

# Kardiologie: Die initiale Euphorie bekommt einen Dämpfer

Stephanie Kiencke

Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

## Einleitung

In der Kardiologie findet in den verschiedensten Bereichen weiterhin eine rasante Entwicklung statt. Aus dieser Vielfalt werde ich drei Themen herausgreifen: die interventionelle Kardiologie, das Vorhofflimmern und die kardiovaskulären Risikofaktoren.

## Interventionelle Kardiologie



Im Jahr 2001 wurden auf dem europäischen Kardiologiekongress in Stockholm die ersten Resultate der RAVEL-Studie präsentiert [1]. Dies war die erste Untersuchung, die mit medikamentenbeschichteten Stents, sogenannten aktiven Stents, durchgeführt wurde. Nach sechs Monaten betrug die Restenoserate im Vergleich zu konventionellen Stents 0 versus 26%. Mit grosser Euphorie wurde dieser hochsignifikante Unterschied zwischen einem mit Rapamycin beschichteten und einem unbeschichteten Stent aufgenommen. Für die Achillesferse der interventionellen Kardiologie, die Restenoserate, schien sich eine Lösung abzuzeichnen. Es waren aber auch zurückhaltendere Kommentare zu hören: «There's a light at the end of the tunnel, but don't put on your sunglasses too soon.»

Die Fünf-Jahres-Resultate dieser Studie, präsentiert am letztjährigen Kardiologie-Weltkongress in Barcelona, waren bezüglich der angiographischen Restenoserate weiterhin gut: 89% der aktiven Stents wiesen angiographisch keine Restenose auf, während dieser Wert bei den unbeschichteten Stents bei 74% lag. Gleichzeitig war ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei den aktiven Stents festzustellen. Als mögliche Ursachen wurden späte Stentthrombosen aufgrund einer verspäteten Endothelialisierung, eine inkomplette Neointimabildung oder eine Hypersensitivitätsreaktion diskutiert. Mehrere andere Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse. In der in Basel durchgeführten BASKET-Late-Studie, welche konsekutiv Patienten unabhängig von der Indikation für eine perkutane Revaskularisation einschloss, wurden zwei verschiedenen beschichtete Stents mit unbeschichteten verglichen. Beide Gruppen erhielten während sechs Monaten Clopidogrel. Es handelte sich somit um eine am ehesten den Alltag widerspiegelnde Untersuchung. Gesamthaft liessen sich nach 18 Mona-

ten keine Unterschiede bezüglich der harten Endpunkte – kardialer Tod oder Myokardinfarkt – nachweisen. Im Zeitraum zwischen dem 7. und dem 18. Monat zeigte sich allerdings eine deutlich höhere Ereignisrate bei den aktiven Stents (4,9 vs. 1,3%). Dokumentierte späte In-Stent-Thrombosen traten bei aktiven Stents doppelt so häufig auf (2,6 vs. 1,3%) [2]. Die Subgruppenanalyse der 18-Monate-Ergebnisse ergab, dass offenbar nur Patienten mit sehr kleinen Gefässen und Bypassinterventionen von der Verwendung aktiver Stents profitieren. Bei grösseren Gefässen scheint hingegen ein Trend zu einer erhöhten Mortalität zu bestehen.

So ist der ursprünglich erhoffte Sicherheitsgewinn durch die Verwendung aktiver Stents hinsichtlich Restenosen in Anbetracht der hohen Zahl später In-Stent-Thrombosen momentan in Frage zu stellen. Weitere prospektive Studien sind nötig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von aktiven Stents definitiv beurteilen zu können. Wahrscheinlich muss die Verwendung von beschichteten Stents aber vermehrt selektiv erfolgen, worauf die Subgruppenanalyse der Basket-Late-Studie bereits einen Hinweis gab. Inwieweit ein Zusammenhang mit der Gabe bzw. dem Absetzen von Clopidogrel besteht, ist noch nicht klar, da die Ereignisse irgendwann nach dem Absetzen von Clopidogrel auftraten. Somit lässt sich auch über die zu empfehlende Dauer einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung nichts sagen. Ob biologisch abbaubare Stents die Lösung des Problems sein werden, ist noch nicht absehbar. Erste Studien haben zumindest eine Gleichwertigkeit mit den herkömmlichen Stents zeigen können.

## Vorhofflimmern

Mehr Klarheit hat die Vereinigung der amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften (ACC, AHA und ESC) mit gemeinsamen Richtlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns gebracht. Zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse wurden die Risikofaktoren neu klassifiziert (Tab. 1 ). Damit wird auch die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation einheitlich geregelt (Tab. 2 ). Die Einschätzung des Blutungsrisikos und damit das Abwägen von Risiko und Nutzen einer oralen Antikoagulation vor allem bei älteren Patien-

**Tabelle 1. Einteilung der Risikofaktoren hinsichtlich des Risikos, bei Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu erleiden (adaptiert nach den ESC-Guidelines 2006 [3]).**

Nichtvalidierte Risikofaktoren	Moderate Risikofaktoren	Hochrisikofaktoren
Weibliches Geschlecht	Alter $\geq 75$ Jahre	Status nach CVI, TIA oder Embolien
Alter 65–74 Jahre	Arterielle Hypertonie	Mitralstenose
Koronare Herzkrankheit	Herzinsuffizienz	Herzklappenprothese
Thyreotoxikose	Linksventrikuläre Funktion $<35\%$	
	Diabetes mellitus	

**Tabelle 2. Empfohlene antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern entsprechend dem vorhandenen Risiko (adaptiert nach den ESC-Guidelines 2006 [3]).**

Risikokategorie	Therapie
Keine Risikofaktoren	Aspirin® 81–325 mg/d
1 moderater Risikofaktor	Aspirin® 81–325 mg/d oder Warfarin (INR 2–3)
>1 moderater Risikofaktor oder irgendein Hochrisikofaktor	Warfarin (INR 2–3; Ziel 2,5)

ten gelingt mit dem sogenannten CHADS<sub>2</sub>-Score (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, and Stroke). Ein vorangegangener zerebrovaskulärer Infarkt (CI) oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) geben 2 Punkte, ein Alter von über 75 Jahren, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz jeweils 1 Punkt. Je höher der Score, desto höher das Schlaganfallrisiko (Tab. 3 [3]). Bei sehr alten Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 4–6 ist das Blutungsrisiko mit 3,4% pro Jahr jedoch nicht unerheblich, so dass der Entscheid zur oralen Antikoagulation individuell erfolgen muss (Tab. 4 [3]).

Noch einmal bestätigt wurde, dass auch bei paroxysmalem Vorhofflimmern bei den obengenannten Risikofaktoren eine orale Antikoagulation notwendig ist. Im Euro Heart Survey wurde im Langzeitverlauf gezeigt, dass das thromboembolische Risiko bei paroxysmalem Vorhofflimmern höher ist als bei permanentem Vorhofflimmern, da Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nur in 50% der Fälle eine orale Antikoagulation erhalten.

Die von verschiedenen Zentren empfohlene Ablation als Standardtherapie des Vorhofflimmerns ist nicht als primäre rhythmuskontrollierende Behandlungsmöglichkeit in die Richtlinien aufgenommen worden. Eine kurative Ablation stellt eine durchaus mögliche Therapieoption dar, vor allem wenn Patienten weiterhin trotz ausgebauter Therapie symptomatisch sind. Bei Herzinsuffizienz und Patienten mit anderen Kardiopathien gestaltet sich eine Ablation jedoch eher schwierig.

### Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Grosse Hoffnungen wurden in die Behandlung der Hyperhomocysteinämie gesetzt, einem potentiell mit günstigen Mitteln modifizierbaren

kardiovaskulären Risikofaktor. Diese Hoffnungen wurden aber erneut zerschlagen. In der HOPE-2-Studie konnte kein Benefit einer Vitamin-B-Substitution bei Hochrisikopatienten in der Sekundärprophylaxe gezeigt werden [4]. Dies korreliert mit den Ergebnissen der NORVIT- und der VISP-Studie [5, 6]. Ob dabei das Herkunftsland der Studienpatienten und der jeweilige Verbreitungsgrad von Vitamin-B-Substitutionen eine Rolle spielt, ist fraglich. Somit kann die Substitution von Vitamin-B-Präparaten wohl endgültig nicht mehr als Prophylaxe empfohlen werden.

Ein anderer möglicher unabhängiger Risikofaktor sorgt momentan hingegen für Diskussionen: Als Ursache für trotz einer optimalen Therapie rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse wurde schon länger über eine Resistenz gegen Acetylsalicylsäure spekuliert. Jetzt sind Labormethoden zur Messung des thrombozytenhemmenden Effekts von Aspirin® verfügbar und erste Studien erschienen, die ein erhöhtes Risiko von erneuten kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und Acetylsalicylsäureresistenz zeigen konnten. Es wäre aber wohl verfrüht, bei allen Patienten mit einem kardiovaskulären Zweitereignis eine Resistenz gegen Aspirin® zu vermuten und abzuklären.

**Tabelle 3. Schlaganfallrisiko bei Patienten ohne Klappenprobleme, die nicht oral antikoaguliert sind, angepasst an den CHADS<sub>2</sub>-Score (adaptiert nach den ESC-Guidelines 2006 [3]).**

CHADS <sub>2</sub> -Score	Schlaganfallrisiko in Prozenten pro Jahr
0	1,9 (1,2–3)
1	2,8 (2–3,8)
2	4 (3,1–5,1)
3	5,9 (4,6–7,3)
4	8,5 (6,3–11,1)
5	12,5 (8,2–17,5)
6	18,2 (10,5–27,4)

**Tabelle 4. Risiko und Nutzen einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern bei sehr alten Patienten (Durchschnittsalter 82 Jahre) in Relation zum CHADS<sub>2</sub>-Score unter Angabe der mittleren Blutungsrate und der NNT in bezug auf Nutzen und Schaden (adaptiert nach B. Giusti am Kardiologie-Weltkongress 2006 in Barcelona).**

CHADS <sub>2</sub> -Score	Blutungsrate $\times$ 100 Patienten pro Jahr	NNT Schaden	NNT Nutzen
1 (14%)	1,5	51	58
2–3 (56%)	1,5	68	32
4–5 (30%)	3,4	9	16

Bei einem Score von 1 ist die Indikation für eine orale Antikoagulation diskutabel, bei Werten von 2–3 überwiegt der Nutzen, und bei 4–6 Score-Punkten ist die NNT für Nutzen und Schaden relativ klein, so dass die Entscheidung individuell getroffen werden sollte.

Über die Epidemiologie der Acetylsalicylsäurere-sistenz in der Allgemeinbevölkerung und damit über die klinische Relevanz weiss man noch zu

wenig. Primär sollten wohl immer noch die Com-pliance und die Behandlung der übrigen Risiko-faktoren überprüft werden.

#### Literatur

- 1 Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermontprez JL, Wijns W, et al.; RAVEL Study Group. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation*. 2002;106(15):1949–56.
- 2 Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Kaiser C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting-stents: an observational study of drug eluting vs. bare-metal stent. *J Am Coll Cardiol*. Forthcoming.
- 3 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8(9):651–745.
- 4 The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;345:1567–77.
- 5 Liebson PR. Women's Health Initiative (WHI) Dietary Trial and Norwegian Vitamin Trial (NORVIT). *Prev Cardiol*. 2006;9(3):178–82.
- 6 Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(5):565–75.

Korrespondenz:

Dr. med. Stephanie Kiencke

Kardiologe

Medizinische Universitätsklinik

Kantonsspital

CH-4101 Bruderholz

[stephanie.kiencke@ksbh.ch](mailto:stephanie.kiencke@ksbh.ch)