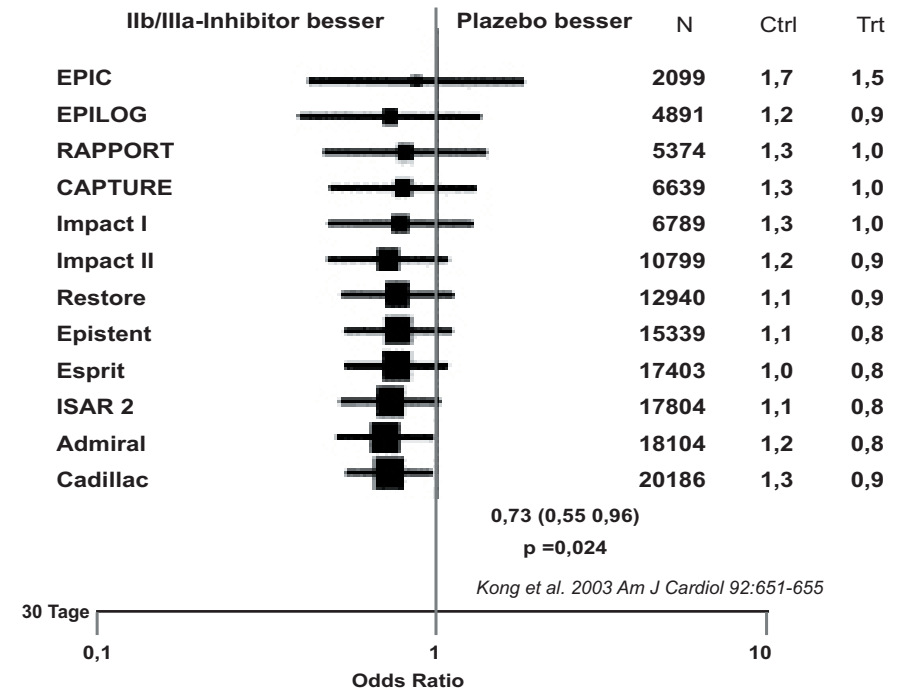


Abb. 5: Relatives Risiko Tod nach PCI mit/ohne GP IIa/IIIb-Rezeptorantagonisten - kumulative Metaanalyse

tionell vorgegangen wurde. Aus der Metaanalyse ist nicht nur erkenntlich, dass die Primär-PTCA mit Abciximab bezüglich der Mortalitätsdaten nach 6 und 12 Monaten einen deutlichen Vorteil zu Gunsten des Abciximab ausweist, sondern es ist auch erkenntlich, dass mit der ACE-Studie erstmals eine Einzelstudie einen signifikanten Mortalitätsvorteil mit Abciximab erbringt (Abb. 6). Auch bei besonders schweren Myokardinfarkten, die mit einem kardiogenen Schock einhergehen, scheint zusätzliches Abciximab wirksam zu sein: Anhand einer Beobachtungsstudie konnten Antoniucci et al.

(2002) trotz einer nur geringen Patientenzahl von 77 nach 30 Tagen eine mit Abciximab signifikant niedrigere Sterblichkeit nachweisen, nämlich 42 % versus 18 %.

Da fast alle Studien im akuten Myokardinfarkt mit Abciximab durchgeführt wurden, erhebt sich nun natürlich die Frage:

„Sind alle Glykoprotein-Rezeptoren gleich zu bewerten?“ Dazu muss man feststellen, dass zum Vergleich zwischen Abciximab und anderen Glykoprotein-Rezeptorantagonisten bei primärer PTCA im akuten Myokardinfarkt keine spezifischen Daten vorliegen. Bisher liegt beim

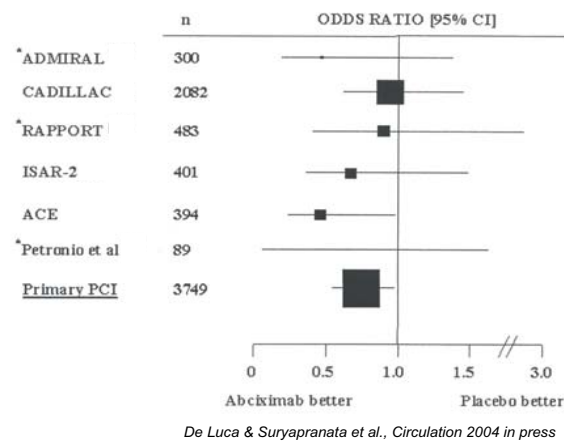


Abb. 6: Abciximab und PCI in AMI: Mortalität 6-12 Monate

ein Wirksamkeitsnachweis nur für das Abciximab vor und Daten aus anderen Vergleichsstudien wie z. B. die TARGET-Studie erlauben hier keine übertragbare Antwort. Im Prinzip sollten aber auch die niedermolekularen Substanzen in einer adäquaten Dosierung in der Lage sein, die Sterblichkeit zu reduzieren.

Bleibt noch die Frage übrig, ob mit dem vorzeitigen Einsatz – also eventuell schon präklinisch- von Glykoproteinrezeptoren im akuten Myokardinfarkt eine zusätzliche Verbesserung zu erzielen ist. Hierzu gibt es Hinweise aus der ADMIRAL-, SPEED- und TIMI 14-Studie, dass die Rate an TIMI 3-Flüssen in den Infarktgefäßen durch Abciximabgabe prähospital gesteigert werden kann. Als prospektive Studie mit klinischen Endpunkten wird dies allerdings erst die FINESSE-Studie klä-

ren, die drei Strategien randomisiert miteinander vergleicht:

- frühe Gabe von einer halben Dosierung Reteplase und Abciximab
- früh Abciximab und
- Abciximab erst im Katheterlabor

wobei von den 3000 geplanten Patienten sind bisher knapp die Hälfte eingeschlossen wurden.

Zurück zur Eingangs gestellten Frage: „Akuter Myokardinfarkt, können IIB/IIIa-Glykoprotein-

Rezeptorantagonisten Leben retten? Aufgrund der Datenlage kann man diese Frage heute mit „ja“ beantworten, wenn man den Einsatz dieses Medikamentes im Rahmen der Katheterintervention betrachtet. Der Hinzugewinn fällt allerdings gegenüber den Maßnahmen PTCA und Stent deutlich geringer aus. Aufgrund der metaanalytischen Berechnungen kommt man zu einer Absenkung des Mortalitätsrisikos auf absolut etwa 1% und die „number needed to treat“, um ein Leben zu retten, liegt bei etwa 100. Im Herz-Zentrum Bad Krozingen wird Abciximab bei allen interventionell behandelten Infarktpatienten verabreicht, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Literatur beim Autor

Über die Sicherheit einer Dreifach-Therapie mit ASS/Clopidogrel und Marcumar/Warfarin nach Stentimplantation

Die Doppeltherapie ASS und Clopidogrel nach Stentimplantation hat sich durchgesetzt. Es gibt aber auch Patienten mit gleichzeitiger Indikation für eine Antikoagulation (zum Beispiel nach Klappenersatz oder bei absoluter Arrhythmie).

Über die Sicherheit einer dann notwendigen 3-fach-Gerinnungstherapie gab es bisher keine umfangreicheren verlässlichen Daten.

In der in der Märzangabe 2004 des American Heart Journal erschienenen Arbeit: „Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation“ (Am Heart J 2004; 147:463-467) beschäftigen sich Orford et al. in diesem Zusammenhang vor allem mit folgenden Fragen:

- Wie hoch ist die Blutungskomplikationsrate?
- Wo/wann treten die Blutungen auf?
- Welche therapeutischen Konsequenzen mussten gezogen werden?

Patientenkollektiv:

Orford et al. untersuchten Patienten mit Implantation mindestens eines Stents, die mit einer dreifach antikoagulationstherapie (ASS + Clopidogrel + Warfarin) entlassen worden waren. Ausgeschlossen wurden Patienten,

die sich vor Stentimplantation im kardiogenen Schock befunden hatten, oder bei denen nach Stentimplantation eine Brachytherapie erfolgt war. Zwischen Januar 2000 und August 2002 wurden 65 mit Dreiertherapie (ASS/Clopidogrel und Warfarin-Therapie für 4 Wochen) entlassene Patienten registriert und nach 6 und 12 Monaten entsprechend einer standardisierten Verlaufskontrolle nachkontrolliert. Diese Patienten wurden telefonisch gezielt zu folgenden Punkten befragt:

- Gab es Nachblutungsprobleme?
- Musste deshalb die Therapie geändert werden?
- Hatten die Patienten alle drei Medikamente auch wirklich eingenommen?
- Waren sie während der 3-fach-Therapie medizinisch untersucht worden?
- Mussten sie in einem Krankenhaus stationär behandelt werden?

Ergebnisse:

Von den 65 Patienten hatten periinterventionell 5 Patienten Hämatome (> 5 cm) an den Punktionsstellen, 2 Patienten benötigten wegen Nachblutungen Nachkompressionen und ein 1 Patient erhielt wegen einer Leistenblutung eine Transfusion.

Bei 6 der 65 Patienten ereigneten sich Blutungen, die nicht dem direkten periinterventionellen Zeitraum zugeordnet wurden. Die einzelnen Fälle werden im Folgenden kurz dargestellt.

Fall 1: 77-jährige Patientin. Indikation für Warfarin: war eine pAvK + KHK + zerebrovasculäre Erkrankung. 2 Wochen postinterventionell Krankenhausaufnahme mit gastrointestinaler Blutung und einem Hb von 6,9 g/dl, endoskopisch als Ursache zahlreiche Polypen im Dickdarm. Bei Aufnahme wurde ein INR von 12,4 bestimmt.

Procedere: ASS/Clopidogrel abgesetzt, Warfarin nach Neueinstellung weiter gegeben.

Fall 2: 76-jähriger Patient, Indikation für Warfarin: Aortenklappenersatz.

Wiederaufnahme 24 Std. später wegen eines 10 cm großen Leistenhämatomes.

INR 1,0, sonographisch kein Aneurysma/Fistel. Procedere: Überwachung, Beibehaltung der Therapie.

Fall 3: 83-jähriger Patient, Indikation für Warfarin: chronische absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Wiederaufnahme nach 2 Wochen wegen schwerer Hämaturie, jetzt INR 9,6. Procedere: Nach Pausieren des Warfarin und Vit. K-Gabe unter Fortsetzung der Therapie mit ASS/Clopidogrel Neueinstellung mit Warfarin und Entlassung mit 3-fach-Therapie.

Fall 4: 62-jähriger Patient, Indikation für Warfarin: chronische absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Wiederaufnahme nach 9 Tagen wegen oberer gastrointestinaler Blutung aus einem Ulcus duodeni. Bei Aufnahme INR 3,7, Hb 11,2 g/dl. Procedere: ASS/Warfarin abgesetzt, Entlassung mit Clopidogrel 75 mg als Monotherapie (4 Wo), danach Warfarin als Mono-Therapie.

Fall 5: 75-jähriger Patient, Indikation für Warfarin: Aortenklappenersatz. Der Patient bekam Nasenbluten, das von selbst aufhörte. Maßnahmen waren nicht erforderlich.

Procedere: Clopidogrel wurde abgesetzt, ASS und Warfarin weiter gegeben.

Der INR zum Zeitpunkt des Nasenblutens wird in der Studie nicht angegeben.

Fall 6: 81-jährige Patientin, Indikation für Warfarin: Aortenklappenersatz.

Bei der Patientin floss im Verlauf (Otitis externa?) blutiges Sekret aus dem Ohr. Maßnahmen waren nicht nötig. Procedere: 2 Tage Pausieren des Warfarin, danach Fortsetzung der 3-fach-Therapie. Der INR zum Zeitpunkt des Nasenblutens wird in der Studie nicht angegeben.

Schlussfolgerungen der Autoren

Zwei der Patienten hatten leichte selbstlimitierende Blutungen. Ein Patient mit INR 1,0 hatte nach 24 Std. ein eher nicht der Warfarin-Gabe zuzuschreibendes Hämatom ohne Nachweis eines bestehenden Gefäßproblems. Bei zwei Patienten mit INR 12,4 bzw. 9,6 wären die Blutungen bei richtiger Einstellung des INR wahrscheinlich nicht aufgetreten.

Die in dieser Studie errechneten 9,2 % Blutungskomplikationen legen nach Ansicht der Autoren (trotz eines 95% CI von 3,5-19,0) nahe, dass das Blutungsrisiko im Vergleich zum 2-fach Regime mit ASS + Thienopyridine (1,8%) oder ASS + Warfarin (6,5%) erhöht sei.

E. Philipps

Kommentar

Aggregationshemmung bei antikoagulierten Patientin nach Stentimplantation: Wie risikoreich ist die Dreifach -Therapie?

Gegenwärtig erhalten etwa 500.000 Patienten in der Bundesrepublik orale Antikoagulanzen, in den meisten Fällen Marcumar. Häufige Indikationen sind tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, Vorhofflimmern und Zustand nach Kunststoffklappenersatz. Bei einer bedeutsamen Anzahl dieser Patienten liegt zusätzlich eine koronare Herzerkrankung vor, die im Verlauf neben anderen therapeutischen Maßnahmen auch eine koronare Intervention mit Stentimplantation erforderlich macht. Dabei stellt sich immer wieder die Frage nach der Handhabung der Antikoagulation und der Aggregationshemmung. Nach den grundlegenden Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von A. Schömig und F.-J. Neumann (1996) besteht allgemeiner Konsens, dass die kombinierte Gabe von Thienopyridin (Clopidogrel) und Aspirin einen besseren Schutz vor frühen Stentthrombosen und anderen kardialen Komplikationen - wie einem Myokardinfarkt - gewährt als die orale Antikoagulation. Auf der anderen Seite ist erneut durch eine kürzlich erschienene, vorzeitig beendete Studie mit Clopidogrel und Aspirin bei Patienten nach Aorten-

klappenersatz gezeigt worden, dass diese Art der kombinierten Aggregationshemmung keinen ausreichenden Schutz vor Klappenthrombosen und Thromboembolien bei Patienten nach Klappenersatz bietet (Schlitt 2003). Aus diesem Grunde wurde im Herz-Zentrum und in vielen anderen Kliniken bei diesen Hochrisiko-Patienten nach Stentimplantation die Behandlung mit Marcumar neben einer gleichzeitigen Aggregationshemmung mit Clopidogrel und Aspirin durchgeführt. Die Ergebnisse unserer Klinik werden derzeit ausgewertet. Der erste Untersuchung, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt, wurde gerade publiziert. (s. Beitrag von Dr. Philipps).

Auch wenn es sich dabei noch um eine kleine Zahl von Patienten handelt, gibt der Artikel doch Hinweise darauf, dass die zeitlich limitierte Kombinationstherapie von Clopidogrel, Aspirin und oralen Antikoagulantien dann mit einem akzeptablen Risiko verbunden ist, wenn die Antikoagulation strikt im therapeutischen Bereich gehalten wird. 2 der 6 Blutungen traten bei INR-Werten auf, die weit oberhalb des therapeutischen Bereiches lagen und da-

mit auch allein schon zu Blutungen führen können. Ein weiterer Patient entwickelte eine Magenblutung aufgrund einer organischen Ursache (erosive Gastritis).

Obwohl dringend weitere Studien zum Risiko dieser Kombinations-Therapie erforderlich sind, kann durch folgende *Maßnahmen eine Reduktion des Blutungs-Risikos erzielt und im Falle von drohenden Komplikationen schnelle Hilfe ermöglicht werden:*

- Patienten und betreuende Ärzte sollten intensiv darüber informiert werden (Arztbrief), dass die Dreifach-Therapie bei konventionellen, unbeschichteten Stents für vier Wochen, bei beschichteten Stents für sechs Monate fortgeführt werden sollte.

- Da während dieser Zeit ein erhöhtes Risiko für Blutungen besteht, **muss** die Intensität der oralen Antikoagulation mit dem INR-Wert **häufiger** (mindestens einmal pro Woche) kontrolliert werden. Dabei sollte der jeweils untere therapeutische Wert des INR-Zielbereiches angestrebt werden, z. B. bei Zustand nach Aortenklappenersatz Ziel- INR 2,5, bei Mitralklappenersatz INR 3.0. Der obere therapeutische INR-Wert sollte nicht überschritten und ein INR-Wert von mehr als 4,0 strikt vermieden werden.

- Bei interkurrenten Erkrankungen wie Darmgrippe, Durchfall oder Nahrungskarenz aufgrund anderer Gegebenheiten sollte umgehend der INR-Wert kontrolliert und falls erforderlich die Markumar-Dosierung adjustiert werden.

- Während der Verabreichung der Dreifach-Therapie, sollten keine anderen Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen, wie z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, gegeben werden.

- Der Patient sollte über Zeichen für Blutungen informiert werden, wie schwarzer Stuhl, Verfärbung des Urins, vermehrte Hämatome, Nasenbluten, Zahnfleischbluten und Kopfschmerzen als erstes Zeichen für eine intrazerebrale Blutung.

- Auch in diesen klinisch wichtigen Situationen stellt die Selbstbestimmung der Antikoagulation durch den Patienten eine hervorragende Möglichkeit dar, die Therapie mit Markumar oder anderen oralen Antikoagulantien zu optimieren und sie damit sicherer zu gestalten.

- Engmaschige Nachuntersuchungen sollten durch den Hausarzt erfolgen und zeitnah die Klinik, in der der Stent implantiert wurde, über aufgetretene Komplikationen informiert werden.

Die Zahl der Patienten für die diese Problematik der gleichzeitigen Aggregationshemmung und Antikoagulation zutrifft wird zukünftig rasch anwachsen. Da noch viele Fragen der Klärung bedürfen sind weitere Untersuchungen erforderlich. Die Erstellung eines multizentrischen Registers über diese Komplikationen könnte mittelfristig dazu beitragen, genauere Daten über das Blutungsrisiko zu erhalten und die Voraussetzungen zu schaffen, das Management dieser Patienten zu verbessern.

C. Gohlke-Bärwolf

Jubiläum „5. Pflegemanagement Seminar 2004 - Leiten und Führen im Pflegebereich“

Wie Herr Hartmann in der Ausgabe 3/04 „Herz-Zentrum aktuell“ schon vermutet hatte, war die Jubiläumsveranstaltung sehr gut besucht und ein großer Erfolg. Hier ein kurzer Überblick.

Neue Wege in der Gesundheitspolitik - Systemreform oder Systemwechsel?

Als führender Gesundheitsökonom hat der Münchner Universitätsprofessor Dr. Günter Neubauer (Universität der Bundeswehr, Direktor des Instituts für Gesundheitsökonomik, München) auf sehr optimistische Art und Weise die Problematik im Gesundheitswesen unter dynamisch gewordenen Rahmenbedingungen dargestellt. Er sieht den Gesundheitssektor als Wachstumssektor. Durch die demografische Entwicklung sowie medizinisch-technische Innovationen werde der Bedarf steigen, andererseits stagniert die ökonomische Entwicklung. Das mache tief greifende Veränderungen im Leistungsbereich sowie auf der Finanzierungsseite erforderlich. Seiner Meinung nach sollte der solidarisch finanzierte Leistungskatalog deutlich gekürzt werden, im Finanzierungsbereich seien alle Einkommen als Beitragsbemessungsgrenze heranzuziehen und der Arbeitgeberbeitrag zur Krankenversicherung in einen Festzuschuss umzuwandeln.

Prof. Neubauer erklärte weitere gesundheitsökonomische „Krankheitssymptome“ wie Arbeitslosigkeit, Wachstumsschwäche, Lohnnebenkosten, Arbeitskosten, Arbeitsproduktivität usw. Er zeigte mögliche Lösungen auf und die Gründe für Abwehrhaltung und das Scheitern von großen Reformen im Gesundheitswesen. In einer Demokratie könnten solche tief greifenden Veränderungen nur schrittweise durchgeführt werden, wenn eine Regierung nicht ihre Abwahl provozieren wolle.

Die Führungskräfte in der Pflege müssten ökonomisch denken um ethisch handeln zu können. Die Problematik könne man nicht einfach lösen, man müsse sie verstehen, um sich besser arrangieren zu können. Die Zukunft liege in der integrierten Versorgung und in regionalen Gesundheitszentren. Für die Pflege bedeutet das: Kernkompetenzen - Integration - Schnittstellenmanagement schaffen.

Ethische Aspekte der Zuteilung von Pflegeleistungen unter begrenzten Ressourcen

Die Nachfrage nach einer umfassenden Gesundheitsversorgung und Pflege wird immer größer und gleichzeitig ist im Pflegebereich eine zunehmende Personalknappheit festzustellen. Dieser Zustand führt dazu, dass sich Pflegende in ihrem Alltag immer öfter in der Situation befinden, dass sie PatientInnen nicht mehr alle Pflegeleistungen zukommen lassen können, für die ein Bedarf besteht. Für die Pflegenden stellt sich die Frage, wie und nach welchen Kriterien für wen die Ressource Pflege verteilt werden soll, wenn die personellen Ressourcen nicht reichen, um die anfallende Arbeit zu erledigen.

Frau Patricia Infanger (Direktion Altersheime der Stadt Zürich) stellte ein konkretes Verteilungskonzept vor, das das Zentrum für Forschung und Entwicklung in der Pflege am Universitätsspital Zürich/Schweiz entwickelt hat. Die Prioritätenlisten für reduzierte Pflegeleistungen wurden als Hilfsmittel für Notfallsituationen ausgearbeitet, konnten aber nicht umgesetzt werden, da sie in der Schweizer Öffentlichkeit eine große Diskussion rund um die Verteilungsgerechtigkeit ausgelöst haben.

Einsatz von pflegeentlastenden Diensten zur Optimierung des Stationsablaufs

Frau Sabine Dziobek (stellv. Pflegerische Leitung) aus dem Herz-Zentrum Bad Krozingen berichtete über die Einführung und dreijährige Erfahrungen mit der „neuen“ Berufsgruppe „Stationsassistentinnen“ im Pflegedienst des Herzzentrums als Alternative zu dem damals bestehenden Zivildienstmodell.

Hintergrund der Überlegung war, dass es innerhalb der Pflegearbeit Tätigkeiten oder Routinearbeiten gibt, die für die Kernprozesse wichtig sind, zu deren Wahrnehmung aber nicht zwingend eine pflegerische Berufsausbildung erforderlich ist. Durch die permanente Verkürzung des Zivildienstes waren die „Lücken“ immer länger und nach Abzug des Urlaubs, Fortbildungen, Einarbeitungsphase, blieben effektiv noch ca. 8 Monate für die Pflege zur Verfügung.

Die Stationsassistentinnen haben logistische Aufgaben übernommen wie z. B. Arzneimittel- und Sachmittelbeschaffung, Hol- und Bringdienste, hauswirtschaftliche und Reinigungsdienste, Speiseversorgung. Die Arbeitszeit wurde auf 25 Wochenstunden festgesetzt. Das bedeutet für die Pflegenden mehr Zeit für die Patienten!

Sektorenübergreifendes Patientenmanagement - ein neues Aufgabenfeld für professionelle Pflege

Denken in Prozessen, der Situation angepasstes Kommunikationsverhalten, Diplomatie, Organisationsvermögen und Kostenbewusstsein sind seit langem Alltag in der Pflege. Dieses Wissen müsste genutzt werden, um den Klinikalltag im Sinne der Patienten sektorenübergreifend zu strukturieren und zu organisieren. Dieser übergreifenden Sichtweise hätten sich die verschiedenen Abteilungen und Bereiche unterzuordnen. Die Aufgaben des Patientenmanagements können sein: Case Management, erweiterte Überleitungspflege, integrierte Patientenversorgung, Beratung und Information von Patienten und Angehörigen, Patientenfähigkeiten einführen, Zusammenarbeit mit dem medizinischen Dienst usw.

Frau Dorothea Theune (Pflegerische Leitung) aus dem Herz-Zentrum Bad Krozingen stellte verschiedene Modelle aus den USA und Deutschland vor. Die Posten des Patientenmanagements werden von verschiedenen Berufsgruppen (Ärzten, Pflege, Verwaltung, Sozialarbeiter) beansprucht. Frau Theune hält die professionelle Pflege für sehr fähig und geeignet, die Aufgaben eines Patientenmanagements im Sinne der Patienten und der Gesamtorganisation zu übernehmen.

Pflegestrategisches Handeln im Umfeld der DRGs

Herrn Professor Dr. Frank Weidner (Direktor des Deutschen Instituts für angewandte Pflegeforschung e. V. , Köln) aus Köln führte aus, wie die Entwicklungen „bedarfsorientierte professionelle Pflege“ und die „Beschleunigungsmühle Krankenhaus“ zusammengeführt werden können. Er berichtete über die im Deutschen Institut für angewandte Pflegeforschung entwickelten pflegerelevante Fallgruppen, die auf der Analyse einer Wechselwirkung von Pflegeassessment und Pflegeleistungen beruhen. Darüber hinaus stellte Prof. Weidner ein Projekt zur Verhinderung von Pflegebedürftigkeit mit präventiven Hausbesuchen im ambulanten Umfeld vor.

Plenum-Seminar mit „Fish-Pool“

Im Fish-Pool hatten die Seminarteilnehmer die Gelegenheit, nicht nur die Diskussion der Expertinnen und Experten zu verfolgen, sondern auch aktiv an der Diskussion teilzunehmen und brennende Fragen mit den Seminar-Teilnehmern zu erörtern.

Die von Frau Prof. Geißner (Professorin für Führungslehre und Organisation, Freiburg) geleitete Diskussion griff die am Vormittag referierten Themen auf, verknüpfte und vertiefte diese.

Für die Berufsgruppe der Pflegenden wird es zukünftig darum gehen, noch viel deutlicher als bisher ihre Rolle gesundheitspolitisch sichtbar zu machen, die erbrachten Leistungen auch darzustellen, aber auch ihre Autonomie zu erhalten.

Um die berufspolitische Einstufung der Pflegenden zu verbessern, muss zukünftig mehr Gewicht auf die Ausbildung der Pflegekräfte gelegt werden und die Pflege muss sich zu einer eigenen Profession im Kontext einer Einrichtung entwickeln, um mehr als bisher ihre eminent wichtige Rolle in der Patientenversorgung aufzuzeigen.

Parallel wurden von Pflegeleitungen des Herz-Zentrums 7 Workshops angeboten. Die Themen waren:

„Von der Krankenschwester zur Gesundheits- und Krankenpflegerin! Sonst noch was? Auswirkungen des neuen Krankenpflegegesetzes aus Sicht des Pflegemanagements“, „Anforderungen an ein internes Qualitätsmanagement in der Pflege“, „EDV in der Pflege - Einsatz zur Optimierung der Betriebsabläufe“, „Personalmangel - Helfen flexible Arbeitszeitmodelle?“, „DRG, was ändert sich für die Pflege?“ (mit Dr. Koster), „Einsatz von pflegeentlastenden Diensten in der Praxis“, „Ethik als „Alltagsrelevanz“ in der Pflege und Klinik/Heim?“.

Nach der Ergebnispräsentation der Workshops bzw. des Plenum-Seminars wurden 5 Verlosungspreise an die Gewinner verteilt.

Weitere Informationen und die Vorträge werden über unsere Internet-Seite www.herzzentrum.de abrufbar sein.

*Stefica Ranogajec
Michael Stahlhacke*

30 5. Auflage des Lehrbuchs „Herzkrankheiten“ erschienen

H. Roskamm · F.-J. Neumann · D. Kalusche · H.-P. Bestehorn (Hrsg.)

Herzkrankheiten**Pathophysiologie Diagnostik Therapie**

5., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 631, zum Teil farbigen Abbildungen in 1075 Einzeldarstellungen und 138 Tabellen

Unter Mitarbeit von

J. Allgeier, H. Antoni, T. Arentz, J. Barmeyer, E. Bassenge, F. Benzing, A. Berg, T. Blum, J. Bremerich, W. Brett, P. Bubenhaimer, H. G. Budde, G. Bürkle, H. J. Büttner, G. Csapo[†], K. Danner, F. Daschner, H. Dickhuth, H. Eichstädt, E. Eschenbruch, U. Frank, H. Frenzel, R. Fürmaier, M. Gick, H. Gohlke, Ch. Gohlke-Bärwolf, L. Görmandt, E. Grom, P. Hahn, P. Harnasch, G. F. Hauf, C. Holubarsch, N. Jander, E. Jähnchen, St. Jost, A. Kastrati, M. Keck, E. Keller, J. Keul[†], K. König, N. Kröger, P. E. Lange, W. Langosch, H. Löllgen, G. Lohmöller, H. Lydtin, Ch. Müller, D. Munz, K.-L. Neuhaus[†], K. Peters, J. Petersen, B. Pleske, A. Reif, J. von Rosenthal, L. Samek, G. Schade, M. Schmuziger, K. Schnellbacher, P. Tollenaere, D. Trenk, H. Weidemann, J. Weirich, A. Weisswange, W. Zeh, T. Zeller, U. Zeymer, D. Zohlhörer

Nach 2-jähriger Vorbereitung ist jetzt die 5. Auflage des Lehrbuchs „Herzkrankheiten“ erschienen. Im folgenden wird das Vorwort zu dieser 5. Auflage sowie Auszüge aus den Vorworten der 1. bis 4. Auflage wiedergegeben, was auch ein klein wenig die geschichtliche Entwicklung des Buchs beleuchtet.

Aus dem Vorwort zur 1. Auflage

Das vorliegende Buch ist in erster Linie für Internisten und praktische Ärzte gedacht, die die Kardiologie als ihr besonderes Interessengebiet oder ihren Schwerpunkt betrachten. Eine wesentliche Hilfe mag es für diejenigen darstellen, die die Zusatzbezeichnung Kardiologie anstreben. Insgesamt ist es nicht als Lehrbuch für Studenten konzipiert, sondern als Fortbildungsbuch und Weiterbildungsbuch für kardiologisch interessierte Ärzte. Es sollte auf keinen Fall Handbuchcharakter haben, in diesem Sinne sind auch nicht alle in der Literatur geäußerten Befunde und Auffassungen zu bestimmten Fragestellungen zu Wort gekommen. Es ist vielmehr selbstverständlich, daß die Auffassung unseres Arbeitskreises in besonderem Maße Ausdruck gefunden hat. Somit hat das Buch eine persönliche Note. Diese besteht nach unserer Meinung darin, daß nicht so sehr die „statische morphologische“ Kardiologie, sondern die mehr „funktionelle“ die einzelnen Kapitel charakterisiert.

*H. Reindell**H. Roskamm**Freiburg und Bad Krozingen, Sommer 1977***Aus dem Vorwort zur 2. Auflage**

Herausgeber und Autoren hoffen, daß das Prinzip einer umfassenden Kardiologie, von der Intensivkardiologie bis hin zu den kardiologischen Grundlagen der beruflichen Wiedereingliederung reichend und die Herzchirurgie mit einschließend, in noch stärkerem Maße als bei der 1. Auflage zum Tragen kommt.

Dabei sind die anatomischen und physiologischen Grundlagen sowie die pathologische Anatomie und die Pathophysiologie in erster Linie unter dem Gesichtspunkt der klinischen Notwendigkeit dargestellt worden.

*H. Roskamm**H. Reindell**Bad Krozingen und Freiburg i. Br., Mai 1982***Aus dem Vorwort zur 3. Auflage**

Die stürmische Entwicklung insbesondere im Bereich der Intensivkardiologie hat in den letzten Jahren große Möglichkeiten eröffnet. Das bringt aber auch die Gefahr einer zu mechanistischen und aktivistischen Kardiologie mit sich. Die Einbindung auch dieser Bereiche in ein umfassendes Konzept unter Einschluß rehabilitationsmedizinischer und psychologischer Ansätze erscheint uns für die zukünftige Entwicklung der Kardiologie von großer Bedeutung.

*Für Herausgeber und Autoren:**H. Roskamm**Bad Krozingen, im Juni 1989***Aus dem Vorwort zur 4. Auflage**

Herausgeber und Autoren freuen sich darüber, daß unser umfassendes Kardiologiebuch „Herzkrankheiten“ trotz erheblicher Konkurrenz, insbesondere durch vergleichbare amerikanische Kardiologiebücher, auch 19 Jahre nach der 1. Auflage im Jahr 1977 auf dem deutschsprachigen Markt sehr gut im Rennen liegt. Insgesamt zirkulieren von der 1., 2. und 3. Auflage jetzt ungefähr 25 000 Exemplare.

*H. Roskamm**Bad Krozingen, März 1996***Vorwort zur 5. Auflage**

Herausgeber und Autoren von „Herzkrankheiten“ freuen sich, Ihnen die 5. Auflage unseres Lehrbuchs vorlegen zu können.

Seit Erscheinen der letzten, nämlich der 4. Auflage hat es wiederum große Erweiterungen des kardiologischen Fachgebiets gegeben. Folgende Kapitel sind neu aufgenommen worden:

- Kapitel 2: Genetische Aspekte in der Kardiologie (D. Zohlhörer und A. Kastrati, München),
- Kapitel 14: Kernspintomographie des Herzens (J. Bremerich, Basel, N. Jander Bad Krozingen und R. Fürmeier, Freiburg),
- Kapitel 20: Synkope (D. Kalusche und T. Blum, Bad Krozingen),
- Kapitel 43: Aggregationshemmertherapie bei Herzerkrankungen (E. Jähnchen und F.-J. Neumann, Bad Krozingen),
- Kapitel 51: Nicht medikamentöse Therapie in der Rhythmologie (D. Kalusche und Mitarbeiter, Bad Krozingen),

- Kapitel 59: Akute und chronische Lungenembolie (J. Allgeier, Bad Krozingen),
- Kapitel 61: Arteriosklerotische Erkrankungen extrakardialer Arterien (T. Zeller, Bad Krozingen).

Um trotzdem die angestrebte Umfangskürzung zu erreichen, wurde auf eine Reihe von Kapiteln über mikroskopische und submikroskopische Morphologie verzichtet. Die für den Kliniker notwendigen Informationen in dieser Richtung finden sich entweder in den klinischen Kapiteln selbst oder in den physiologischen Kapiteln 3–6.

Der Komplex der koronaren Herzerkrankung wurde neu geordnet in Klinik der koronaren Herzerkrankung I: Stabile Angina pectoris und stumme Myokardischämie, Klinik der koronaren Herzerkrankung II: Akute Koronarsyndrome, und Klinik der koronaren Herzerkrankung III: Herzinfarkt im chronischen Stadium.

Sämtliche Kapitel wurden entsprechend den in den letzten Jahren veröffentlichten Studien modernisiert und erweitert. Ein wesentliches Anliegen war die Straffung des Textes, mit Verzicht auf nicht ganz so wichtige Abbildungen etc. Das Ergebnis ist, dass der Umfang von 1750 Seiten in der 4. Auflage auf unter 1400 reduziert werden konnte.

Die meisten der klinischen Kapitel wurden wiederum von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Herz-Zentrums Bad Krozingen geschrieben, einer Institution, die sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einem der größten und erfahrensten Kardiologiezentren Deutschlands entwickelt hat. Für eine Reihe von Gebieten der Grundlagenforschung sowie spezielle Therapieverfahren oder Krankheitsbilder wurden wiederum auswärtige Mitarbeiter/-innen gewonnen. Ihnen allen herzlichen Dank.

Der langjährige Mitherausgeber des Buches, Herr Professor Dr. Herbert Reindell, wurde jetzt, 14 Jahre nach seinem Tod aus der Herausgeberschaft herausgenommen. Wegen seiner wichtigen und bleibenden, insbesondere radiologischen Beiträge, vor allem in den Vitienkapiteln, wurde seine Mitautorenschaft dort weiterhin herausgestellt. Die Herausgeberschaft wurde insbesondere im Hinblick auf die Zukunft des Buches erweitert.

Herausgeber und Autoren danken dem Springer-Verlag, besonders Herrn Küster, für die gute Zusammenarbeit und die ausgezeichnete Ausstattung des Buches. Frau Hofmann herzlichen Dank für die redaktionelle Betreuung des Buches, dies fortlaufend von der 2. bis zur 5. Auflage. Frau Dr. Reif herzlichen Dank für die Neubearbeitung des Sachverzeichnisses.

Für Autoren und Herausgeber

H. Roskamm

Bad Krozingen, März 2004