

Bad Krozingen im Dezember 2004

Liebe Kolleginnen und Kollegen,  
meine Damen und Herren,

in unserer Dezember Ausgabe beschäftigen sich gleich drei Artikel mit dem Thema der Antikoagulation. Für die orale Antikoagulation standen bisher nur die Vitamin K-Antagonisten zur Verfügung. Die Wirksamkeit dieser Substanzklasse aber auch ihre Problematik ist in zahlreichen Studien bestens dokumentiert. Mit dem Melagatran, einem oralen direkten Thrombininhibitor, steht nun eine zweite Substanzklasse zur oralen Antikoagulation unmittelbar vor der klinischen Zulassung in Deutschland. Orale Thrombininhibitoren, wie das Melagatran, sind in der klinischen Anwendung wesentlich einfacher zu handhaben als die Vitamin K-Antagonisten. Sie könnten deshalb unsere Behandlungskonzepte in der Prophylaxe von Thrombosen und Thromboembolien, insbesondere in der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern, fundamental verändern.

Der Beitrag von Herrn Privatdozent Dr. Rupert Bauersachs aus der medizinischen Klinik IV des Klinikums Darmstadt ist unserer Fortbildungsveranstaltung vom 29.10.2004 „Antikoagulation – Gegenwart und Zukunft“ entnommen. Herr Bauersachs berichtet darin über Ximelagatran, einen neuen oralen Thrombinantagonisten, der in der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen ähnlich wirksam zu sein scheint wie Kumarine, aber ohne Gerinnungskontrollen auskommt. Allerdings konnte sich die amerikanische Food and Drug Administration wegen seltener ungeklärter hepatischer Komplikationen noch nicht zur Zulassung von Ximelagatran entschließen. In Deutschland existiert für Ximelagatran eine auf 11 Tage beschränkte Anwendungszulassung nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.

Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern bleibt derzeit die Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten weiterhin die generelle Strategie. Das schließt nicht aus, dass bei einzelnen Patienten mit besonders niedrigem Risiko auf Kumarine verzichtet werden kann. Risikoscores, wie der im Beitrag von Herrn Gohlke vorgestellte CHADS2 Score können hier eine Entscheidungshilfe, aber niemals die alleinige Entscheidungsgrundlage sein. So ist zu berücksichtigen, dass viele Kriterien, die für ein niedriges Vorhofflimmerrisiko qualifizieren, auch ein niedriges Risiko der Antikoagulation bedeuten (Beispiel jüngeres Alter).

An der Schwelle zum neuen Jahr möchte ich Ihnen an dieser Stelle für die vertrauensvolle und gute Zusammenarbeit danken; ich verbinde dies mit meinen besten Wünschen für das Neue Jahr 2005.

Herzlichst

Ihr F.-J. Neumann

<b>Fortbildung</b>	<b>4</b>	<i>Innovationen der Antikoagulation beim Vorhofflimmern</i>
	<b>7</b>	<i>Thrombose und Hämostase: Physiologie und Pathophysiologie</i>
<b>Frühbesprechung</b>	<b>10</b>	<i>Risikostratifikation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern</i>
	<b>17</b>	<i>Prokalzitonin und bakterielle Prothesenendokarditis</i>
	<b>21</b>	<i>Stellenwert der peripheren Protektionssysteme in der Kardiologie</i>
<b>Merkblatt</b>	<b>13</b>	<i>Ansprechpartner im Herz-Zentrum</i>
	<b>28</b>	<i>Neueinstellungen</i>

Am 29.10.2004 fand im Kurhaus Bad Krozingen eine Nachmittagsfortbildungsveranstaltung des Herz-Zentrums zum Thema „Antikoagulation - Gegenwart und Zukunft“ statt.

Mit der folgenden Zusammenfassung des Vortrags über neue Möglichkeiten der Antikoagulation bei Vorhofflimmern, die uns der Referent freundlicherweise überlassen hat, sowie einem Beitrag von Herrn Dr. Trenk über die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen der Gerinnung und die Wirkungsweise der verschiedenen Antikoagulanzen sollen die wichtigsten Aspekte dieser Fortbildung hier zusammengefasst werden.

## Innovationen der Antikoagulation beim Vorhofflimmern

*Priv. Doz. Dr. Rupert Bauersachs*

*Medizinische Klinik IV - Max-Ratschow-Klinik für Angiologie - Klinikum Darmstadt*

### Epidemiologie

Das Vorhofflimmern ist die häufigste, signifikante Rhythmusstörung, insbesondere bei älteren Menschen: In der Altersgruppe über 70 Jahre sind über 5 % der Bevölkerung betroffen. Weitere Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder eine Herzinsuffizienz können die jährliche Embolierate bei Patienten mit Vorhofflimmern bis zu über weit über 10 % erhöhen.

### Vitamin K-Antagonisten: Nutzen und Probleme

Die orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten ist eine hoch effektive Therapie, die das Risiko von Schlaganfällen um 2/3 reduziert. Daher gibt es in der evidenzbasierten Medizin sehr klare Empfehlungen, Patienten mit Vorhofflimmern durch orale Antikoagulation zu schützen.

Diese Behandlung ist allerdings mit erheblichen Problemen behaftet: insbesondere ist das schmale therapeutische Fenster der Vitamin K-Antagonisten ein praktisches Problem, da es bei einer Einstellung oberhalb des

Zielbereiches (INR 2 bis 3) zu einem deutlichen Anstieg von Blutungskomplikationen kommt, andererseits bei einer INR unter 2 Therapieversager auftreten.

Ein weiteres Problem sind die häufigen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und die sich daraus ergebende kontinuierliche Notwendigkeit für ein engmaschiges Gerinnungsmonitoring. Ein weiteres häufiges Problem ist die schlechte Steuerbarkeit von Vitamin K-Antagonisten, die für interkurrente Eingriffe ein kompliziertes und fehlerträchtiges Überbrücken mit Heparin erforderlich machen.

Diese Problematik der Vitamin K-Antagonisten führen zu einer Unterbehandlung, so dass insgesamt nur etwa die Hälfte der Pat. die einen Schutz durch orale Antikoagulation bräuchten, tatsächlich diese Therapie erhalten.

Angesichts dessen wäre für diese Indikation ein Antithrombotikum wünschenswert, das einen spezifischen Effekt aufweist, eine große therapeutische Breite besitzt, das so-

wohl oral verfügbar sein muss, aber, falls erforderlich, auch parenteral, das eine reproduzierbare, stabile Bioverfügbarkeit aufweist, wenig Wechselwirkungen hat, kein Gerinnungsmonitoring erforderlich macht und darüber hinaus gut steuerbar ist. Um diesen Anforderungen nachzukommen, wurden neue oral applizierbare Antikoagulanzen, wie Ximelagatran entwickelt.

### Ximelagatran

#### Substanzprofil

Ximelagatran ist eine oral applizierbare Prodrug, welche mit der Resorption zu Melagatran metabolisiert wird. Melagatran entfaltet seine gerinnungshemmende Wirkung über die Hemmung von Thrombin, während Vitamin K-Antagonisten an zahlreichen, sehr unterschiedlichen Gerinnungsfaktoren angreifen. Während Heparin seine gerinnungshemmende Wirkung erst über die Bindung an Antithrombin erhält, und bei fibrin gebundenem Thrombin unwirksam bleibt, kann Melagatran als kleines Molekül direkt und auch fibrin gebundenes Thrombin inhibieren. In Tiermodellen konnte im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten das deutlich breitere therapeutische Fenster von Melagatran belegt werden.

Da Thrombin neben seiner zentralen Rolle für die plasmatische Gerinnung ebenso als potenter Plättchenaktivator fungiert, wirkt Melagatran als direkter Thrombininhibitor sowohl antithrombotisch als auch antiaggregatorisch. Die oral wirksame Prodrug Ximelagatran ist gekennzeichnet

durch eine konsistente Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### Studien

Ximelagatran wurde in Studien zur Thromboseprophylaxe im orthopädischen Hochrisikobereich, bei der Therapie der Thromboembolie, bei der Sekundärprophylaxe der Thromboembolie und bei Vorhofflimmern im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten untersucht: Mehr als 27.000 Patienten wurden in diesen Studien randomisiert, mehr als 15.000 Patienten erhielten Ximelagatran und mehr als 13.000 Patienten erhalten Ximelagatran in den Langzeitstudien.

#### Thromboseprophylaxe im Hochrisikobereich

Unterschiedliche Dosierregime mit postoperativem Prophylaxebeginn oder unmittelbar präoperativem Prophylaxebeginn von Melagatran wurden in den METHRO- und EXPRESS-Studien mit niedermolekularem Heparin verglichen und ergaben je nach Design gleiche oder verbesserte Wirksamkeit bezüglich der Thrombosehäufigkeit.

#### Thrombosetherapie

In den THRIVE-Studien wurde eine Sofort- und Langzeittherapie mit Ximelagatran über 6 Monate verglichen mit der Standardtherapie der Thrombose, also initial niedermolekulares Heparin und überlappende Gabe von Vitamin K-Antagonisten. Hier ergab sich bezüglich der Verhinderung von Rezidivthrombosen kein Unterschied, die schweren Blu-

tungen traten bei niedermolekularem Heparin und Warfarin in 2,2 %, bei Ximelagatran in 1,3 % (ns) auf.

Einen besonders interessanten Aspekt untersuchte die THRIVE III-Studie: nach einer Sekundärprophylaxe mit Warfarin bekamen die Hälfte der Patienten über weitere 18 Monate eine Sekundärprophylaxe mit Ximelagatran, während die andere Gruppe Placebo erhielt. In der Placebogruppe kam es zu 12,6 % Rezidiven, bei Ximelagatran nur zu 2,8 %, während die schweren Blutungen und die Gesamtzahl an Blutungen nicht signifikant unterschiedlich waren.

### Vorhofflimmern

In der SPORTIF III-Studie wurden 3.407 Patienten randomisiert zu einer Warfarin-Therapie (INR 2-3) oder zur Gabe von Ximelagatran in einer fixen Dosis von 2 x 36 mg. Im Vergleich zu 2,3 % Schlaganfällen und Embolien in der Gruppe von Patienten mit Warfarin und sehr guter INR-Einstellung, ergaben sich bei Ximelagatran 1,6 % Ereignisse. Die Gesamtzahl der Blutungen war bei Warfarin 29,5 %, bei Ximelagatran 25,5 % ( $p = 0,007$ ).

In der SPORTIF V-Studie wurden die gleichen Therapiekonzepte verglichen, allerdings doppelblind: Es ergab sich wiederum eine signifikant niedrigere Zahl an Gesamtblutungen unter Ximelagatran (37 % versus 47 %,  $p = < 0,001$ ), während die embolischen Ereignisse bei Ximelagatran 1,6 %/Jahr betragen und bei Warfarin 1,25 %/Jahr (im Vergleich  $p = 0,13$ ).

Betrachtet man beide SPORTIF-Studien zusammen und summiert die

embolischen Ereignisse und schwere Blutungen, so ergibt sich für Warfarin 6,2 %, für Ximelagatran 5,2 % (relative Risikoreduktion 16 %,  $p = 0,38$ ).

Als Nebenwirkung von Ximelagatran wurden GPT-Erhöhungen auf das über 3fache des oberen Normbereichs, vor allem in den ersten 6 Monaten bei etwa 6,5 % der Patienten beobachtet.

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass Ximelagatran in einer Fixdosis von 2 x 36 mg ohne Gerinnungskontrolle vergleichbar effektiv war wie optimal kontrolliertes, dosisadjustiertes Warfarin mit einer INR von 2-3 in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die kombinierte Rate an schweren und leichten Blutungen war dabei signifikant niedriger.

### Zusammenfassung

Die Studienprogramme zur Verhinderung von Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern, zur Therapie und Sekundärprävention tiefer Venenthrombosen sowie zur Thromboembolieprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie konnten die Hypothese belegen, dass orale direkte Thrombininhibition ohne routinemäßiges Monitoring in fixer Dosierung verabreicht werden kann. Dabei ist die Therapie zumindest vergleichbar effektiv und Blutungskomplikationen sind tendenziell seltener. \*

*\* Anmerkung der Redaktion: Zur Zulassungssituation der neuen Substanz siehe Beitrag von Dr. Trenk (S. 7).*

## Thrombose und Hämostase: Physiologie und Pathophysiologie

Auf der gemeinsamen Endstrecke des extrinsischen und des intrinsischen Weges des Gerinnungssystems bildet sich der Proteinasekomplex aus Faktor Xa, Faktor Va, Phospholipid und Kalzium-Ionen, an dem die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin abläuft. Die Serinprotease Thrombin wird als Schlüsselenzym bei der Blutgerinnung bezeichnet, da Thrombin die Umwandlung von löslichem Fibrinogen in unlösliches Fibrin katalysiert. Darüber hinaus aktiviert Thrombin Faktor XIII zu XIIIa, der das Fibrin-Polymergerüst stabilisiert, und durch den Einbau von  $\alpha_2$ -Antiplasmin in das Gerinnsel für dieses einen Schutz vor Plasmin bewirkt. Zusätzlich ist Thrombin ein äußerst wirksamer Aktivator der Thrombozyten. Neben dem katalytischen Zentrum weist Thrombin eine Bindungsstelle für Heparin (Exosite 2) und eine Bindungsstelle (Exosite 1, „anion-binding exosite“) auf, an die Fibrinogen und z. B. Hirudin und Analoga binden.

Die seit 1953 in klinischer Anwendung stehenden oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp (Phenprocoumon, Warfarin) greifen in den Vitamin K<sub>1</sub>-Epoxid-Zyklus in der Leber ein, wo sie durch die kompetitive Hemmung der Vitamin K<sub>1</sub>-epoxid-Reduktase die Regeneration von Vitamin K<sub>1</sub>-epoxid zu Vitamin K<sub>1</sub> blockieren. Durch die Verarmung

der Leber an Vitamin K<sub>1</sub> wird die posttranslationale  $\gamma$ -Carboxylierung vorhandener inaktiver Vorstufen zu den aktiven Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X unterbrochen. Da Cumarin-Antikoagulantien nur die Neusynthese beeinflussen, ist verständlich, dass die gerinnungshemmende Wirkung dieser Arzneimittel erst mit einer gewissen Latenz (d. h. nach Elimination der vorhandenen gerinnungsaktiven Faktoren) einsetzt. Die Blockade der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren im Vitamin K<sub>1</sub>-Epoxid-Zyklus kann durch Verabreichung von Vitamin K<sub>1</sub> überwunden werden.

Cumarinderivate haben nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Langzeitprophylaxe thromboembolischer Erkrankungen, da sie per Os verabreicht werden können. Die Therapie mit oralen Antikoagulantien wird allerdings durch das enge therapeutische Fenster (Antikoagulation versus Blutungskomplikation) dieser Arzneimittel erschwert. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften (hohe Proteinbindung, CYP P450-Metabolismus), zahlreichen Arzneimittelwechselwirkungen und der Interferenz mit dem über die Nahrung zugeführten Vitamin K muss die Wirkung in regelmäßigen Abständen durch die Messung des INR-(Quick-)Wertes überwacht und gegebenenfalls die

Dosis der Antikoagulanzen adjustiert werden.

Unfraktioniertes Heparin (UFH) wird seit 1937 in der Therapie zur Gerinnungshemmung verwendet. Heparin bildet mit Antithrombin einen Komplex, durch den die Inaktivierung von Thrombin (Faktor IIa) durch Antithrombin um etwa den Faktor 1000 beschleunigt wird. Der Heparin-Antithrombin-Komplex bindet an die Exosite 2 des Thrombinmoleküls und blockiert darüber das katalytische Zentrum. Der Heparin-Antithrombin-Komplex inaktiviert gleichzeitig auch den Gerinnungsfaktor Xa mit einem anti-Xa/anti-IIa Wirkungsverhältnis von 1:1. Aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften muss unfraktioniertes Heparin immer parenteral verabreicht werden. Die polyanionische Struktur von Heparin bedingt, dass es mit einer Vielzahl von körpereigenen Stoffen Komplexe bilden und sich an zelluläre Membranen anlagern kann. Dies erklärt zum einen die vielfältigen Wirkungen von Heparin außerhalb des Gerinnungssystems und andererseits die Variabilität und die Nicht-Linearität in der erzielten gerinnungshemmenden Wirkung. Bei therapeutischer Anwendung muss deshalb die Dosierung von Heparin über die Messung der aPTT gesteuert werden.

Niedermolekulare Heparine (NMH) sind Fraktionen oder Fragmente von unfraktioniertem Heparin, deren mittleres Molekulargewicht niedriger als 6000 D ist. NMH enthalten

die für die Komplexbildung mit Antithrombin benötigte charakteristische Kettenlänge von 18 Monosacchariden. Aufgrund der verkürzten Kettenlänge ist der NMH-Antithrombin-Komplex weniger zur Bindung an die Exosite 2 Bindungsstelle des Thrombin-Moleküls befähigt, und es überwiegt die inaktivierende Wirkung auf den Faktor Xa: Das anti-Xa/anti-IIa Wirkungsverhältnis unterscheidet sich zwischen den auf den Markt befindlichen NMH und liegt je nach Präparat zwischen 2-4:1. Auch niedermolekulare Heparine müssen parenteral verabreicht werden. Die hohe Bioverfügbarkeit (> 90 %) der NMH nach subkutaner Verabreichung und die verringerte Bindung an andere körpereigene Substanzen ist der Grund für die wesentlich konstantere und besser vorhersagbare Wirkung dieser Arzneimittel und begründet ihren Vorzug in der Thromboseprophylaxe. Sowohl UFH als auch NMH können Thrombin, das bereits an Fibrinogen oder Fibrin gebunden ist, nicht inhibieren.

Das ursprünglich aus dem Speichel des Blutegels (*Hirudo medicinalis*) gewonnene Hirudin war der erste direkte Thrombininhibitor. Hirudin bindet kovalent sowohl an die Fibrinogenbindungsstelle (Exosite 1) als auch am aktiven Zentrum von Thrombin. Im Gegensatz zu Heparin wirkt Hirudin unabhängig von Antithrombin und hemmt sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin. Es hat keinen Einfluss

auf die Bildung von Thrombin. Hirudin, die rekombinanten Analogpräparate Lepirudin und Desirudin sowie das kürzlich in Deutschland zugelassene, vom Hirudin abgeleitete synthetische Peptid Bivalirudin müssen ebenfalls parenteral verabreicht werden.

Melagatran ist ein synthetischer niedermolekularer Thrombininhibitor, der mit hoher Affinität und Selektivität reversibel nur an das aktive Zentrum im Thrombinmolekül bindet. Die Bindung von Melagatran im aktiven Zentrum des Thrombins ist auch im Thrombus selbst möglich, sodass das Appositionswachstum inhibiert werden kann. Idealerweise steht mit Ximelagatran zusätzlich ein sogenanntes Pro-Drug zur Verfügung, das oral verabreicht eine Bioverfügbarkeit von 20 - 25 % erreicht. Ximelagatran wird im Körper durch Reduktasen bzw. Esterasen schnell in Melagatran umgewandelt, das weit überwiegend renal eliminiert wird. In der Thromboseprophylaxe werden Dosierungen von 24 - 36 mg Ximelagatran zweimal täglich verabreicht. Die therapeutische Breite von Melagatran ist nach experimentellen Untersuchungen größer als die der oralen Antikoagulanzen vom Coumarin-Typ, sodass in den bisher mit Melagatran/Ximelagatran durchgeführten klinischen Studien auf eine regelmäßige Kontrolle des Gerinnungsstatus verzichtet wurde.

Für die Zulassung wurden klinische Studien der Phase III sowohl zur

Thromboseprophylaxe nach orthopädischen chirurgischen Eingriffen und bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern als auch zur Behandlung venöser Thromboembolien mit Melagatran bzw. Ximelagatran (2 x 24/36 mg täglich) durchgeführt. Dabei wurden Anstiege der Lebertransaminasen (ALAT/GPT) auf Werte über 3-fach des oberen Labornormalwertes auffällig. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung tritt in einer Häufigkeit von z. B. etwa 6 % bei den mit 2x täglich 24 mg Ximelagatran behandelten Patienten auf, wobei die höchste Inzidenz etwa nach 3 Monaten Therapie beobachtet wird. Die Ätiologie dieser Nebenwirkung ist bisher noch nicht geklärt.

Insbesondere die geschilderte Beeinträchtigung der Leberfunktion hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA bewogen, dem neuen Medikament die Zulassung für den US-Markt zu versagen. In Deutschland sind sowohl die parenterale Form Melagatran (Melagatran AstraZeneca 3 mg/0,3 ml Injektionslösung) als auch die oral verabreichbare Form Ximelagatran (Exanta® 24 mg Filmtabletten) eingeschränkt auf die Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operation unterziehen, nur für eine Behandlungsdauer von bis zu 11 Tagen zugelassen.

D. Trenk

## Risikostratifikation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern stellen immer eine Herausforderung dar. Neben der Frage der bestmöglichen Einstellung des Herzrhythmus oder der Herzfrequenz ergibt sich häufig die Frage, ob eine orale Antikoagulation notwendig ist oder ob auch die Behandlung mit Acetylsalicylsäure ausreichend sein kann. Ein wichtiger Gesichtspunkt für die Entscheidung für oder gegen eine orale Antikoagulation ist das vermutete Risiko für einen Schlaganfall im Verlauf der nächsten Jahre, wobei allgemein eine Schlaganfallrate von mehr als 4 % (d. h. 4 Ereignisse/100 Patienten-Beobachtungsjahre) als eine Indikation zur oralen Antikoagulation gesehen wird. Bei Patienten mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko von unter 3 % kann eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure ausreichend sein. Es gab in der Vergangenheit bereits verschiedene Quantifizierungsschemata, um das Thromboembolierisiko bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zu quantifizieren: AFI (Atrial

Fibrillation Investigators 1994), SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 1995), ACCP (American College of Chest Physicians 1998 u. 2001).

Ebenfalls wurde ein Schema aus der Framingham-Nachbeobachtungsstudie abgeleitet.

Das CHADS-Schema wurde aufbauend auf dem AFI- und SPAF-Score an einem Kollektiv von 1733 Medicare-Patienten, die in ein nationales Register für Vorhofflimmern eingeschlossen waren, erarbeitet. Das Akronym CHADS2 ist eine Gedächtnishilfe, die die wichtigsten prognostischen Faktoren für das Risiko eines Schlaganfalles zusammenfasst (s. Tab.1). Jeweils für einen Faktor gibt es einen Score-Punkt. Lediglich für einen Schlaganfall in der Vergangenheit gibt es zwei Punkte (deshalb die „2“ nach dem „S“).

Die erwartete Schlaganfallrate pro 100 Patientenjahre ohne antithrombotischer Therapie erhöhte sich etwa um einen Faktor von 1,5 für jeden einzelnen Punkt in dem CHADS2-Score (Tab. 2).

Tab. 1: CHADS-Schema (Näheres s. Text)

	Diagnose		Score-Punkte
C	Congestive Heart Failure (recent)	Herzinsuffizienz (vor kurzem)	1
H	Hypertension	Hypertonie	1
A	Age > 75 yrs	Alter > 75 Jahre	1
D	Diabetes	Diabetes	1
S2	Stroke or TIA	Schlaganfall/TIA	2

Alle die genannten Schemata versuchen Niedrig- und Hochrisikopatienten zu identifizieren, um die Indikation für die entsprechende antiaggregatorische oder Antikoagulations-Behandlung zu definieren. Ein erarbeitetes Schema muss natürlich auch bei einem Patientenkollektiv, das nicht zur Definition des Risikostratifizierungsschemas herangezogen wurde, eine Aussagekraft haben.

In einer vergleichenden Arbeit wurden die o. g. Schemata an einem amerikanischen Patientenkollektiv von 2580 Patienten aus einem nationalen Register mit Vorhofflimmern angewendet. 566 dieser Patienten hatten bereits einen Schlaganfall oder eine transient-ischämische Attacke in der Vergangenheit gehabt; wegen der damit verbundenen klaren Indikation für eine orale Antikoagulation wurden diese Patienten ausgeschlossen. Die übrigen 2014 Patienten waren mit Aspirin behandelt worden. Die Anwendung der 5 genannten Schemata zur Bestimmung des Schlaganfall-Risikos ergab, dass mit dem CHADS2-Schema die beste Spreizung zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten gelang. Hier kam es zu einem 6 1/2-fach erhöhten Risiko zwischen der Hochrisiko- und der Niedrigrisikogruppe (siehe Tab. 3).

Tab. 2: Erwartete Schlaganfall-Rate bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne ASS oder Antikoagulation

CHADS2-Score	Schlaganfälle pro 100 Patienten-Jahre	95% CI
0	1,9	1,2 bis 3,0
1	2,8	2,0 bis 3,8
2	4,0	3,1 bis 5,1
3	5,9	4,6 bis 7,3
4	8,5	6,3 bis 11,1
5	12,5	8,2 bis 17,5
6	18,2	10,5 bis 27,4

Tab. 3: Schlaganfall-Rate in einem Validierungskollektiv für das CHADS2-Schema von 2.014 Patienten mit Vorhofflimmern unter laufender ASS Behandlung - nach Ausschluss von 566 Patienten mit Schlaganfall/TIA in der Anamnese\*

CHADS2-Score	Schlaganfälle pro 100 Patienten-Jahre	95% CI
0	0,8	0,4 - 1,7
1 - 2	2,7	2,2 - 3,4
≥ 3	5,3	3,3 - 8,4

\*Patienten mit Schlaganfall/TIA in der Anamnese hatten 10,8 Schlaganfälle pro 100 Patienten - Jahre trotz ASS Therapie !

**Schlaganfall-Rate** in einem Validierungskollektiv für das CHADS2 Schema von 2.014 Patienten mit Vorhofflimmern **unter laufender ASS Behandlung** - nach Ausschluss von 566 Patienten mit Schlaganfall/TIA in der Anamnese\*

Auch in einem weiteren Validierungsschema mit C-Statistiks ergab sich, dass die Vorhersagefähigkeit des CHADS2-Schemas am stärksten ausgeprägt war. Das CHADS2-Risikostratifizierungsschema stellt somit eine einfache und leicht umzusetzende Möglichkeit dar, Patienten mit Vorhofflimmern bezüglich des Risikos für Schlaganfall zu stratifi-

zieren und eine auf umfangreichen Daten beruhende Entscheidung in die weitere Therapie zu integrieren. Patienten mit einem CHADS2 Score von 0, d. h. ohne zusätzliche Risikofaktoren (Schlaganfall-Risiko 1,2-3,0 % / Jahr) können mit ASS behandelt werden; diese Patienten sind jedoch eher selten. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren profitieren in besonderem Maße von der oralen Antikoagulation. Bei Patienten, die im niedrigen Risikobereich liegen und mit Markumar behandelt werden, kann nach einer

PCI während der Phase der zusätzlichen Gabe von ASS und Clopidogrel gegebenenfalls die Antikoagulation mit Markumar zurückgenommen werden.

H. Gohlke

#### Literatur:

Brian F. Gage, Carl van Walraven, Lesly Pearce, Robert G. Hart, Peter J. Koudstaal, B.S.P. Boode, and Palle Petersen

*Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation: Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin*

*Circulation, Oct 2004; 110: 2287 - 2292.*

	Telefon	Fax
<b>Vorwahl Bad Krozingen: 07633</b>		
Telefonzentrale	402-0	402-212
<b>Geschäftsführender Ärztlicher Direktor</b>		
Prof. Dr. med. F.-J. Neumann	402-8200	402-8204
Sekretariat: Frau Martin	402-8201	
<i>Termine Privatstation und Privatambulanz s. Seite II</i>		
<b>Geschäftsführender Kaufmännischer Direktor</b>		
B. Grotz	402-201	402-704
Sekretariat: Frau Schaich	402-202	
<b>Verwaltungsleitung</b>		
B. Sahner	402-204	402-704
Sekretariat: Frau Schran, Frau Schertzer	402-402	
<b>Pflegedirektion</b>		
P. Bechtel	402-260	402-760
Sekretariat: Frau Sprich	402-500	
<b>Notaufnahme:</b>		
Internistisch-kardiologische Intensivstation	402-274	402-648
Notfall	402-4444	
OA Dr. W. Perach	402-4440	
OA Dr. G.F. Hauf	402-9500	
Dr. P. Tränkle	402-4441	
Dr. E. Waibel	402-4442	
Dr. N. Löffelhardt	402-4443	
Dr. K. Astheimer	402-4445	
Dr. Ch. Restle	402-4446	
Nachtdienst	402-4447 (17:00 Uhr - 8:00 Uhr)	

	Telefon	Fax
<b>Stationäre Termine</b>		
<b>Elektive Aufnahme</b> Frau Sellschopp	402-442	402-212
<b>Koronarangiographie</b> Frau Reißmann	402-424	402-743
<b>Rhythmologie</b> (EPU, Ablation) Frau Lamprecht, Frau Dippmann	402-747	402-538
<b>Angiologie</b> Frau Liermann, Frau Ringle, Frau Scholz	402-807	402-8208
<b>Privatstation</b> Frau Perach, Frau Lorenz	402-8899	402-855

<b>Ambulante Termine</b>		
<b>Konsiliarische kardiologische Ambulanz</b> Sr. Christiane, Frau Schmidt, Frau Kunkel, Frau Meier	402-450	402-617
<b>Ambulanz Angiologie</b> Frau Liermann/ Frau Ringle/Frau Scholz	402-807	402-8208
<b>Schrittmacherkontrolle</b> Frau Engel	402-249	
<b>Privatambulanz</b> Frau Lehle, Frau Lorenz, Frau Perach, Frau Wille	402-701	402-855

**Klinische Kardiologie I**

CA Dr. med. H.-P. Bestehorn	402-456	402-819
Sekretariat: Frau Stegmann	402-339	
Kardiologische Ambulanz	402-450	402-617

**Klinische Kardiologie II**

	Telefon	Fax
CA Prof. Dr. med. H. Gohlke	402-700	402-855
Sekretariat: Frau Perach, Frau Lehle, Frau Wille	402-411	
Echokardiographie		
OA Dr. L. Görndt	402-457	
Anforderungen und Termine	402-597	402-233
Vitienpatienten (allgemein)		
OÄ Frau Dr. Ch. Gohlke-Bärwolf	402-9546	402-855
Vitien postoperativ		
OA Dr. K. Peters	402-280	402-8204
Bewegungstherapie	402-335/337	402-212
Diätberatung		
Frau Gaida, Frau Zimmermann	402-211	402-212

**Interventionelle Kardiologie**

CA Dr. med H.-J. Büttner	402-415	402-743
Sekretariat: Frau Reißmann	402-424	402-743
Filmanforderungen Herzkatheter	402-416	402-743

**Rhythmologie**

CA Dr. med. D. Kalusche	402-745	402-538
Sekretariat: Frau Dippmann, Frau Lamprecht	402-746 402-747	
Rhythmologische Problemfälle	402-2446	
Termine zur Kipptischuntersuchung		
Frau Frorath	402-751	

**Angiologie**

CA Dr. med. T. Zeller		
Sekretariat: Frau Feuerstein	402-8207	402-8207
Angiologische Problemfälle	402-4399	
Angiologische Ambulanz		
Empfang/Termine	402-807	402-8208



## Prokalzitonin und bakterielle Prothesenendokarditis

Prokalzitonin (PCT) wird seit einiger Zeit als diagnostischer Marker einer bakteriellen Infektion hoch gehandelt. Schon hat es den Anschein, dass dieser neue Parameter den „klassischen“ laborchemischen Kriterien wie C-reaktivem-Protein, der Leukozytose oder einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit den Rang ablauft.

Wie verlässlich ist nun dieser Messwert? Ist durch die Bestimmung des PCT der Ausschluss einer (bedeutsamen) bakteriellen Infektion möglich? Kann man den Empfehlungen folgen, eine nach den üblichen Kriterien begonnene antibiotische Therapie zu beenden, falls der PCT-Wert im Normbereich liegt?

### Was ist überhaupt Prokalzitonin?

Über diesen neuen Entzündungsparameter ist nur wenig bekannt. PCT, ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Protein, ist als das Vorläufermolekül des für die Kalziumhomöostase wichtigen Kalzitons identifiziert. Kalzitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse durch Proteolyse aus PCT gebildet. Die Transkription erfolgt über das CALC-1-Gen, neben dem PCT sind nach Translation noch andere Proteinprodukte bekannt (z. B. das calcitonin-gene-related-peptide neuronaler Zellen).

Der genaue Syntheseort und der Freisetzungsmechanismus des im

Rahmen einer Entzündungsreaktion gebildeten PCT ist nicht bekannt, die Bildung erfolgt wahrscheinlich ebenfalls über das CALC-1-Gen.

Beim Gesunden ist im Serum (fast) kein PCT nachweisbar, die C-Zellen sind wohl nicht an der Sekretion des entzündungsspezifischen PCT beteiligt.

Die Freisetzung erfolgt getriggert durch bakterielle Endotoxine, geringer auch durch eine Infektion durch Parasiten oder Pilze.

Bei einer viralen Infektion, einer Tumorerkrankung oder einem autoimmunologischen Prozess liegen die Messwerte wesentlich niedriger. Hier liegt auch der Vorteil des PCT, da es hier auch zum Anstieg der klassischen Entzündungsparameter kommen kann und so die Unterscheidung zu einer bakteriellen Infektion oftmals schwierig oder gar unmöglich ist.

PCT erlaubt eine frühzeitige Diagnose bei einer Synthesezeit von nur zwei bis vier Stunden, die Halbwertszeit liegt etwa bei einem Tag. Zu beobachten ist ein paralleler Anstieg anderer, im klinischen Alltag weniger relevanter Parameter (Tumornekrose-Faktor  $\alpha$ , Interleukin 1 und 6).

Beim Gesunden beträgt der Serummesswert üblicherweise weniger als 0,1  $\mu\text{g/l}$ , bei viraler Infektion, Neo-

	Telefon	Fax
<b>Kardiochirurgie</b>		
CA Dr. med. E. Eschenbruch	402-581	402-680
Sekretariat: Frau Tretow, Frau Untch	402-581	
Postoperative Intensivstation (CHIPS)	402-555	402-602
Chirurgische Station 2c	402-675	
Chirurgische Ambulanz		
Termine: Frau Dinger	402-588	402-680
Gefäßsprechstunde		
OA Peck, Dr. Weinbeck	402-588	
Kardiotechnik		
Leiter C. Matthes	402-572	
<b>Anästhesie</b>		
CA Priv. Doz. Dr. med. C. Keyl	402-590	402-595
Sekretariat: Frau Karrer	402-589	
Eigenblutfragen		
Frau Dr. E. Niebergall-Joos	402-504	
<b>Weitere Abteilungen und Bereiche</b>		
<b>Klinische Pharmakologie</b>		
Dr. rer. nat. D. Trenk	402-525	402-425
<b>Reha-Beratung/Sozialdienst</b>		
OA Dr. med. J. Stockinger	402-476	402-845
Herr Köbele	402-226	
<b>Psychologie</b>		
Frau Ernst-Hieber	402-493	
Herr Schneider	402-495	
<b>Patientenverwaltung</b>	402-406	402-706
Herr Link		
<b>Leistungsabrechnung</b>	402-809	402-706
Herr Müller		
<b>Ambulanzabrechnung</b>	402-480	402-479
<b>Herz-Zentrum aktuell</b>		
Redaktion - Abonnement - Adressänderung		
Frau Hofmann	402-412	402-502

plasma oder Autoimmunprozess weniger als 0,2 µg/l, bei bakteriellen Infektionen meist deutlich mehr als 0,3 µg/l.

Durch neue Studienergebnisse scheint die Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie deutlich vereinfacht worden zu sein, hierzu erschien eine Schweizer Arbeit von der Arbeitsgruppe um Dr. Beat Müller vom Universitätsspital in Basel (Christ-Crain et al. 2004).

In dieser Studie wurde die Indikation zur Antibiose bei bronchopulmonalen Infekten anhand eines PCT-Monitorings gestellt. Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste neben Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und zu erwartenden Problemerkemen auch kritisch kranke und intensivpflichtige Patienten. Das Patientengut wurde randomisiert in zwei Gruppen geteilt, eine Gruppe wurde nach klinischen Kriterien, die andere Gruppe je nach PCT-Messwert einer antibiotischen Therapie zugeführt.

Zur PCT-Messung wurde ein sehr sensitiver Test verwandt (Kryptor-PCT-Test, Fa. Brahms), mit einer unteren Nachweisgrenze von nur 0,06 µg/l, somit deutlich unterhalb physiologischer Werte.

Im Studienaufbau wurden PCT-Messwerte<sup>1</sup> als Nachweis einer bakteriellen Infektion festgelegt. Anhand dieser Werte wurde dann über den

Beginn einer antibiotischen Therapie in der PCT-Gruppe entschieden, und zwar unabhängig von der klinischen Einschätzung oder der Schwere des Krankheitsbildes. Nach Erreichen normaler PCT-Werte wurde dann die laufende Antibiose beendet.

Auslösende Keime konnten sowohl durch Sputum- und Blutkultur als auch durch eine bronchoalveoläre Lavage nachgewiesen werden.<sup>2</sup>

In den Ergebnissen zeigte sich, dass sich beide Gruppen weder im klinischen Bild noch in den gemessenen „klassischen“ Entzündungsparametern unterschieden. Auch die Einschätzung der behandelnden Ärzte bezüglich der Indikation einer antibiotischen Therapie unterschied sich nicht, bei der Mehrzahl der Patienten (etwa 80 % in beiden Gruppen) wäre aus „klassischer“ Sicht eine Antibiose indiziert gewesen.

Diese wurde in der PCT-Gruppe nur in 44 % der Fälle begonnen (83 % in der Kontroll-Gruppe), ohne einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das klinische Outcome, die Dauer des stationären Aufenthalts oder das subjektive Wohlbefinden der Patienten. Als Nebeneffekt zeigte sich neben einer deutlichen Kostenersparnis (pro Patient 96,3 US-\$ vs. 202,5 US-\$) auch eine kürzere antibiotische Behandlungsdauer (10,9 Tage vs. 12,8 Tage), eine Verringerung antibiotika-assoziiertes Nebenwirkungen ist anzunehmen.

<sup>1</sup> PCT-Messwerte: < 0,1 µg/l bzw. 0,1 - 0,25 µg/l → keine bzw. unwahrsch. bakt. Infektion → keine Antibiose; 0,25 - 0,5 µg/l bzw. > 0,5 µg/l → bakt. Infektion möglich bzw. vorhanden → Diskussion bzw. Beginn einer Antibiose.

<sup>2</sup> Strep. pneumoniae, H. influenzae, Staph. aureus, Enterokokken, Pseudomonaden-Spezies, Klebsiellen, E. coli, Morganella-Spezies, Proteus vulgaris, Moraxella catarrhalis, Strep. milleri.

Was ergibt sich hieraus als praktische Folgerung für die Diagnose und Behandlung eines Patienten mit den klinischen Zeichen einer bakteriell infektiösen Erkrankung?

Kann man den Empfehlungen folgen, dass bei unauffälligen PCT Werten eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich ist, und eine Antibiotika Therapie nicht eingesetzt werden muss bzw. beendet werden kann?

Können die bisherigen Studienergebnisse auch auf andere Krankheitsbilder übertragen werden – zum Beispiel auf die klinische Situation einer infektiösen Endokarditis?

Eine Antwort darauf sollen die drei folgenden relativ aktuellen Kasuistiken geben:

#### **Männlicher Patient, 68 Jahre:**

1995: Aortenklappenersatz mit Kunststoffprothese

07/03: Fieberschübe, CRP-Erhöhung, Leukozytose, Blutkulturen: Nachweis von Propionibacterium acnes, erfolglose auswärtige Antibiose (Pen/Genta)

09/03: Aufnahme im Herzzentrum und Antibiose (Vanco/Genta/Amoxicillin) mit nur kurzfristiger Besserung

09.10.03: Spontanausbildung eines septischen perforierten Aneurysmas der rechten Art. fibularis

12.10.03: Nachweis von Candida parapsilosis in Blutkultur, zusätzliche antimykotische Therapie (Caspofungin)

17.10.03: paravalvuläres Leck mit Abszeßhöhle (TEE)

29.10.03: erneuter Aortenklappenersatz, Nachweis von Propionibacterium acnes auf der explantierten Klappenprothese

2004: Diagnose eines multiplen Myeloms

#### **Männlicher Patient, 54 Jahre:**

10/00: Mitralklappenrekonstruktion

11/03: Mitralklappenersatz (Kunststoffprothese) bei erneut schwerer Mitralklappenregurgitation

12/03: Pneumonie

10/04: seit Wochen Leistungsminderung und Nachtschweiß, Aufnahme bei V. a. Endokarditis ohne bisher erbrachten Keimnachweis, Vegetationen am Prothesenring, kugelige Strukturen (Vegetationen) in der Prothesenöffnung (TEE), Nachweis von septischen Embolien zerebral und lienal (MRT)

11/04: erneuter Mitralklappenersatz, postoperativ Nachweis von Propionibacterium acnes und Fortführung der Antibiose (Pen/Genta), im Verlauf Nachweis von Candida parapsilosis und antimykotische Therapie (Caspofungin)

#### **Männlicher Patient, 78 Jahre:**

06/04: Aortenklappenersatz (Bioprothese)

11/04: seit Wochen Leistungsminderung, Fieber, erhöhte Entzündungswerte, Anämie stationäre Aufnahme bei V. a. Endokarditis

Nachweis von multiresistentem Staph. epidermidis in mehreren Blutkulturen, seitdem Antibiose mit Vanco/Genta/Rifa bei Nachweis von Vegetationen am Prothesenring (TEE)

Diese drei Fälle schildern den Verlauf einer Prothesenendokarditis mit klassischer Anamnese und typischer Klinik. Das Auftreten einer solchen Endokarditis ist bei Beachten der notwendigen Richtlinien zur Endokarditisprophylaxe zum Glück selten. Das Krankheitsbild ist jedoch mit vielen Komplikationen behaftet und auch bei adäquater frühzeitiger Therapie nicht immer zu beherrschen, die Letalität ist auch unter optimaler Behandlung sehr hoch (Frühform der bakteriellen Prothesenendokarditis Letalität bis 77 %, Spätform bis 46 %).

Bei diesen drei Patienten liegt eine schwere, potentiell lebensbedrohliche bakterielle Infektion mit zum Teil septischem Krankheitsbild vor, es konnten auch septische Embolien und somit auch eine extrakardiale Beteiligung nachgewiesen werden.

Natürlich wäre es fatal, die Diagnose einer solchen Endokarditis zu übersehen oder die notwendige Therapie verzögern.

### Was ist die besondere Gemeinsamkeit dieser drei Patienten?

Prokalcitonin im Serum  $< 0,3 \mu\text{g/l}$ .

Würde man der Studienlage (die sich auf bronchopulmonale Infekte bezieht) folgen, wäre eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich, eine antibiotische Therapie nicht notwendig → in diesen Fällen mit einem wahrscheinlich katastrophalen Ergebnis.

Die Gefahr, eine Endokarditis mit typischer Klinik zu übersehen, ist natürlich gering. Allerdings kann die Symptomatik, insbesondere bei nicht hochvirulenten Keimen, schleichend und untypisch beginnen. Der Versuch, dann bei erhöhten „klassischen“ Entzündungsparametern eine Endokarditis durch PCT-Bestimmung auszuschließen, könnte dann zu einer fatalen Fehleinschätzung führen.

Was bei diesen Patienten ursächlich verantwortlich für den unauffälligen PCT-Wert ist, ist bis jetzt unklar. Wie schon erwähnt, liegt eine Infektion mit eher niedrig-virulenten Keimen vor, die möglicherweise zu einer geringeren Immunantwort führen. Vielleicht liegt die Ursache auch in lange bestehenden, schon chronischen Infektionen, d. h. möglicherweise kommt es im Verlauf zu einer Reduzierung der PCT-Sekretion. Bei einem Patienten wäre ein Erklärungsversuch die mögliche Immunsuppression (multiples Myelom), ob

dies eine Auswirkung auf die PCT-Bildung hat, ist unbekannt. Letztendlich könnte dies auch durch die begonnene Antibiose bedingt sein (trotz hierunter gelungenem Keimnachweis) und so durch eine damit einhergehende Verminderung der Immunantwort erklärt werden.

Somit bleibt in diesen Fällen nur die „klassische“ Anamneserhebung und Diagnostik inklusive transösophagealer Echokardiographie und mehrfacher Entnahme von Blutkulturen sowie ggf. Schnittbilddiagnostik zum Nachweis septischer Embolien, und bis zum Beweis des Gegenteils muss auch der Verdacht konsequent behandelt werden. Aus unserer Sicht ist derzeit der Ausschluss einer Endokarditis durch PCT-Bestimmung alleine nicht möglich.

Auch bei anderen Infektionen sollten wir uns eher von der Klinik und der Gesamtheit des Krankheitsbildes leiten lassen, wenn die Entscheidung für den Beginn einer Antibiotika-Therapie oder deren Beendigung ansteht. Im „positiven Fall“ kann ein erhöhtes PCT eher für den Einsatz von Antibiotika sprechen. Im negativen Fall aber sollte der Nicht-Einsatz einer Antibiotika-Therapie unseres Erachtens –wie bisher– nicht von einem Einzel-Parameter, auch nicht vom Procalcitonin abhängig gemacht werden.

F.-P. Stephan

#### Literatur:

Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Genay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600-7

## Stellenwert der peripheren Protektionssysteme in der Kardiologie

Im Rahmen einer intraluminalen Koronarintervention kann es bereits bei der Ballonangioplastie, aber vor allem bei der Stentimplantation zur Freisetzung von Plaquebestandteilen und/oder Thromben kommen, die in die Peripherie embolisieren. Dort können solche Embolien direkt oder indirekt über humorale Reaktionen die Mikrozirkulation beeinträchtigen. Es kommt zu Mikroinfarkten mit nachweisbarem Anstieg von Verletzungsmarkern. Derartige Ereignisse gehen mit einer Verschlechterung der Prognose einher, das Mortalitätsrisiko steigt statistisch signifikant an.

Zur Vermeidung peripherer Embolien wurden mechanische Protektionssysteme entwickelt, die im distalen Stromgebiet einer Läsion eingesetzt werden und die Embolien sicher abfangen und beseitigen sollen (Abb. 1).

Nach der Wirkungsweise werden verschiedene Protektionsprinzipien unterschieden:

**Passive Systeme** bestehen aus Netzen und Filtern, die im Gefäß in Form von Schirmchen oder Reusen aufgespannt werden. Bei einer Porengröße von 80 bis 100 Mikrometer kann Blut normalerweise problemlos passieren. Größere Partikel werden

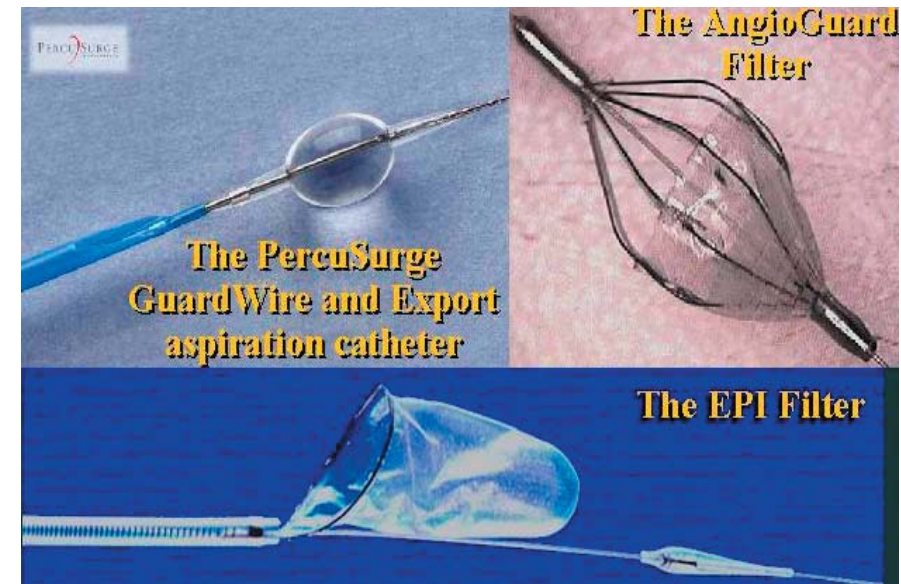


Abb. 1: Verschiedene Protektionssysteme (näheres s. Text)

aufgefangen. Die Filter werden nach der Intervention zusammen mit den geborgenen Fragmenten entfernt.

**Aktive Systeme** haben eine etwas andere Funktionsweise. Durch Aspiration wird Material abgesaugt. Hierzu stehen reine Absaugkatheter zur Verfügung. Andererseits gibt es auch Sonden mit eingebauten Schneideelementen an der Spitze, die zunächst Thromben fragmentieren können. Ein Absaugsystem, kombiniert mit einem peripheren Ballon, der das Gefäß komplett okkludiert, scheint besonders effektiv zu arbeiten.

Der Einsatzschwerpunkt von peripheren Protektionssystemen konzentriert sich in der Kardiologie zum einen auf die Intervention in degenerierten Venenbypässen und bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts. Zu beiden Fragestellungen liegen praktische Erfahrungen und Studien vor, die im folgenden dargestellt werden sollen.

### Der Einsatz von peripheren Protektionssystemen in degenerativen Venenbypässen

Bereits Anfang der 90-er Jahre wurde beobachtet, dass Patienten mit distalen Embolisationen nach Intervention an Venenbypässen mit einer wesentlich höheren intrahospitalen Komplikationsrate (Tod, Infarkt, Re-Intervention) zu rechnen haben als Patienten, bei denen keine Embolisation aufgetreten war (Levkowitz et al. *Circulation* 1995;92:734). In einer bekannten und immer wieder zitierten Arbeit untersuchten Hong et al., (*Circulation* 1999; 100:2400-5) bei 1.056 konsekutiven Venengraftinterventionen Prävalenz und Risiko der peripheren Embolisation. Sie wiesen nach, dass selbst nach erfolgreicher Katheterintervention ein Anstieg der CK-MB mit 47 % sehr häufig ist. 15 % der Patienten hatten sogar einen CK-MB-Anstieg auf über das 5-fache der Norm (Abb. 2). Als Ursache wurden

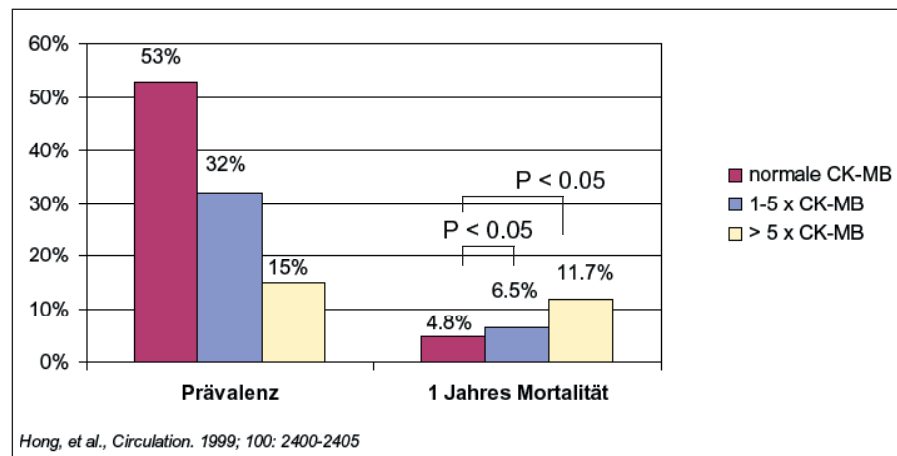


Abb. 2: CK-MB-Anstieg bei 1.056 konsekutiven Bypassinterventionen

periphere Embolien angenommen. Die ungünstige Prognose dieser Patienten lässt sich an dem erhöhten Mortalitätsrisiko ablesen: Bei einem über 5-fachen CK-MB-Anstieg betrug das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr 11,7 % und lag damit signifikant über dem der Patienten ohne Embolisation und mit normaler CK-MB von 4,8 % ( $p < 0,05$ ). Aber auch schon Patienten mit geringem CK-MB-Anstieg (1- bis 5-faches der Norm) zeigen eine signifikant höhere Mortalität von 6,5 % ( $p < 0,05$ ).

Diese Ergebnisse führten zu der Entwicklung von Protektionssystemen, mit deren Hilfe periphere Embolien verhindert werden sollten.

Die erste größere Studie, die einen hochsignifikanten Vorteil des „Percu Surge Guardwire-Systems“ bei der Intervention an über 800 Bypässen

zeigte, war die **SAFER-Studie** (Baim et al, *Circulation* 2002; 105:1285). Die 30 Tages MACE-Rate konnte durch das Protektionssystem von 16,5 auf 9,6 % ( $p = 0,04$ ) gesenkt werden. Dies war vor allem den Nicht-ST-Hebungsinfarkten zuzuschreiben, die von 13,7 auf 7,4 % zurückgingen ( $p = 0,004$ ). Aber auch das Auftreten des No-reflow-Phänomens wurde von 8,3 auf 3,2 % gesenkt ( $p = 0,005$ ), was ebenfalls auf den Mechanismus der verhüteten peripheren Embolisation zurückgeführt werden kann (Abb. 3).

Die Frage stellte sich nun allerdings, ob dieses Ergebnis nur mit dem Percu Surge Guardwire-System erreicht werden konnte, oder ob auch andere Protektionssysteme in der Lage sind einen entsprechenden Schutz für die Mikrozirkulation im Rah-

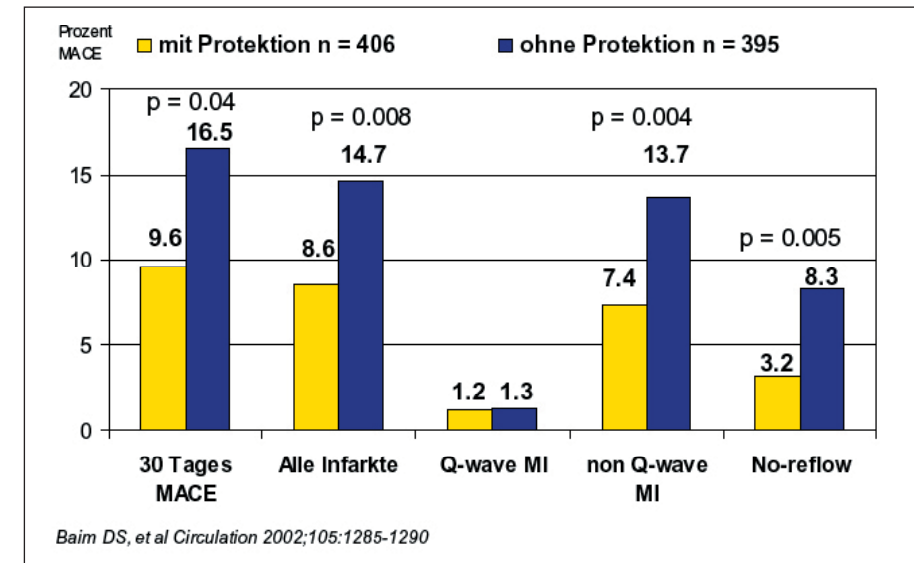


Abb. 3: Safer-Studie - Primärer Endpunkt: 30-Tages-Mace-Rate

men einer Bypassintervention zu bieten. In der **FIRE-Studie** (Circulation 2003; 108:548) wurden 332 Bypassinterventionen unter peripherer Protektion mit dem Filterwire und 319 Patienten mit dem Guardwire durchgeführt. Beide Gruppen unterschieden sich statistisch nicht, was Risiko und Folgen einer Embolisation betraf (Abb. 4). Eine Kontrollgruppe gab es nicht, bei gleichen Einschlusskriterien konnte die Kontrollgruppe der zuvor erwähnten SAFER-Studie herangezogen werden.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der großen Bypassinterventionsstudien führen - unterstützt durch die Ergebnisse zahlreicher Register und kleinerer Studien - zu der Empfehlung, dass bei der Intervention von degenerativen Venenbypässen ein peripheres Protektionssystem zu empfehlen ist. Angiographische Kriterien sind allerdings bislang nicht in der Lage Patienten mit hohem

Thrombembolierisiko von solchen mit niedrigerem Risiko zu unterscheiden.

### Periphere Protektionssysteme beim akuten Koronarsyndrom

Nicht nur bei der Intervention von degenerierten Venenbypässen sondern schon bei elektiven Interventionen in nativen Koronarien kann es zu peripheren Embolien von Plaquematerial kommen. Der Anstieg von Troponin, CK und CK-MB - so konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Epic, Epilog, Epistent) - ist eng mit dem Mortalitätsrisiko korreliert.

Beim akuten Koronarsyndrom kommt es nach einer Plaqueruptur außerdem zur Aktivierung zunächst der Thrombozyten und dann des gesamten Gerinnungssystems. Der positive Nachweis von Troponin zeigt, dass bereits thrombotisches und/oder Plaquematerial von der Primärläsion des epikardialen Gefäßes

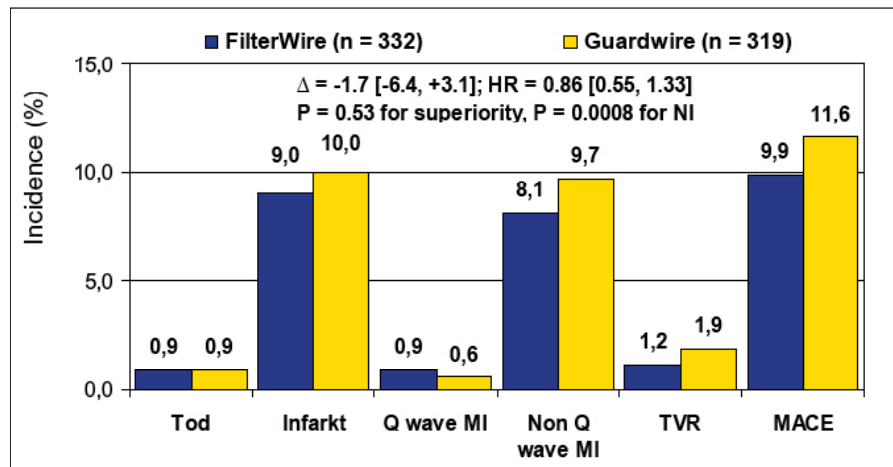


Abb. 4: FIRE: 30-Tages-MACE nach Bypassintervention

abgeschwemmt wurde, in die Mikrozirkulation embolisierte und zu einem Myozytenuntergang geführt hat. Es droht die Progredienz in einen manifesten transmuralen Infarkt mit okkludierendem Thrombus des epikardialen Gefäßes. Eine in diesem Stadium indizierte Katheterintervention mit Stentimplantation birgt natürlich im Vergleich zur elektiven Intervention ein deutlich erhöhtes peripheres Embolierisiko mit sekundärer Störung der Myokardperfusion und damit einer weiteren Verschlechterung der Prognose.

Ein therapeutischer Ansatzpunkt in der Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen waren medikamentöse Strategien, die zum einen die plasmatische Gerinnung blockierten (indirekte oder direkte Thrombinantagonisten) als auch eine Blockierung der Thrombozytenwirkung herbei führten (Aspirin, ADP-Blocker wie Clopidogrel sowie Glykoprotein II b/IIIa-Blocker mit Abciximab als Prototyp).

Nun stellte sich natürlich die Frage, ob die zusätzliche mechanische periphere Protektion die Embolien vermindert, die Mikrozirkulation schützt und im Verlauf auch zu einer Verbesserung der Prognose führt.

Seit einigen Jahren werden mechanische Protektionssysteme beim akuten Koronarsyndrom und beim ST-Hebungsinfarkt auch in nativen Koronargefäßen angewendet. Zum Teil musste eine Anpassung der Systeme für die kleineren Durchmesser erfolgen. In zahlreichen Untersuchungsserien wurde die Sicherheit

und Funktionalität der Protektionssysteme beschrieben. Einzelne Veröffentlichungen spekulierten gar mit der These, dass die mechanische Protektion evtl. die medikamentöse Protektion mit Abciximab überflüssig machen könnte. Zahlreiche Arbeitsgruppen berichteten von einer verbesserten Mikrozirkulation und von einer Stabilisierung der Ventrikelfunktion. Einzelne Register wurden so interpretiert, dass auch eine Verbesserung der Langzeitprognose für den Patienten zu erwarten sei, der im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms mit einem Protektionssystem behandelt wird.

Am 15. Juli 2003 veröffentlichte Monsignore Hugo Limbruno in Circulation eine vielbeachtete Arbeit: Bei akuten Infarktpatienten führte der Filterwire (Fa. Boston) zu einer signifikanten Verbesserung der Reperfusionmarker (ST-Segment-Resolution, Blush und TIMI-Framecount), zu einer verminderten myokardialen Schädigung (CK, CK-MB) und zu einer besseren Ejektionsfraktion. Nicht signifikant unterschiedlich war die MACE-Rate (Tod, Re-Infarkt und Re-PCI). Wie die zahlreichen Veröffentlichungen zuvor war auch diese Studie von Limbruno nicht prospektiv und nicht randomisiert.

Auch bei skeptischer Würdigung dieser Ergebnisse, die alleine schon methodisch zu hinterfragen waren, führte die Bestätigung der pathophysiologisch angedachten Konzepte zu einer gewissen Euphorie. Zu diesem Zeitpunkt begannen wir mit unserer

prospektiven randomisierten Protektionsstudie bei akutem Koronarsyndrom (**PROMISE**: Protection Devices in PCI-Treatment of Myocardial Infarction for Salvage of Endangered Myocardium). Eingeschlossen wurden 200 Patienten mit akutem Koronarsyndrom innerhalb von 48 Stunden. Die Patienten erhielten eine Akutintervention und wurden randomisiert auf eine zusätzliche Behandlung mit oder ohne peripheres Protektionssystem (Filterwire, Fa. Boston).

Im selben Zeitraum initiierte Greg Stone die **EMERALD-Studie**. Hier wurde bei über 500 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einem Intervall von unter sechs Stunden die Patienten ebenfalls randomisiert in eine Behandlungsgruppe mit oder ohne peripheres Protektionssystem, wobei hier das Percu Surge Guard Wire-System verwendet wurde. Beide Studien sind mittlerweile beendet worden. Die Ergebnisse unserer PROMISE-Studie werden aktuell noch ausgewertet und stehen in wenigen Wochen zur Verfügung. Die Ergebnisse der Emerald-Studie wurden auf dem ACC-Kongress 2004 diesen Jahres in New Orleans vorgestellt. Es war so etwas wie ein ernüchternder Schock, den EMERALD auslöste: Zwischen der Protektionsgruppe und der Kontrollgruppe fanden sich nämlich keinerlei Unterschiede. Die ST-Segmentresolution und die Infarktgröße als primäre Endpunkte waren statistisch nicht unterschiedlich. Auch der myokardiale Blush und die MACE-Rate sowie das Auftreten ei-

ner neuen Linksherzinsuffizienz als sekundäre Endpunkte waren nicht unterschiedlich.

Es drängten sich nun Fragen auf, ob das Konzept des peripheren Embolieschutzes in nativen Koronarien überhaupt schlüssig sei und nach der Gültigkeit der entwickelten pathophysiologischen Vorstellungen. Bei Emerald konnte in der Protektionsgruppe bei über 70 % der Patienten makroskopisch erkennbares Embolielmaterial geborgen werden! Warum schlägt sich diese Verhinderung der peripheren Embolisation nicht in einem verbesserten Outcome nieder? Oder liegt es an der Art des verwendeten Protektionssystems? Sind durch andere Protektionssysteme bessere Ergebnisse zu erwarten?

Die japanische **ASPARAGUS-Studie** (Aspiration of Liberated Debris in Acute MI with Guardwire System) randomisierte 329 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und einem Symptomintervall von unter 12 Stunden in eine Gruppe mit Protektion durch das Percu Surge-System und eine Kontrollgruppe. Auch in dieser Studie konnte keine Verbesserung der myokardialen Perfusion (TIMI flow, CTFC, myokardialer Blush) oder eine Verhinderung der myokardialen Schädigung (CK, EF) nachgewiesen werden.

Die **DIPLOMAT-Studie**, von Frau Maurice im September 2004 beim TCT vorgestellt, versuchte noch einen Hoffnungsschimmer für die peripheren Protektionssysteme zu erhalten. Es wurden 60 Patienten ein-

geschlossen und randomisiert. Auch Bypass-Patienten waren mit eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten zwar hier auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der klinischen Endpunkte, auch die komplette ST-Segmentresolution war in den Gruppen nicht unterschiedlich; lediglich die nach Millimeter aufsummierte ST-Segmentrückbildung zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten des Protektionsarms (Angioguard, Fa. Cordis). Es wurde die Hoffnung geäußert, dass die etwas bessere ST-Segmententwicklung sich doch in einen besseren klinischen Verlauf umsetzen möge.

Die ebenfalls im September 2004 beim TCT in Washington vorgestellte **AIMI-Studie** mit über 480 Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt und einem Intervall von < 12 Stunden förderte ebenfalls keine Vorzüge für Protektionssysteme zutage. Verwendet wurde hier das Angiojet-Aspira-

tionskatheter-System, das nach dem Venturieffekt arbeitet. Die Infarktgröße als primärer Endpunkt unterschied sich hier sogar zu Ungunsten des Protektionssystems. Bei Patienten, bei denen der Angiojetkatheter verwendet wurde, lag die Infarktausdehnung bei 12,5 %, in der Kontrollgruppe bei 9,8 % ( $p < 0,02$ ). Der TIMI III-Fluß vor Intervention lag in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Protektionsgruppe signifikant höher; auch nach der Intervention blieb ein signifikanter Unterschied erhalten: TIMI III-Fluß in der Kontrollgruppe 97 %, in der Protektionsgruppe 92 % ( $p < 0,02$ ). Auch in der MACE-Rate lag die Protektionsgruppe signifikant ungünstiger.

Dies ist auf eine 30-Tagesmortalität in der Protektionsgruppe von 4,6 % und einer extrem niedrigen Mortalitätsrate von 0,8 % in der Kontrollgruppe zurückzuführen ( $p < 0,02$ ) (Abb. 5).

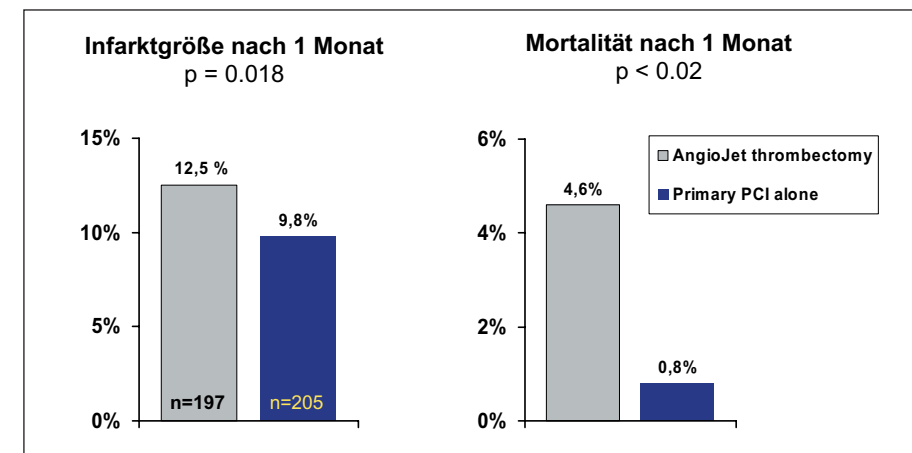


Abb. 5: AIMI: AngioJet Rheolytic Thrombectomy bei Patienten mit Intervention bei akutem Infarkt

Somit hat auch diese - wie alle vorangegangenen randomisierten und verblindeten Studien, die Protektionssysteme beim akuten Koronarsyndrom prüften - gezeigt, dass die Reduktion der Infarktgröße und der klinische Verlauf durch eine mechanische Protektion nicht zu verbessern ist.

**Schlussfolgerung:** Für periphere Protektionssysteme ergibt sich in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts keine Indikation. Es stellt sich nun die Frage, ob unsere pathophysiologischen Vorstellungen in Bezug auf die Auswirkungen der peripheren Embolisation beim akuten Myokardinfarkt richtig sind oder ob mit peripheren Protektionssystemen versucht wird, einen Schaden in der Mikrozirkulation zu verhindern, der bereits schon vor ihrem Einsatz eingetreten ist. Mit Spannung werden die Ergebnisse unserer „PROMISE“-Studie erwartet, die beantworten soll, ob beim akuten Koronarsyndrom eine Indikation für eine periphere Protektion gegeben ist.

*M. Gick*

## Neueinstellungen

Im Dezember wurde eine MTA für das klinische Labor eingestellt, in der Kardiologie ein Assistenzarzt sowie eine Assistenzärztin (ab 15.12.).