

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

nur 10 % aller Patienten, die außerhalb eines Krankenhauses einen Herz-Kreislaufstillstand erleiden, können reanimiert werden. Da bei mindestens zwei Drittel dieser Patienten ein Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie für den Herz-Kreislaufstillstand verantwortlich ist, scheint es intuitiv richtig, bei erfolglosen Reanimationsmaßnahmen als letztes Mittel auch eine Thrombolyse (sog. Rescue-Thrombolyse) einzusetzen. In der Tat hört man immer wieder Berichte von gestandenen Notfallmedizinern über grandiose Erfolge mit der Rescue-Thrombolyse. Die Leitlinien raten aber ab von diesem Verfahren, es sei denn, dass der dringende Verdacht auf eine Lungenembolie besteht.

Ermutigt durch eine Meta-Analyse, die positive Effekte einer Rescue-Thrombolyse nahe legte, wurde dieses Konzept in der randomisierten TROICA-Studie überprüft, die kürzlich publiziert wurde (lesen Sie hierzu den Beitrag von Dr. M. Ferenc in diesem Heft). Obwohl bei über 70 % der 1050 in die TROICA-Studie eingeschlossenen Patienten ein akuter Myokardinfarkt zugrunde lag, ergab sich kein Vorteil der Rescue-Thrombolyse gegenüber der konventionellen Reanimation bezüglich des Überlebens nach 30 Tagen, die beobachtete Sterblichkeit war mit Rescue-Thrombolyse sogar noch höher als ohne. Wie in allen Thrombolysestudien lag die Rate der intrazerebralen Blutungen im Thrombolysearm signifikant höher als im Kontrollarm. Die Daten der TROICA-Studie zeigen recht eindrucksvoll, dass die Rescue-Thrombolyse bei schwieriger Reanimation nach unklarem Herz-Kreislaufstillstand aus dem notfallmedizinischen Armamentarium gestrichen werden sollte.

*Einen schönen Frühlingsanfang, der hoffentlich bald eintreten wird,
wünscht Ihnen*

Ihr

Franz-Josef Neumann

Kongress

4

*Brauchen wir noch
unbeschichtete Stents?*

11

*Zusammenfassung
der Troica-Studie*

Frühbesprechung

15

*Aortenklappenstenose und
schwere linksventrikuläre
Funktionseinschränkung*

21

*Rolle des NT-proBNP
zur Optimierung der
Herzinsuffizienz-Therapie*

Brauchen wir noch unbeschichtete Stents?

Vortrag bei „Kardiologie Update“ München, November 2008

Der Titel des Vortrags beschreibt bereits die Tatsache, dass sich die Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents auf breiter Ebene durchgesetzt hat. Dies ist vor dem Hintergrund verständlich, dass die medikamentenbeschichteten Stents die Achillesverse der früheren Stent-PTCA, das frühe Restenoseproblem, sozusagen beseitigt haben. Bereits die unbeschichteten Metallstents zeigten gegenüber der Ballon-PTCA eine Risikoreduktion für die Notwendigkeit der Target-Lesion-Revaskularisation von 36 % (1). Die Einführung der medikamentenbeschichteten Stents bedeutete gegenüber dem Bare-Metal-Stent (BMS) einen Zugewinn der

Risikoverminderung von Restenosen von weiteren 70 %. Mit den Drug-eluting Stents (DES) durfte das Restenoseproblem als weitgehend gelöst betrachtet werden (Abb. 1). Allerdings hat die Verhinderung der Neointimabildung durch Beschichtung mit geeigneten Medikamenten über das Restenoseproblem hinaus auch noch andere Auswirkungen. Joner et al. (2) konnten zeigen, dass die Endothelialisierung zu den Zeitpunkten 14 und 28 Tage nach Stentimplantation sehr unterschiedlich ausfällt. Während sich ein BMS nach 18 Tagen fast vollständig mit Endothel bedeckt hat, liegen Struts der DES länger partiell unbedeckt im Gefäß und sind damit wei-

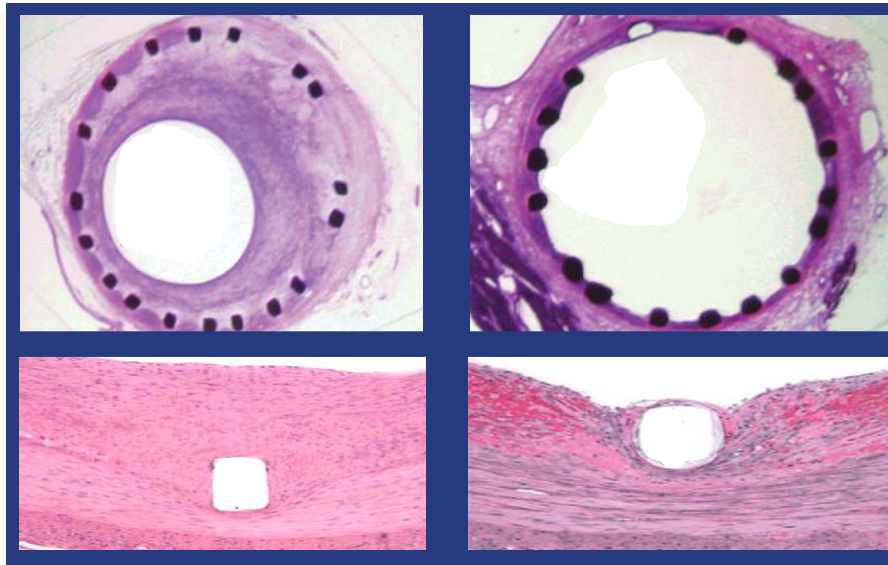
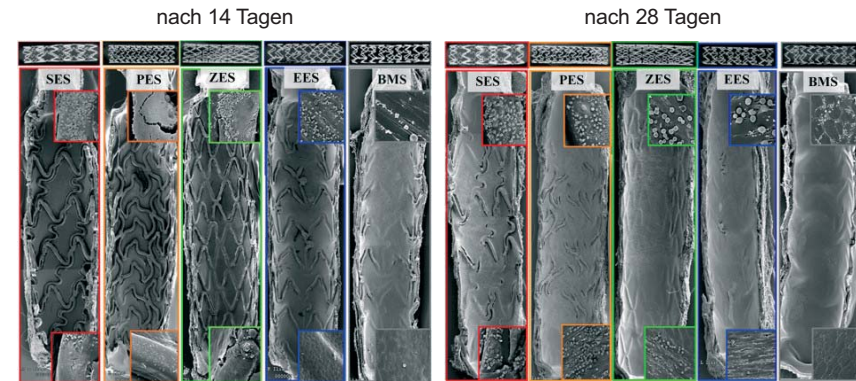


Abb.1: Rechts: Deutliche Neointimabildung mit BMS. Links: 3 Monate nach DES kaum Neointimabildung (2)



Joner et al. J Am Coll Cardiol 2008 52:333-42

Abb. 2: Unterschiedliche ausgeprägte Endothelialisierung verschiedener Stents (2). BMS: Bare metal Stent, SES, PES, ZES, EES = Drug eluting stents.

terhin thrombogen wirksam (Abb. 2). Dieses Problem der möglicherweise vermehrten Thrombogenität von medikamentenbeschichteten Stents kulminierte am sogenannten „schwarzen Sonntag“ beim Europäischen Kardiologenkongress in Barcelona im September 2006. Zwei Schweizer Kardiologen und ein schwedisches Register mit der Auswertung von 17.000 Patientendaten berichteten gleichlautend über das höhere Risiko von Stentthrombosen und vor allem von späten Stentthrombosen mit Drug-eluting Stents. Vor allem die Metaanalyse von Camenzind et al. (3) zeigte eine mit DES signifikant erhöhte Rate von „Serious Adverse Events“. Mittlerweile wissen wir, dass diese Daten inkorrekt gegründet waren, weil bei der Metaanalyse nicht die individuellen Einzeldaten sondern die Gesamtergebnisse der Studien verwendet wurden. Der vor allem auch in der Laienpresse hochgeputzte Aufruhr wurde sehr schnell wissenschaftlich korrigiert und schon auf dem TCT in

Washington wenige Monate später wurden die Daten von Norman und Camenzind widerlegt. Spätestens nach der Metaanalyse von 14 Studien von Kastrati et al. (4) und der Arbeit von Stettler et al. (5) ist klar, dass mit den Drug-eluting Stents keine erhöhte Mortalität verbunden ist – dies obwohl der Gebrauch von Drug-eluting Stents längst über die On-Label-Use-Empfehlungen der FDA hinausgeht. Zur Frage der Sicherheit von Drug-eluting Stents kann man heute feststellen:

- DES sind verbunden mit signifikant erheblich niedrigeren Restenoseraten,
- und keiner signifikant erhöhten kardialen und Gesamtmortalität trotz
 - gegenüber BMS gering erhöhter Stentthromboserate
 - der bei der DES länger erforderlichen dualen Aggregationshemmung

- und des weit verbreiteten Off-Label-Use der DES.

Wenn trotz der DES insgesamt sicheren Gesamtsituation ein Teilrisiko mit 0,6 % Stentthrombose pro Jahr zu berücksichtigen ist (6) dann muss man die Frage des Vortragsthemas – „Brauchen wir noch Bare-Metal-Stents?“ – umformulieren dahingehend, dass man sich fragt: „Wann braucht man Drug-eluting Stents nicht?“

Wann braucht man keine Drug-eluting Stents?

DES sind dann im Rahmen der interventionellen Kardiologie nicht erforderlich, wenn ihr Benefit gegenüber den BMS als gering zu veranschlagen ist. Das heißt, wenn das Risiko für eine Restenose auch mit BMS gering ist. Hierzu gibt es aus der BMS-Ära viele gute Daten. Kastrati et al. (7) konnten zeigen, dass das Restenoserisiko mit BMS umso geringer ist, je kürzer die Läsion ist und desto weniger Stents eingebaut wurden (Abb. 3). Ferner ist das Restenoserisiko mit der Notwendigkeit zur Culprit-Läsion-Revaskularisation umso geringer, je größer der Gefäßquerschnitt des behandelten Gefäßes ist. Dies ist gut verständlich, wenn man bei Verwendung eines BMS von einem mittleren Late-Lumen-Loss von 0,6 bis 0,8 mm ausgeht. Bei einem 2-mm-Gefäß ist man bei einem solch ausgeprägten Late-Lumen-Loss schon sehr schnell bei einer 50 %-igen Restenose angekommen, bei einem 4-mm-Gefäß entspricht 0,8 mm Lumenverlust einer 20 %-igen Stenose. Von großer Bedeu-

tung ist, dass die Münchner Arbeitsgruppe bereits 2001 (8) auch erkannt hat, dass es auch bei der Qualität der BMS bedeutende Unterschiede gibt. Dies ist auch heute noch gültig. In der Kastrati-Arbeit von 2001 hatte vergleichsweise der Inflow-Goldstent eine 3,4-fach höhere Restenoserate als der damals beste Bare-Metal-Multilink-Stent. Schließlich muss man auch noch patientenbezogene Restenoserisiken mit hinzu zählen (z. B. Diabetes mellitus), sodass sich für das Restenoserisiko beispielsweise für DES gegenüber BMS kein Vorteil ergibt bei kurzen Stenosen in großen Gefäßen, wenn man einen guten BMS im Materialarsenal hat.

Drug-eluting Stents – wann soll man sie vermeiden?

Hier wird das Vortragsthema durch eine noch andere Fragestellung umfassender beleuchtet: Neben dem Nicht-Brauchen von DES ist es auch von Interesse, wann Patienten mit einem DES sogar ein erhöhtes Risiko haben können. Das muss man dann als ge-

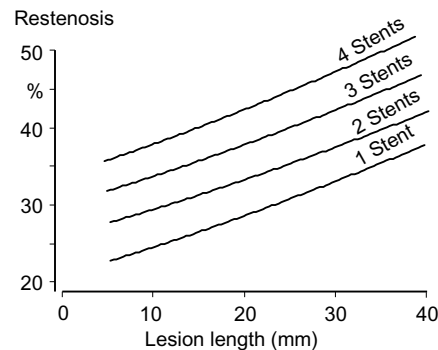


Abb. 3: Restenose und BMS in Abhängigkeit von Stenosenlänge und Stenosezahl (7)

geben ansehen, wenn das Risiko einer Stentthrombose als überdurchschnittlich hoch angesehen werden muss. Nach Silber et al. (9) kann beispielsweise das Risiko für eine Stentthrombose als erhöht angesehen werden bei

- langen Stents, multiplen Stents
- lange Läsionen
- ostiale und Bifurkationsstenosen
- inkomplette Stententfaltung
- verbliebenes Restdissekat
- persistierender langsamer Blutfluss
- vorangegangene Brachytherapie.

Von Bedeutung ist, dass der so genannte, viel diskutierte „Off-Label-Use“ von DES offenbar keine signifikante Rolle für ein erhöhtes Stentthromboserisiko spielt (10). Patientenbezogene Risikofaktoren für eine erhöhte Stentthrombose sind gegenüber den vorgenannten Faktoren bedeutsamer:

- Diabetes mellitus
- beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion
- Niereninsuffizienz
- vorzeitige Absetzen der dualen Plättchentherapie
- ASS- o. Clopidogrel-Resistenz (9).

Clopidogrel-Resistenz wurde in Arbeiten aus unserem eigenen Haus intensiv nachgegangen. Die Arbeit von Trenk et al. (11) zeigt die unter laufender Plättchentherapie gemessenen residualen Thrombozytenaggregationsintensitäten nach Stimulation mit ADP. An der Abbildung 4 kann man erkennen, dass ein großer Teil der Patienten trotz 75 mg Clopidogrel in einem Bereich mit nicht optimal ausreichender Aggregabilitätshemmung liegt. Dass das Überschreiten einer residualen ADP-induzierten Aggregabilität von 14 % auch klinische Bedeutung hat, wird aus der folgenden Abbildung (Abb. 5) kenntlich. Trenk

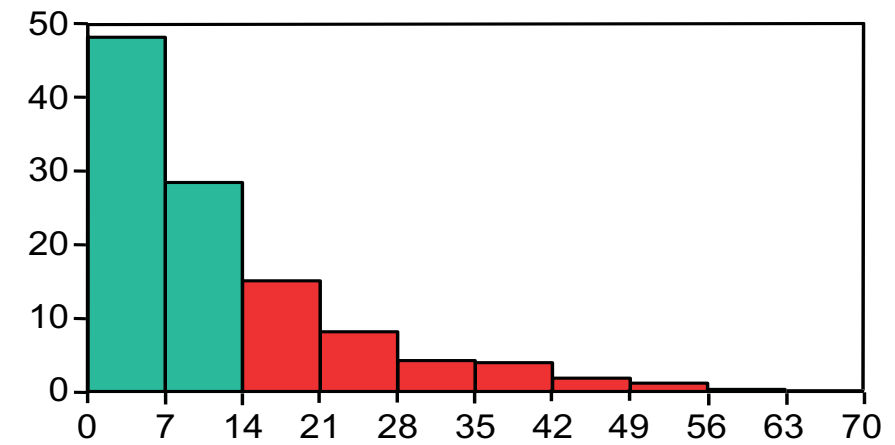


Abb. 4.: Prozentsatz der Patienten mit residualer Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit ADP unter laufender Plättchentherapie mit Clopidogrel (11)

et al. konnten zeigen, dass der kombinierte Tod und Infarkt vor allem bei den DES vor allem in den beiden Patientengruppen Clopidogrel-Responder und Non-Responder stark unterschiedlich ausfällt, während dieser Unterschied bei den BMS, die früher endothelialisiert werden, lediglich noch vom Trend her zu erkennen, aber nicht mehr signifikant ist.

Die zuletzt gestellte Frage ist damit dahingehend zu beantworten, dass

- man DES dann vermeiden sollte, wenn deutliche prozedurale oder patientenbezogene Risiken für eine Stentthrombose bestehen und wenn die Compliance der Patienten unsicher ist.
- Das Problem der Clopidogrel-Nonresponder kann, zumindest partiell, kompensiert werden mit einer Dosiserhöhung des Clopidogrel auf 150 mg/Tag.

- Zukünftig wird mit den Prasugrel das Problem der Nonresponder wahrscheinlich überwunden sein.

Weitere Empfehlung zur Vermeidung von DES

DES sollte auch dann vermieden werden, wenn das Patientenrisiko für eine duale Plättchentherapie hoch ist, z. B. bei der Notwendigkeit der oralen Antikoagulation. Patienten, die sich einer koronaren Intervention unterzogen haben und antikoagulationspflichtig sind, stehen in folgendem Dilemma: Einerseits ist das Risiko für bedeutsame Blutungen bei einer Tripletherapie (ASS, Clopidogrel und Marcumar) nach den Arbeiten von Karjalainen et al. (12) und De Eugenio (13) deutlich größer, während die Gesamtmortalität (14) mit der Triple-Therapie signifikant geringer ist. Auf der anderen Seite zeigen gepoolte

Daten aus den Studien ISAR, STARS, MATTIS und FANTASTIC, dass das Ergebnis für den kumulierten Endpunkt Tod, Infarkt und Revaskularisation bei alleiniger Aspringabe zur Antikoagulation schlechter ausfällt als bei der Kombination Thienopyridin-Aspirin.

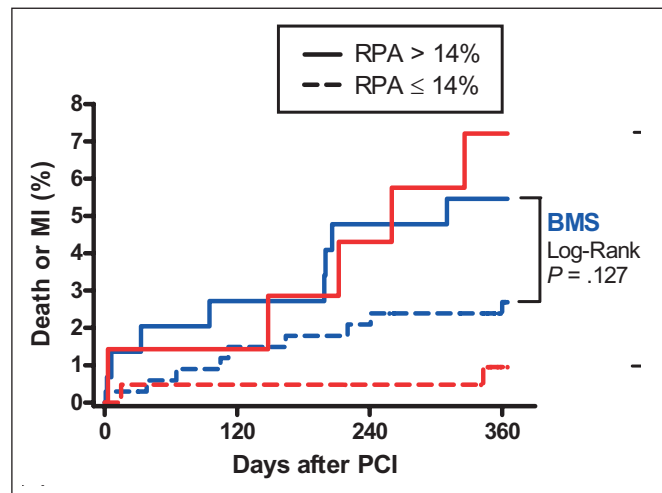


Abb. 5: Klinische Bedeutung des Überschreitens einer ADP-induzierten Aggregabilität von 14 % (11)

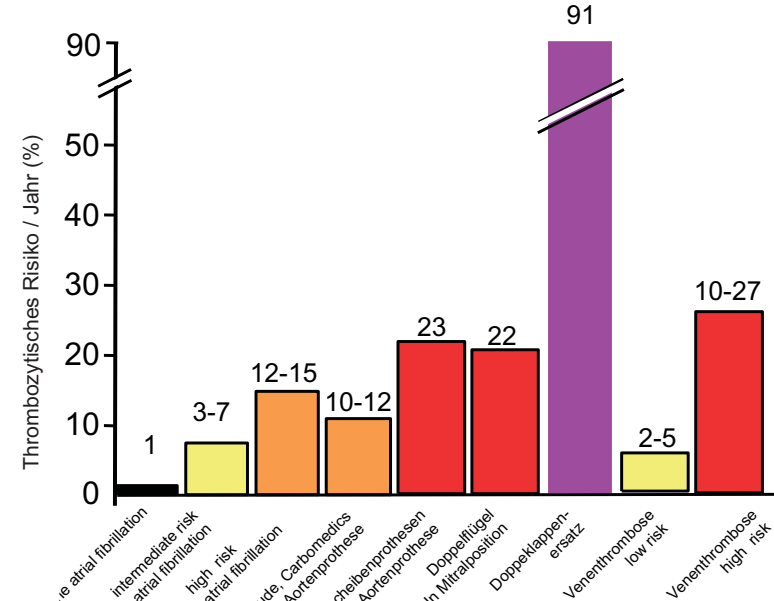


Abb. 6: Jährliches Thromboembolierisiko ohne Antikoagulation (15)

Strategie bei Marcumar-Patienten

Um für antikoagulierte Patienten zu einer vernünftigen Strategie zu kommen, muss man sich das individuell unterschiedlich ausgeprägte Risiko für thromboembolische Ereignisse vor Augen führen (15; Abb. 6). Besonders hohen Embolierisiken haben Patienten mit mechanischem Klappenersatz, Hochrisikopatienten mit Vorhofflimmern (CHADS-Score >2) und Hochrisikopatienten mit Venenthrombosen. Für alle diese Hochrisikogruppen, bei denen man auf Marcumar nicht verzichten kann, gilt generell für die interventionelle Behandlung, dass DES wenn immer möglich zu vermeiden sind und der Zugangsweg für die Intervention

sollte wenn immer möglich transradial gewählt werden. Patienten mit einem niedrigen Thromboembolierisiko (z. B. Lone Atrial Fibrillation) ist das Aussetzen der Antikoagulation für 4 Wochen möglich. In dieser Zeit kann die für BMS erforderliche duale Plättchentherapie für 4 Wochen erfolgen. Patienten mit einem mittleren bis hohen Thromboembolierisiko sollten Anlass sein, grundsätzlich die Alternative einer Bypassoperation bei Mehrgefäßerkrankungen zu berücksichtigen. Bei PCT muss die Antikoagulation beibehalten werden und es muss eine Triple-Therapie für 4 Wochen (BMS vorausgesetzt) erfolgen. Diese Daten gelten für Patienten bis

zu einem Alter von 75 Jahren. Weitere Konsequenzen sind intensive wöchentliche INR-Kontrollen und Protonenpumpen-Inhibitoren zur Gastroprotektion.

Auch bei Patienten mit einem mittleren bis hohen Thromboembolierisiko UND hohem Blutungsrisiko (d. h. Patienten über 75 Jahre mit bereits stattgehabten Blutungen oder einer veritablen arteriellen Hypertonie) gilt es, die Alternative der Bypassoperation zu überdenken. Die Antikoagulation muss beibehalten werden. Der Kompromiss bei diesen Patienten ist, dass hier nur Aspirin, nicht aber ein Thienopyridin zusätzlich gegeben wird. Erhalten diese Patienten eine PCI, dann sollten biokompatible Bare Metal Stents verwendet werden. Auch für diese Patienten gilt die Notwendigkeit für wöchentliche INR-Kontrollen und Protonenpumpen-Inhibitoren zur Gastroprotektion.

Wann sollte man also DES vermeiden?

- Wenn der DES Benefit gering ist:
 - bei Läsionen mit geringem BMS-Restenosierisiko
- (z. B. kurze Läsionen in großen Gefäßen)
- Wenn das Risiko für eine Stentthrombose hoch ist:
 - bei Vorliegen von Thrombose Risikofaktoren
 - Patienten mit unsicherer Compliance
 - Clopidogrel-Non-Responder
- Wenn das Risiko der dualen Plättchentherapie hoch ist
 - Patienten, die antikoaguliert werden MÜSSEN.

DES, duale Plättchentherapie und ungeplante Operation

Ungeplante Operationen sind bei Patienten, die in einer Therapiephase der dualen Plättchentherapie sind, ein echtes Problem. Etwa 5 % aller Patienten müssen sich im ersten Jahr nach PTCA einer ungeplanten Operation unterziehen, die Fortsetzung der Plättchentherapie bedeutet ein erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko, das Absetzen der Plättchentherapie ein erhöhtes kardiales Risiko (16). Dass die Risikodimension bei Operationen nach Stenting bedeutsam ist, zeigen die Daten von Caluzza et al. (17). Der kumulative Endpunkt Tod, Infarkt, Stentthrombose, Revaskularisation und Blutung trat bei den DES deswegen häufiger auf, weil das Risiko für bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse bis ca. zum 365. Tag unvermindert hoch ist und erst nach einem Jahr abnimmt, während dies bei BMS ca. schon nach einem Monat deutlich reduziert erscheint. Möllmann et al. (16) leiten aus den Ergebnisse folgende Forderungen für Operationen nach Stentimplantation ab:

- Bei Patienten mit BMS sollten, wenn immer möglich, ungeplante Operationen für mindestens 2 Wochen verschoben werden, besser aber frühestens 6 Wochen nach Stent-Implantation erfolgen. Bei Patienten mit DES ist diese Dauer unbestimmt, wahrscheinlich aber mehr als 6 Monate.
- Sind Operationen nach Stent-Implantation nicht aufschiebbar und stehen die Patienten unter einer dualen Plättchentherapie, dann sollte in den Hochrisikosituationen (Patienten

< 6 Wochen nach Infarkt, PCI, Schlaganfall und < 6 Wochen nach DES-Implantation) nur vital erforderlichen Eingriffen ausgesetzt werden und die Operation unter Fortsetzung der dualen Plättchentherapie erfolgen. In Normal- oder Niedrigrisikosituationen kann die Operation erfolgen (BMS), bei Aufrechterhaltung einer alleinigen Aspirintherapie.

Literatur

- (1) Brophy JM et al. *Ann Intern Med* 2003;138:777-86
- (2) Joner M et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:333-42
- (3) Camenzind E et al. *Circulation* 2007; 115:1440-55
- (4) Kastrati A et al. *N Engl J Med* 2007; 356:1030-9
- (5) Stettler C et al. *Lancet* 2007; 370:937-48 (Review)
- (6) Daemen J et al. *Lancet* 2007; 369:667-78
- (7) Kastrati A et al. *Am J Cardiol* 1999; 83:1617-22
- (8) Kastrati A et al. *Am J Cardiol* 2001; 87:34-9
- (9) Silber S et al. *Herz* 2008; 33:244-53

Abschließend ist festzustellen:

Ja wir brauchen weiterhin Bare-Metal-Stents, wobei zu beachten ist, dass sich die BMS in ihrer Qualität auch heute noch sehr stark unterscheiden. Wir brauchen gute BMS. Im Herz-Zentrum Bad Krozingen wurden im Jahr 2008 bei gut 2600 Interventionsprozeduren (überwiegend Behandlung von Mehrgefäßerkrankungen) zu 20 % Bare-Metal-Stents eingesetzt.

- (10) Kastrati A, Schömig A; *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:146-8
- (11) Trenk D et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:925-34
- (12) Karjalainen PP et al. *Eur Heart J* 2007; 28:726-32
- (13) DeEugenio D et al. *Pharmacotherapy* 2007; 27:691-6
- (14) Ruiz-Nodar JM et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:818-25
- (15) Rubboli A, Verheugt FWA. *Int J Cardiol* 2008; 123: 234-9
- (16) Möllmann H et al. *Clin Res Cardiol* 2008; 98:8-15
- (17) Caluzza et al. 2000 *Am J Cardiol* 35:1289-94

H.-P. Bestehorn

Zusammenfassung der Troica-Studie

Böttiger BW et al. for the TROICA Trial Investigators and the European Resuscitation Council Study Group: Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2008;359:2651-62

Alleine in den USA erleiden jährlich etwa 155.000 Personen einen Herz-Kreislaufstillstand außerhalb eines Krankenhauses. Nur ca. 10 % dieser Patienten überleben. Ein akuter Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie kommen in etwa 70 % der Fälle als

Ursache für den Herz-Kreislaufstillstand in Frage.

Während des Herz-Kreislaufstillstandes kommt es unter anderem auch zu einer gesteigerten Aktivierung der systemischen Gerinnung. Zumindest im Tiermodell konnte

gezeigt werden, dass eine thrombolytische Therapie in der Lage ist, die Thromben aufzulösen und somit insbesondere die zerebrale Mikrozirkulation zu verbessern. Aus den bisherigen Literaturdaten geht nicht klar hervor, ob eine Thrombolysebehandlung während einer Reanimation das Überleben und insbesondere den Ausmaß einer zerebralen (hypoxiebedingten) Schädigung reduzieren könnte. In einer früheren, randomisierten Studie aus dem Jahre 2002 (ebenfalls im N Engl J Med publiziert) konnte eine Fibrinolyse während einer Reanimation kein Vorteil für Patienten erzielen. Eine Meta-Analyse (publiziert in „Resuscitation“ im Jahre 2006) suggerierte, dass eine unter einer Reanimation durchgeführte Thrombolyse in der Lage ist, das Überleben bis zum Zeitpunkt der stationären Entlassung und das neurologische Ergebnis positiv zu beeinflussen. Allerdings waren die einzelnen Studien in dieser Metaanalyse sehr klein sowie teilweise nicht randomisiert, sodass insgesamt die Ergebnisse dieser Meta-Analyse nur mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Eine Thrombolyse unter einer laufenden Reanimation kann laut den europäischen und amerikanischen Leitlinien nur bei Patienten mit dringendem Verdacht auf eine Lungenembolie als zugrunde liegende Ursache für den Herz-Kreislaufstillstand in Erwägung gezogen werden. Für eine generelle Empfehlung einer systemischen Thrombolyse unter einer Reanimation gibt es keine Grundlage.

Eine klare Antwort im Hinblick auf diese Fragestellung liefert nun die im Dezember 2008 publizierte TROICA-Studie. Es handelt sich dabei um eine prospektive, plazebokontrollierte doppelblind randomisierte Multicenter-Studie, in der Patienten mit einem beobachteten Herz-Kreislaufstillstand außerhalb eines Krankenhauses entweder mit dem Fibrinolytikum Tenecteplase oder mit Plazebo unter der laufenden Therapie behandelt wurden. Eine begleitende Therapie mit Aspirin und Heparin war nicht erlaubt. An der Studie nahmen 66 Rettungseinheiten aus 10 westeuropäischen Staaten teil. Eingeschlossen wurden Patienten mit beobachtetem Herz-Kreislaufstillstand und mit Beginn der Reanimation innerhalb von 10 Minuten nach Eintreten des Kollaps. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei welchen eine nichtkardiale Ursache für den Herz-Kreislaufstillstand in Frage kam. Bei Patienten mit dringendem Verdacht auf Lungenembolie war eine „open-label“ thrombolytische Behandlung erlaubt. Nach der Randomisierung wurden die Patienten unter der laufenden Reanimation entweder mit Tenecteplase (gewichtsadaptiert) oder mit Plazebo behandelt. Der primäre Studienendpunkt war das 30-Tage-Überleben. Die wichtigsten sekundären Endpunkte beinhalteten das Wiederauftreten eines Spontankreislaufs, das 24-Stunden-Überleben, das neurologische Ergebnis bei den überlebenden Patienten sowie die Häufigkeit von Blutungen,

insbesondere von intrazerebralen Blutungen. Nach Analyse der ersten 443 Patienten stellte es sich heraus, dass alle Patienten verstarben, die wegen Asystolie reanimiert wurden. Das Studienprotokoll wurde daraufhin verändert und Patienten mit Asystolie wurden aus der Studie ausgeschlossen. Letztlich konnten 1050 Patienten in die Studie randomisiert werden. In die Tenecteplase- und die Plazebo-Gruppe wurden jeweils 525 Patienten eingeschlossen.

Ergebnisse

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Reanimation im Durchschnitt 65 Jahre alt. Im Hinblick auf die Basischarakteristika waren die beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Auffallend war ein sehr hoher Anteil an Rauchern in beiden Gruppen (knapp 70 %!). Im Durchschnitt vergingen ca. 18 Minuten vom Zeitpunkt des Kollaps bis

zur Verabreichung der Studienmedikation (Tenecteplase oder Plazebo). Dem Herz-Kreislaufstillstand lag am häufigsten ein Myokardinfarkt zugrunde (74,8 % in der Tenecteplase-Gruppe versus 68,5 % in der Plazebo-Gruppe). Kammerflimmern war der am häufigsten nachgewiesene initiale Rhythmus (54,8 % in der Tenecteplase-Gruppe versus 52,9 % in der Plazebo-Gruppe). Bei etwa drei Viertel der Patienten wurde initial ein Wiederbelebungsversuch vor Ort gemacht. Praktisch allen Patienten wurde im Rahmen der Reanimationsmaßnahmen Adrenalin verabreicht. Nach der Reanimation wurde lediglich bei 23,0 % in der Tenecteplase-Gruppe und 29,4 % in der Plazebo-Gruppe eine Katheterintervention durchgeführt. Nach 30 Tagen überlebten in der Fibrinolyse-Gruppe 77 Patienten (14,7 %) von 525 Patienten und in der Plazebo-Gruppe 89 (17,0 %) von 525 Patienten (der primäre Studienend-

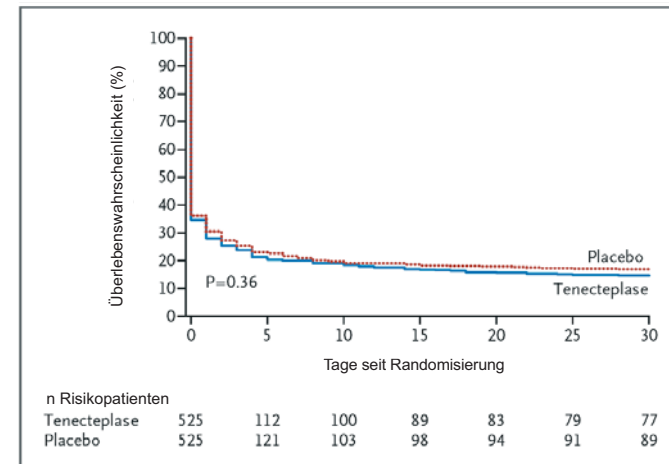


Abbildung: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Behandlungs- und die Plazebogruppe. Nach 30 Tagen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Relatives Überlebensrisiko 0,87 %; 95 % Konfidenzintervall, 0,65-1,15, p = 0,36). Gesamtzahl der Patienten: 1050 (Böttiger et al. 2008)

punkt). Der geringe Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,36$) (Abb. 1).

Auch in Bezug auf alle sekundären Studienendpunkte gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Subgruppenanalyse wies ebenfalls keine signifikanten Differenzen in Hinblick auf den primären Studienendpunkt auf, mit Ausnahme der Patienten, bei welchen eine Reanimation bereits vor dem Eintreffen der Rettungskräfte begonnen wurde. Eine intrakranielle Blutung trat in der Fibrinolyse-Gruppe (2,7 %) signifikant häufiger auf im Vergleich zur Placebo-Gruppe (0,4 %; $p = 0,006$).

Bewertung

Die Ergebnisse der TROICA-Studie sind sehr eindeutig ausgefallen. Erstmals konnte in einer großen, prospektiven randomisierten Studie mit mehr als 1000 eingeschlossenen Patienten bestätigt werden, dass eine Fibrinolyse unter einer laufenden Reanimation für die Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand im Hinblick auf das 30-Tage-Überleben und auch auf den neurologischen Verlauf keinesfalls einen Vorteil bringt. Vielmehr erhöht die Fibrinolyse signifikant das Blutungsrisiko, insbesondere das Risiko einer intrakraniellen Blutung. Somit können die früheren Metaanalyse-Ergebnisse aus sehr kleinen Studien nicht bestätigt werden.

In der Diskussion wird erwähnt, dass die Patienten nur mit einem Fibrinolytikum, ohne zusätzliche Gabe von Aspirin und Heparin behandelt wurden und dass die Tenecteplase eventuell zu einer erhöhten Thrombozytenaktivierung führte. Auf der anderen Seite hatten die Studienautoren bereits vor Studienbeginn große Bedenken gegen in eine Kombination Tenecteplase/Heparin/Aspirin, da dadurch die Blutungsgefahr noch viel höher gewesen wäre.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Fibrinolyse unter einer Reanimation nicht empfohlen werden kann.

Insbesondere seitens der behandelnden Notärzte muss nun definitiv auf eine teure und nicht nur ineffektive, sondern sogar schädliche, nutzlose Fibrinolysebehandlung verzichtet werden.

Eine Fibrinolysetherapie bleibt nur noch eine Behandlungsoption für diejenigen Patienten, bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Lungenembolie vorliegt.

Die geringe Quote der in dieser Studie nach der Reanimation invasiv abgeklärten Patienten (nur knapp 30 %) ist sicher nicht repräsentativ für die Verhältnisse in Deutschland. Im Herz-Zentrum Bad Krozingen erfolgt nach primär erfolgreicher Reanimation sofort eine invasive Abklärung und im Bedarfsfall eine interventionelle bzw. operative Behandlung.

M. Ferenc

Aortenklappenstenose und schwere linksventrikuläre Funktionseinschränkung

Eine schwere Aortenklappenstenose stellt bei symptomatischen Patienten (belastungsabhängige Angina pectoris, Dyspnoe oder Synkopen) eine Operationsindikation dar. Asymptomatische Patienten haben auch mit schwerer Aortenklappenstenose eine sehr gute Prognose, die fast der Allgemeinbevölkerung entspricht. Mit dem Auftreten von Beschwerden ist mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit zu rechnen: Mittlere Überlebenszeit bei Angina pectoris 5 Jahre, bei Synkopen 3 Jahre, bei Herzinsuffizienz 2 Jahre. Auch ein pathologischer Belastungstest (Symptome oder inadäquater Blutdruckanstieg) verschlechtert die Prognose und rechtfertigt einen Aortenklappenersatz.

Der linke Ventrikel kann sich an eine über Jahre progrediente Druckbelastung infolge einer Aortenklappenstenose durch eine konzentrische Hypertrophie adaptieren, sodass auch bei hochgradiger Aortenklappenstenose eine normale Pumpfunktion mit ausreichendem Herzminutenvolumen aufrechterhalten werden kann. Eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion führt zu einer Verschlechterung der Prognose. Im weiteren Verlauf besteht die Gefahr einer irreversiblen linksventrikulären Schädigung, sodass bei einem Abfall der Ejektionsfraktion auf unter 50 Prozent eine Klappenoperation durchgeführt werden sollte. Durch

den Klappenersatz wird die Nachlasterrhöhung des linken Ventrikels beseitigt und es kann eine fast normale Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung erreicht werden (Abb. 1).

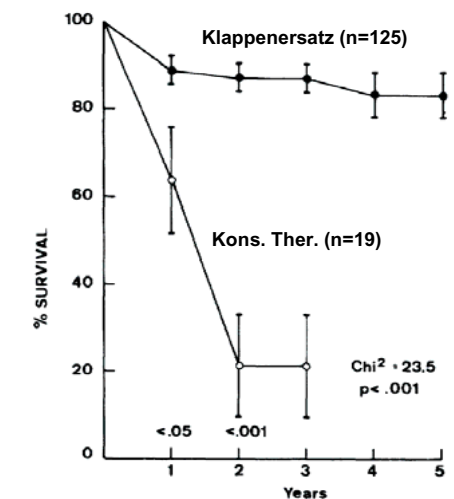


Abb. 1: Schwere symptomatische Aortenstenose: Prognose unter konservativer Therapie und nach Aortenklappenersatz (4)

Fortgeschrittener linksventrikulärer Schaden

Eine andere Situation liegt vor, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose einer schweren Aortenklappenstenose eine schon schwere linksventrikuläre Funktionseinschränkung (Ejektionsfraktion < 30 Prozent) festgestellt wird. Die linksventrikuläre Schädigung kann Folge der Aortenklappenstenose sein oder auch eine andere Ursache haben. In dieser Konstellati-

on besteht einerseits unter konservativer Therapie eine sehr schlechte Prognose, andererseits kann auch durch einen Klappenersatz keine Erholung des linken Ventrikels garantiert werden. Prinzipiell ist eine Beseitigung der hochgradig stenosierte Aortenklappe zur Entlastung des geschädigten Ventrikels hämodynamisch sinnvoll. Es wurde jedoch über eine sehr hohe Operationsletalität (bis 40 Prozent) und eine sehr hohe Mortalität im postoperativen Verlauf (bis 80 Prozent in zwei Jahren) berichtet.

Low-Flow / Low-Gradient-Aortenklappenstenose

Bei zunehmender linksventrikulärer Schädigung kommt es durch das reduzierte Schlagvolumen zu einem Abfall der Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt und in der stenosierte Aortenklappe, so dass trotz hochgradiger Klappenstenose ein zunehmend niedrigerer maximaler und mittlerer Druckgradient gemessen werden. Die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche erfolgt über die Kontinuitätsgleichung, in die die Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes und die Flussgeschwindigkeiten im

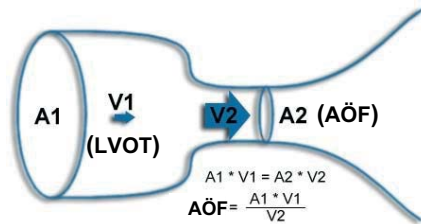


Abb. 2: Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche nach der Kontinuitätsgleichung

linksventrikulären Ausflusstrakt und in der Aortenklappe eingehen (Abb. 2). Da bei reduzierter Pumpfunktion die Flussgeschwindigkeiten im Ausflusstrakt und in der Stenose parallel abfallen, bleibt der Geschwindigkeitsquotient gleich und es wird eine unveränderte Aortenklappenöffnungsfläche errechnet.

Eine Aortenklappenstenose wird als hochgradig bezeichnet bei einem mittleren Druckgradienten > 50 mmHg (bzw. > 40 mmHg nach den amerikanischen Leitlinien aus dem Jahr 2006) oder bei einer Aortenklappenöffnungsfläche $< 1,0$ cm² (bzw. $< 0,6$ cm²/m² Körperoberfläche).

Bei Verschlechterung der linksventrikulären Funktion wird auch bei hochgradiger Aortenklappenstenose in Folge des reduzierten Schlagvolumens ein zunehmend niedrigerer Druckgradient gemessen. Je schlechter die linksventrikuläre Funktion ist, desto weniger verlässlich ist der Druckgradient zur Einschätzung einer Aortenklappenstenose und desto mehr rückt die Aortenklappenöffnungsfläche in den Vordergrund. In unserer Echokardiographie-Abteilung wird bei normaler oder nur gering reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion der Druckgradient zur Graduierung der Stenose verwendet. Bei mittelschwerer oder schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion verliert der Druckgradient an Bedeutung und der Stenosegrad wird anhand der Klappenöffnungsfläche angegeben (über die Kontinuitätsgleichung errechnet oder planimetriert bei ausreichenden Schallbedingungen).

Die Konstellation einer stark reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion (Ejektionsfraktion < 30 bis 40 Prozent) mit hochgradiger Aortenklappenstenose (Öffnungsfläche $< 1,0$ cm²) aber nur niedrigen Druckgradienten (mittlerer Druckgradient < 30 mmHg) wird als „Low-Flow / Low-Gradient-Aortenstenose“ bezeichnet.

Prognose nach Aortenklappenersatz

Wie erwähnt, wurden in früheren Studien bei Patienten, die bei fortgeschrittenem linksventrikulärem Schaden an einer Aortenklappenstenose operiert wurden, eine sehr hohe Operationsletalität und eine schlechte Prognose im postoperativen Verlauf festgestellt. Eine im letzten Jahr publizierte europäische Multicenter-Studie (1) befasst sich mit der bisher größten Zahl von Patienten ($n = 217$), die eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (Ejektionsfraktion < 35 %) und eine Low-Flow / Low-Gradient-Aortenstenose haben (Aortenklappenöffnungsfläche $< 1,0$ cm², mittlerer Druckgradient < 30 mmHg). Die Patienten wurden zwischen 1990 und 2005 operiert. In den ersten zehn Jahren lag die Operationsletalität mit 20 Prozent doppelt so hoch wie in den Jahren 2000 bis 2005 (10 Prozent). Auch der postoperative Verlauf zeigt sich in dieser Studie günstiger als in älteren Arbeiten (5-Jahres-Überlebensrate 49 Prozent). Folgende Prädiktoren bestimmten die Operationsletalität und das postoperative Risiko im Langzeitverlauf: Vorliegen einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, ein hoher Euroscore

und ein niedriger mittlerer Druckgradient der Aortenklappenstenose (< 20 mmHg), was auf einen schweren, häufig irreversiblen LV-Schaden hinweist.

Dobutamin-Stressechokardiographie

Mit dem Ziel, bei diesem Patientenkollektiv eine Risikostratifizierung durchzuführen und die weitere Therapie zu planen (Operation oder konservative Therapie), wurde 1995 erstmals die Dobutamin-Stressechokardiographie vorgeschlagen (2). Dabei kommt es zu einer Steigerung der Inotropie und damit des Schlagvolumens und des Druckgradienten. Angewandt wird eine niedrig dosierte Dobutamin-Gabe, beginnend mit 5 µg/kg/min, Steigerung bis 20 µg/kg/min. Bei einer höheren Dosierung ist keine weitere Steigerung der Inotropie zu erwarten, das Risiko ventrikulärer Rhythmusstörungen steigt. Unter der inotropen Stimulation können drei mögliche Untersuchungsergebnisse auftreten (Abb. 3):

- Steigerung des Schlagvolumens und damit des transvalvulären Flusses und des Druckgradienten bei konstant hochgradig reduzierter Aortenklappenöffnungsfläche (Dob 1).
- Steigerung des transvalvulären Flusses ohne wesentliche Steigerung des Druckgradienten. Dies kann erklärt werden durch eine dynamische Komponente der Klappenstenose mit Öffnungspotential bei höherem Fluss, in der Regel bei wenig sklerotisierten Klappen (Dob 2).
- Trotz inotroper Stimulation keine Steigerung der Kontraktilität und des

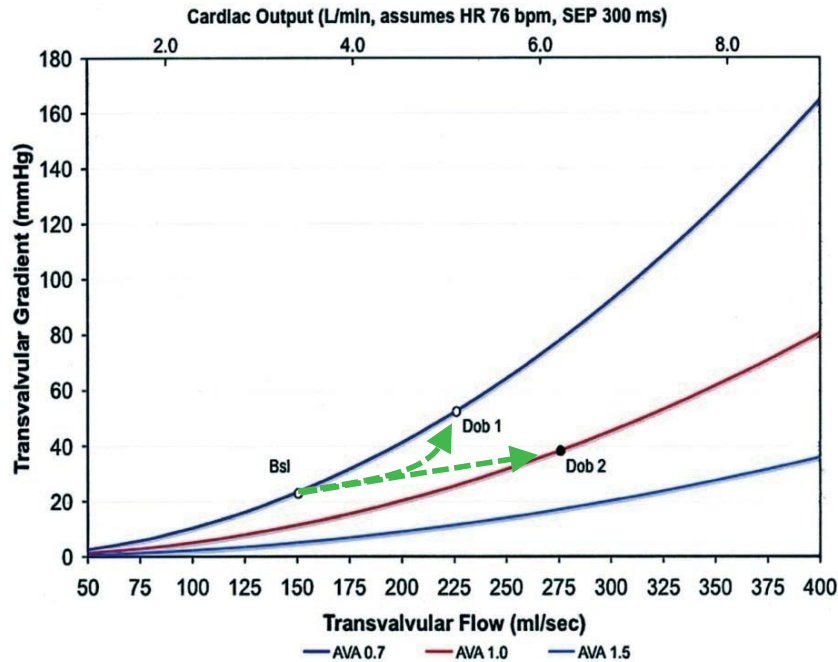


Abb. 3: Druck-/Flussdiagramm: Änderung des transvalvulären Druckgradienten in Abhängigkeit vom transvalvulären Fluss bei gegebener AK-Öffnungsfläche (5)

transvalvulären Flusses, damit keine Änderung des Druckgradienten oder der Aortenklappenöffnungsfläche.

Eine Zunahme des Schlagvolumens wird als *kontraktile Reserve* des linken Ventrikels bezeichnet, in der Regel definiert als eine Zunahme des Geschwindigkeitszeitintegrals im LVOT oder des Schlagvolumens um mindestens 20 Prozent. Eine konstant kleine Aortenklappenöffnungsfläche (< 1,2 cm²) wird als *fixierte Aortenklappenstenose* bezeichnet. Kommt es unter dem gesteigerten Schlagvolumen zu einer Zunahme der Aortenklappenöffnungsfläche, handelt es sich um eine *Pseudostenose* (definiert als Zunahme der Öffnungsfläche um

mindestens 0,3 cm² bzw. auf einen Absolutwert > 1,2 cm²).

Die Dobutamin-Stressechokardiographie kann also folgende zwei Fragen beantworten:

- Liegt eine kontraktile Reserve des in Ruhe stark funktionsgestörten linken Ventrikels vor? In diesem Fall sollte mit einer postoperativen Erholung eher zu rechnen sein als bei fehlender kontraktile Reserve.

- Besteht eine fixierte schwere Aortenklappenstenose? Im Falle einer Pseudostenose mit Steigerung der Öffnungsfläche auf über 1,2 cm² ist vermutlich nicht die Aortenklappenstenose, sondern die linksventrikuläre Funktionsstörung das primäre

Problem. Von einem Aortenklappenersatz ist keine Besserung der Situation zu erwarten.

Lassen sich aus den verschiedenen Ergebnissen der Dobutamin-Stressechokardiographie tatsächlich unterschiedliche Therapiestrategien ableiten?

Nach vier kleinen Studien wurde im Jahr 2003 die größte Studie mit dieser Fragestellung publiziert (3). Es handelt sich ebenfalls um eine europäische Multicenter-Studie, die 136 Patienten mit einer Low-Flow / Low-Gradient-Aortenklappenstenose (Öffnungsfläche 1,0 cm², im Mittel 0,7 cm²), einem mittleren Druckgradienten < 40 mmHg und einer mittleren Ejektionsfraktion von 30 Prozent untersuchte. Bei allen Patienten wur-

de eine Dobutamin-Stressechokardiographie durchgeführt. 92 Patienten zeigten eine kontraktile Reserve, bei 44 Patienten war keine Steigerung der Kontraktilität zu erreichen. Von den 92 Patienten mit kontraktile Reserve fand sich bei 7 Patienten eine Pseudostenose. Von den 136 Patienten wurden 95 Patienten operiert, 41 Patienten wurden konservativ weiter behandelt. Die Therapieentscheidung wurde dem zuweisenden Kardiologen überlassen. Die Operationsletalität des Gesamtkollektivs betrug 14 Prozent. Sie war deutlich niedriger bei Patienten mit kontraktile Reserve bei der Dobutamin-Stressechokardiographie (5 Prozent) im Vergleich zu den Patienten ohne kontraktile Reserve (32 Prozent, p = 0,001). Ein

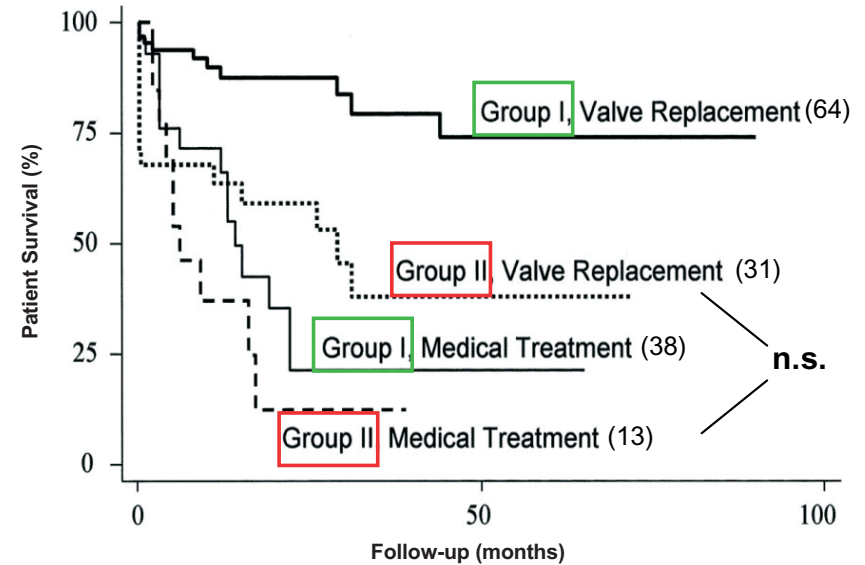


Abb. 4: Überlebenskurven bei Patienten mit „low flow/low gradient“-Aortenstenose nach Klappenersatz oder bei konservativer Therapie. Gruppe 1: Kontraktile Reserve bei Dobutamin-Stressechokardiographie, Gruppe 2: Keine kontraktile Reserve (3)

weiterer unabhängiger Prädiktor der Operationsletalität war ein mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe unter 20 mmHg, was durch ein niedriges Schlagvolumen bei bereits weit fortgeschrittenem LV-Schaden erklärt werden kann. Die Autoren untersuchten außerdem die postoperative Mortalität über einen mittleren Zeitraum von vier Jahren (Abb. 4). Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit kontraktiver Reserve eine hochsignifikant bessere Langzeitprognose haben, wenn bei ihnen ein Klappenersatz durchgeführt wird im Vergleich zur konservativen Therapie. Patienten ohne kontraktile Reserve zeigen ebenfalls einen Trend zu besserem Langzeitüberleben bei Klappenersatz. Der Unterschied zur medikamentös behandelten Gruppe war hier jedoch nicht signifikant. Diese Patientengruppe weist, wie erwähnt, eine sehr Operationssterblichkeit (32 Prozent) auf.

Zusammenfassung

Patienten mit schwerer linksventrikulärer Schädigung und hochgradiger Aortenklappenstenose haben eine sehr schlechte Prognose unter konservativer Therapie. Die Kombination einer stark reduzierten Aortenklappenöffnungsfläche ($< 1,0 \text{ cm}^2$) in Verbindung mit einem nur gering erhöhten transvalvulären Druckgradienten (mittlerer Gradient $< 30 \text{ mmHg}$) wird als Low-Flow / Low-Gradient-Aortenstenose bezeichnet. In dieser Konstellation empfiehlt sich zur Risikostratifizierung und Therapieentscheidung die Durchführung einer Low-Dose-Dobuta-

min-Stressechokardiographie. Hiermit kann beurteilt werden, ob der in Ruhe stark kontraktionsgestörte linke Ventrikel unter inotroper Stimulation eine kontraktile Reserve aufweist und ob es sich um eine fixierte schwere Aortenstenose oder um eine so genannte Pseudostenose handelt. Bei letzterer ist von einer primären linksventrikulären Schädigung auszugehen, ein Klappenersatz verspricht wenig Erfolg. Im Falle einer fixierten schweren Aortenklappenstenose mit kontraktiver Reserve des linken Ventrikels ist ein Aortenklappenersatz zur Entlastung des Ventrikels indiziert. Schwieriger ist die Entscheidung über das weitere Vorgehen bei Patienten, deren Ventrikel keine Kontraktionsreserve unter Dobutamin aufweist. Prinzipiell wäre eine Druckentlastung des linken Ventrikels hämodynamisch günstig. Bei operativem Aortenklappenersatz ist jedoch mit einer sehr hohen Operationsletalität von ca. ein Drittel der Patienten zu rechnen. Eine Alternative stellt in dieser Situation der interventionelle Klappenersatz dar (transarteriell von der Leiste oder transapikal über eine kleine Thorakotomie).

Literatur:

- (1) Levy F et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1466
- (2) DeFilippi CR et al. *Am J Cardiol* 1995; 75:191
- (3) Monin JL et al. *Circulation* 2003;108:319
- (4) Schwarz F et al., *Circulation* 1982; 66:1105
- (5) Grayburn PA. *Circulation* 2006; 113:604

M. Allgeier

Rolle des NT-proBNP zur Optimierung der Herzinsuffizienz-Therapie

(Pfisterer M et al. TIME-CHF Trial (Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure). *JAMA* 2009; 301:383-392)

Einführung

Seit ihrer Entdeckung durch eine japanische Arbeitsgruppe 1988 (1) haben die B-Typ natriuretischen Peptide (BNP) längst in den Praxis- und Klinikalltag Einzug gehalten. Die beiden kommerziell messbaren Peptide, das N-terminale-proBNP (NT-proBNP) und das C-terminale-proBNP (BNP), werden in Form einer Vorstufe (proBNP) vom Atrium- und Ventrikelmyokard freigesetzt. Als Auslöser dieses Prozesses gelten eine Erhöhung der Wandspannung sowie eine Dilatation. Folglich finden sich erhöhte Serumspiegel in folgenden beispielhaft aufgeführten Situationen: bei der Herzinsuffizienz, beim Myokardinfarkt, aber auch der Lungenembolie und der pulmonalarteriellen Hypertonie.

Das BNP ist die biologisch aktive Form. Im Pathomechanismus der Herzinsuffizienz zeigt es auf mehreren Ebenen seine kompensatorischen Effekte. Dies umfasst die Senkung des Sympathikotonus sowie der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nebst der vasodilatatorischen, diuretischen und natriuretischen Effekte.

Leider gibt es eine Normwertvarianz, abhängig beispielsweise vom Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Vorliegen eines Vorhofflimmerns

oder einer Niereninsuffizienz, welche die Interpretation ermittelter Serumspiegel erschwert. Trotz alledem hat es seinen Stellenwert, insbesondere in der Notaufnahme, zur Differenzierung der akuten Herzinsuffizienz von den vielen anderen Ursachen der Atemnot bewiesen (2).

Im Hinblick auf die etablierte akute Herzinsuffizienz korreliert die Höhe des BNP-Spiegels bei Aufnahme mit der Mortalität im Krankenhaus (3). Der Wert bei Entlassung wiederum gilt als Prädiktor einer erneuten Hospitalisation (4, 5).

Der Stellenwert seriell bestimmter Serumspiegel zur Therapieoptimierung einer chronischen Herzinsuffizienz ist letztlich noch nicht geklärt. Die hier vorgestellte Arbeit setzt sich mit dieser Problematik auseinander. Bereits im Jahre 2000 publizierten Troughton et al. im *Lancet* eine vergleichbare Arbeit. Hier konnte in einem kleinen Kollektiv von 69 Patienten ein Nutzen einer BNP-gesteuerten Therapie auf den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz und Tod nachgewiesen werden (6). Eine Multizenter-Studie mit dem Namen „STARS-BNP“ sah ebenfalls einen Benefit für eine BNP-getriggerte Therapie. Die 220 Patienten, welche im Mittel 65 Jahre alt waren, erhielten in der Interventionsgruppe höhere

ACE-Hemmer- und Betablocker-dosen. Auch hier zeigte sich eine günstige Beeinflussung des kombinierten Endpunktes aus Herzinsuffizienz-Hospitalisation und Tod durch Herzinsuffizienz (7). Ob diese Daten auch auf ein älteres und immer größer werdendes Kollektiv an herzinsuffizienten Menschen übertragbar sind ist ungewiss.

Studiendesign

Zur Klärung dieser Frage wurden in 15 Zentren in der Schweiz und in Deutschland 499 Patienten entweder in einen reinen symptomgesteuerten oder einen sowohl symptom- als auch NT-proBNP-gesteuerten Behandlungsarm randomisiert. Die Studienpatienten mussten mindestens 60 Jahre alt sein, im letzten Jahr mit einer Herzinsuffizienz hospitalisiert gewesen sein und unter einer Herzinsuffizienztherapie wenigstens eine Belastungsdyspnoe NYHA 2 haben. Zudem musste eine systolische Herzinsuffizienz vorhanden (LVEF <45%) und das NT-proBNP erhöht sein (≥ 400 pg/ml beim unter 75-Jährigen und ≥ 800 pg/ml beim über 75-Jährigen). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Dyspnoe, welche nicht ursächlich auf eine Herzinsuffizienz zurückzuführen war, Patienten mit einer valvulären Kardiopathie mit bestehender Operationsindikation, einem akuten Koronarsyndrom innerhalb der letzten zehn Tage, einer Revaskularisation im letzten Monat, einer Angina pectoris im Stadium 3 - nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) - oder höher sowie adipöse Patienten (BMI 35 kg/m^2),

Patienten mit einem Serumkreatinin $> 2,49 \text{ mg/dl}$ und bei deutlich reduzierter Lebenserwartung aufgrund einer nicht kardialen Ursache.

Nach 1, 3, 6, 12 und 18 Monaten erfolgte eine Konsultation. Angestrebt wurde eine medikamentöse Titrationsphase bis zum sechsten Monat, sodass im Anschluss eine Beobachtungsphase von weiteren 12 Monaten unter weitgehend stabiler Therapie bestand. In der symptomgesteuerten Gruppe war als Therapieziel das Erreichen der NYHA-Klasse 2 oder 1 definiert. Dies galt ebenso für die NT-ProBNP-Gruppe, bei der jedoch zusätzlich ein bestimmter Serumspiegel anzustreben war (beim 60-74-Jährigen NT-proBNP $< 400 \text{ pg/ml}$; beim über 75-Jährigen $< 800 \text{ pg/ml}$). Die eingeschlossenen Patienten waren bezüglich ihres Behandlungsarmes verblindet, der Behandler kannte die Gruppenzugehörigkeit. Die Anpassung der Medikation richtete sich nach den bestehenden Herzinsuffizienz-Richtlinien mit dem primären Ziel in erster Linie die Mortalitätsverbessernden Medikamente, wie z. B. ACE-Hemmer und Betablocker, aufzudosieren.

Als primärer Endpunkt wurden die Patienten erfasst, welche in den 18 Monaten Beobachtungszeitraum nicht hospitalisiert werden mussten. Zusätzlich wurde die Lebensqualität mittels etablierter und standardisierter Fragebögen gemessen („Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire“, „Short form 12“, „Duke Activity Status Index“). Als sekundärer Endpunkt wurde insbesondere

über die Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz berichtet.

Bereits zu Beginn der Studie wurde eine Subgruppe vordefiniert, dieses waren die Patienten der Altersgruppe der 60- bis 74-Jährigen und die der über 75-Jährigen.

Ergebnisse

Bezüglich der „Baseline Charakteristika“ gab es zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Besonders erwähnenswert ist hierbei sicherlich, dass bereits zu Studienbeginn ca. 95 % respektive knapp 80 % der Patienten einen ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptorblocker bzw. einen Betablocker einnahmen. Das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 76 Jahren. Männer waren stärker vertreten als Frauen. Ein Großteil (75 %) litt an einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse 3 oder höher und hatte im Mittel eine linksventrikuläre Auswurffrac-tion von 30

%. Hauptursache der Herzinsuffizienz war zumeist eine koronare Herzkrankheit (knapp 60 % der Fälle). Für die von Beginn an vordefinierte Subgruppe der zwei Altersgruppen bestand keine Ausgewogenheit bzgl. der „Baseline Charakteristika“. Entsprechend der Definition war die jüngere Gruppe im Mittel 69 und die Ältere im Mittel 82 Jahre alt. In der Gruppe der Älteren waren Frauen, höhere NYHA-Klassen, Patienten mit Vorhofflimmern und anderen Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, Tumorleiden, Schlaganfall, Hypertonie, etc.) überrepräsentiert.

In der Abbildung 1 ist zu erkennen, dass Patienten in der NT-proBNP-gesteuerten Gruppe signifikant höhere Dosen an ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptorblockern oder Betablockern erhielten und dies jeweils unabhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit. Gleiches galt für den Einsatz von Eplerenon und Spironolacton (Daten nicht gezeigt). Insgesamt fällt jedoch auf, dass selbst in einer Herzinsuffizienzstudie der prozentuale Anteil der Patienten, welche mit der von den Guidelines empfohlenen Zieldosen behandelt wurden, nur klein ist.

Im Vergleich zum Studienbeginn war es bereits nach sechs Monaten in beiden Gruppen und Altersklassen zu einer Verbesserung der Symptomatik und einem Abfall der NT-proBNP-Spiegel gekommen (Abbildung 2). Im weiteren Beobachtungszeitraum, d.h. nach der Titrationsphase, waren die Effekte nur noch klein und nicht mehr signifikant. Parallel hier-

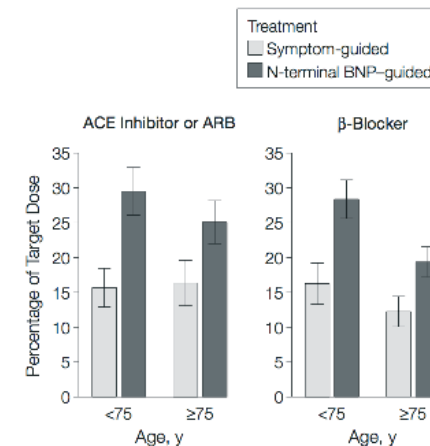


Abb. 1: Erreichte Zieldosen von ACE-Hemmern / Angiotensinrezeptorblockern und Betablockern in den beiden Altersgruppen.

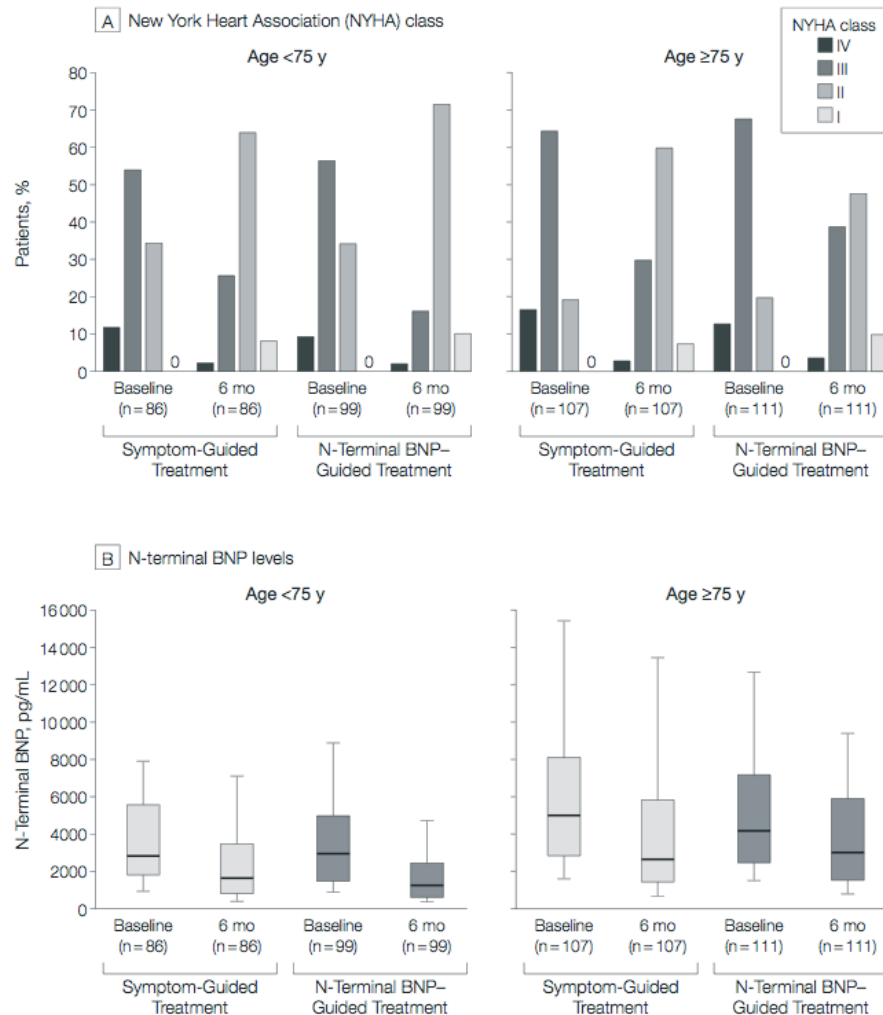


Abb. 2: Symptomverbesserung und Abfall der NT-proBNP-Spiegel in beiden Behandlungsarmen und beiden Altersgruppen.

zu verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen die Lebensqualität im Verlauf der Studie signifikant. Ein Unterschied bzgl. der gewählten Behandlungsstrategie war nicht zu verzeichnen (Daten nicht gezeigt).

Das Kernstück der vorgestellten Arbeit ist in den folgenden zwei Abbildungen wiedergegeben. Patienten sowohl in der Symptom- als auch der NT-proBNP-gesteuerten Gruppe wurden gleichhäufig hospitalisiert.

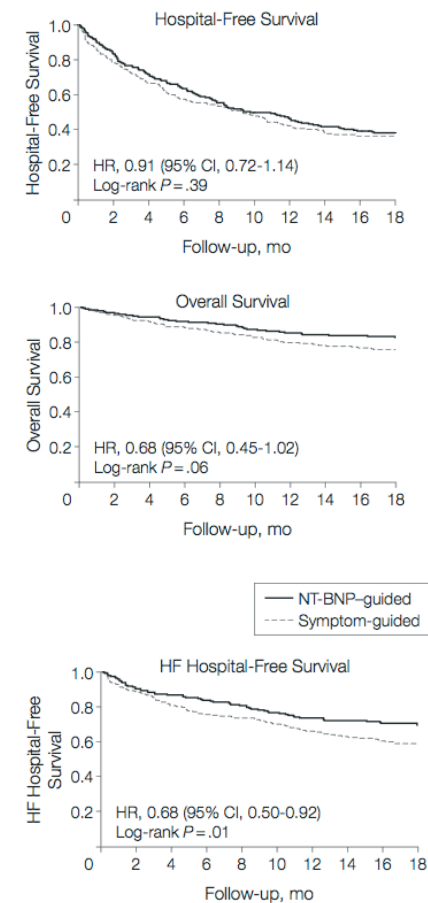


Abb. 3: Primäre und sekundäre Endpunkte

Betrachtet man jedoch nur die Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Herzinsuffizienz so ergibt sich für die NT-proBNP-Gruppe ein signifikanter Vorteil. Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen statistisch gesehen nicht unterschiedlich. Betrachtet man die Kurve jedoch genau, ist ein Trend zugunsten der NT-proBNP-Gruppe erkennbar (Abbildung 3). Schlüsselst man die Daten nach den

vordefinierten Altersgruppen auf, so ergibt sich für die jüngeren Patienten (unter 75 Jahre), nicht jedoch für die Älteren (über 75 Jahre), bezüglich aller drei genannter Endpunkte ein signifikanter Unterschied und somit ein Vorteil einer NT-proBNP-gesteuerten Herzinsuffizienztherapie (Abbildung 4). Versucht man die Subgruppe der Patienten zu identifizieren, welche insbesondere für den NT-proBNP-Behandlungsvorteil ursächlich ist, so zeigt sich für alle genannten Endpunkte ein Benefit für Frauen, junge Patienten (< 75 Jahre), Menschen mit höherem Körpergewicht (BMI > 24,9 kg/m²) und Vorhandensein weniger Komorbiditäten (Daten nicht gezeigt).

Schwere hospitalisationsbedürftige Nebenwirkungen der Herzinsuffizienztherapie, beispielsweise die Entwicklung oder Verschlechterung einer bereits vorbekannten Niereninsuffizienz und die Entstehung einer symptomatischen Hypotonie, traten in beiden Behandlungs- und Altersgruppen gleich häufig auf. Eine verminderte Medikamentencompliance war bei den Patienten der NT-proBNP-Gruppe in beiden Altersgruppen aufgrund von Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die Subgruppe der älteren Patienten zeigte zudem mehr Nebenwirkungen in ihrem NT-proBNP-gesteuerten Arm.

Limitationen der Studie

Limitationen der Studie ergeben sich insbesondere für die schon vordefinierten Alters-Subgruppen. Dies einerseits durch geringe Patientenzahlen in den zwei Alterskategorien und

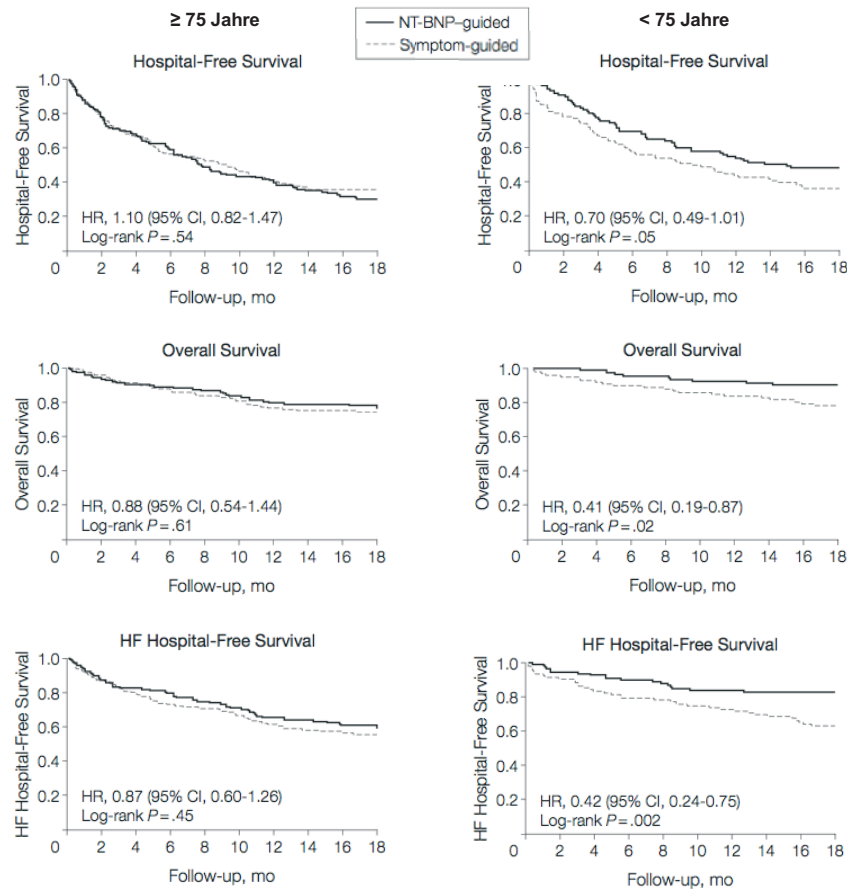


Abb. 4: Altersabhängige Betrachtung des primären und sekundären Endpunktes.

andererseits insbesondere bedingt durch die Heterogenität der beiden Kollektive, welche einen reinen Altersvergleich bzgl. der Endpunkte erschweren. In der Gruppe der über 75-Jährigen fanden sich mehr Frauen, mehr Patienten mit einer zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit, höhere NYHA-Klassen sowie eine Häufung von Komorbiditäten (Vorhofflimmern, Niereninsuffizi-

enz, Tumorleiden, Schlaganfall, Hypertonie, etc.).

Kommentar

Besonders bemerkenswert an der vorliegenden Studie ist, dass es sich um ein „real world“-Kollektiv handelt. So liegt das mittlere Alter der Patienten bei 76 Jahren. Betrachtet man die Gruppe der über 75-Jährigen findet man einen Altersdurchschnitt von 82

Jahren, welcher für Herzinsuffizienzstudien sicherlich außergewöhnlich ist. Zudem handelte es sich insgesamt um schwer kranke Menschen, zwei Drittel von ihnen litten unter einer Belastungsdyspnoe bei geringer körperlicher Anstrengung und unter diversen Komorbiditäten.

In beiden Behandlungsarmen kam es zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität unabhängig von der Altersklasse und trotz einer hohen Rate an vorbestehender Herzinsuffizienztherapie (z.B. nahmen bereits zu Studienbeginn ca. 95% der Patienten ACE-Hemmer allerdings in überwiegend nicht Leitliniengerechter Dosierung ein). Dies zeigt, dass die Herzinsuffizienztherapie im täglichen Leben nahezu bei jedem Kranken weiter optimiert werden kann.

Patienten in der NT-proBNP-Gruppe erhielten insgesamt höhere Dosen an ACE-Hemmern/Angiotensin-Rezeptorblockern, Betablockern und Aldosteronantagonisten. Dies ist insbesondere auf den Umstand zurückzuführen, dass auch nach Erreichen des Behandlungszieles (NYHA-Klasse zwei oder kleiner) eine Titration der Medikamente erfolgte, wenn der NT-proBNP-Spiegel weiterhin erhöht war.

Allerdings wird auch aus dieser Studie ersichtlich, wie im übrigen bei vielen anderen Herzinsuffizienzstudien auch, dass der Anteil der Patienten, welche mit den in den Richtlinien empfohlenen Medikamentendosierungen behandelt werden, weiterhin erschreckend klein ist. Hier besteht sicherlich Handlungsbedarf für jene

Ärzte, die an der Betreuung und Behandlung von Patienten mit einer Herzinsuffizienz beteiligt sind.

Als Hauptaussage der Studie kann festgehalten werden, dass in den zwei angewandten Behandlungsstrategien – symptom- versus NT-proBNP-gesteuerter Herzinsuffizienztherapie – im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten kein Effekt auf die Zahl der Gesamthospitalisationen, die Mortalität und die Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Lediglich die Zahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Herzinsuffizienz wurde in der NT-proBNP-Gruppe gesenkt. Wie bereits in den erwähnten Voruntersuchungen (u. a. „STARS-BNP“, 7) zeichnete sich auch in der vorliegenden Studie ein Nutzen der NT-proBNP-Strategie bei den unter 75-Jährigen ab, hier insbesondere in Bezug auf die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und die Mortalität. Ob es hierzu tatsächlich eine serielle Bestimmung des NT-proBNP braucht ist fraglich. Vielmehr sollte die Devise gelten, die Prognose verbessernden Medikamente, unabhängig vom Erreichen einer Symptomfreiheit/erarmut, entsprechend der Zieldosen aufzutitrieren.

Andersherum fand sich kein Nutzen einer Behandlungsstrategie bei den über 75-Jährigen, weder bzgl. der Anzahl der Hospitalisationen (auch nicht der durch eine Herzinsuffizienz bedingten) noch der Mortalität. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass sich die höhere Altersgruppe nicht nur aufgrund des Alters, sondern wie oben angemerkt

zahlreicher anderer Kriterien unterschied.

Möglicherweise führt das Aufdosieren der Herzinsuffizienz-Medikamente, insbesondere beim alten Menschen, zu unerwünschten Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Erkrankungen, welche folglich das „Outcome“ gesamthaft verschlechtern. Auch die gültigen Leitlinien zur Herzinsuffizienztherapie beruhen größtenteils auf Daten, welche bei vergleichsweise jüngeren Menschen erhoben wurden. Eine Übertragung dieser Daten auf die wachsende Gruppe der über 75-jährigen herzinsuffizienten Patienten erscheint nicht unproblematisch. Die vorliegende Studie hat hier sicherlich den Bedarf für zukünftige Studien in dieser Altersgruppe aufgezeigt.

In Kongruenz mit den Ergebnissen der Studie steuern wir im Herz-Zentrum Bad Krozingen die Herzinsuffizienztherapie ohne BNP oder NT-proBNP-Verlaufskontrollen, und versuchen die Medikamenten-Zieldosen, insbesondere für ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker und Betablocker, für unter 75-jährige Patienten wenn immer möglich zu erreichen, wenngleich unsere

kurzen Liegenzeiten hier oft der engen Kooperation mit den Zuweisern bedürfen. Die Titration der Medikamente in Richtung Zieldosis bei den älteren Menschen (über 75-Jährige) führt möglicherweise häufiger zu unerwünschten Effekten. Hier fehlen umfangreichere Daten aus größeren Studien.

Die Bestimmung der B-Typ natriuretischen Peptide hat aber sicher weiterhin ihren Stellenwert, beispielsweise in der Notaufnahme zur Differenzierung der verschiedenen Ursachen einer Dyspnoe.

Literatur:

- (1) Sudo T et al. *Nature* 1988; 332:78-81
- (2) Januzzi JL Jr et al. (PRIDE) *Am J Cardiol* 2005; 95:948-54
- (3) Fonarow GC et al. (ADHERE) *Am J Cardiol* 2008; 101:231-7
- (4) Januzzi JL et al. *Eur Heart J* 2006; 27:330-7
- (5) Logeart D et al. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:635-41
- (6) Troughton RW et al. *Lancet* 2000; 355:1126-30
- (7) Jourdain P et al. (STARS). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1733-9

H. Lehmann