

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

*die Gerinnungshemmertherapie bei kardiologischen Patienten bleibt ein schwieriges Thema. Zum einen gibt es eine Reihe von neuen Daten, unter anderem auch große klinische Studien (zum Beispiel CHARISMA), die sich nur schwer in ein Gesamtkonzept einordnen lassen. Zum anderen wird immer mehr deutlich, dass sich die intensive und ausgedehnte antithrombozytäre Therapie nach Implantation von antiproliferativ beschichteten Stents als enorme ökonomische Belastung herausstellt. Der Beitrag zur antithrombozytären Therapie in diesem Heft versucht einige Eckpunkte zu formulieren, um somit etwas Klarheit in das Feld zu bringen und die Grundlagen für unsere Behandlungsempfehlungen transparent zu machen. Diese Darstellung der wichtigsten Eckpunkte kann die genaue Analyse und gemeinsame Diskussion der Datenlage sicher nicht ersetzen. Wir haben uns deshalb vorgenommen, das Thema in unserer nächsten Fortbildung aufzugreifen, um so auf dem Boden einer Darstellung der Studienlage eine fundierte Diskussion zu ermöglichen. Wir hoffen deshalb, dass der vorliegende Beitrag zur antithrombozytären Therapie Ihr Interesse für unsere Fortbildungsveranstaltung wecken wird. Wir freuen uns schon jetzt auf einen fruchtbaren Gedankenaustausch.*

*Sonnige Julitage wünscht Ihnen*

*Ihr*

*Franz-Josef Neumann*

<b>Fortbildung</b>	<b>4</b>	<i>Clopidogrel: Wofür, wie lange, mit oder ohne ASS?</i>
<b>Frühbesprechung</b>	<b>10</b>	<i>DES ohne Polymer– ein Fortschritt in der Stenttechnologie?</i>
<b>Merkblatt</b>	<b>13</b>	<i>Patientenpfade Rhythmologie: Pulmonalvenen-Isolation (PVI)</i>
<b>Der besondere Fall</b>	<b>18</b>	<i>55-jähriger Patient mit rezidivierenden, berechtigten Schockabgaben seines Defibrillatorsystems</i>
<b>Bereiche und Abteilungen</b>	<b>24</b>	<i>Hospitation in der Abteilung interventionelle Kardiologie des Washington Medical Center</i>
	<b>26</b>	<i>Venia legendi für Herrn Dr. Thomas Zeller</i>
	<b>27</b>	<i>Neueinstellungen</i>
<b>Kunst in der Klinik Medizin in der Kunst</b>	<b>28</b>	<i>„Feierabend“ von Annett Wetzel</i>

## Clopidogrel: Wofür, wie lange, mit oder ohne ASS?

H.-P. Bestehorn, D. Trenk, F.-J. Neumann

In der täglichen Praxis werden niedergelassenen Ärzte sehr oft mit der Frage konfrontiert, bei welchen Indikationen und wie lange Clopidogrel zu verordnen ist. Clopidogrel spielt als sehr teures Medikament vor dem Hintergrund der Verpflichtung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise eine besondere Rolle. Zunehmend häufig erhalten wir deswegen Anfragen bezüglich des augenblicklichen Stands der Dinge. Wir möchten mit diesem Beitrag den gegenwärtigen Stand zusammenfassen, sodass wir gemeinsam weiterhin gute rationale Medizin betreiben und andererseits vor Wirtschaftlichkeitsprüfungen bestehen können.

### Die zentrale Rolle der Thrombozyten bei atherothrombotischen Ereignissen

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Atherothrombose. Dabei hat sich gezeigt, dass die thrombozytäre Hemmung bei Patienten mit höherem Risiko sowie peri- und postinterventionell mit Aspirin alleine nicht ausreichend ist, um kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern. Dies ist damit erklärbar, dass Aspirin alleine mit dem Cyclooxygenaseweg nur einen von vielen Aktivierungswegen der Thrombozyten hemmen kann. Die

Abbildung 1 zeigt die vielfältigen Wege der Thrombozytenaktivierung, die letztlich alle zur Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Aktivierung führen. Diese löst durch Vernetzung über die Bindung von Fibrinogenmolekülen die Thrombozytenaggregation aus. Mit der Einführung der Thienopyridine hatte man Einfluss auf einen weiteren Oberflächenrezeptor der Thrombozyten, den Adenosindiphosphatrezeptor P2Y<sub>12</sub> gewonnen. So waren die Thienopyridine Wegbereiter für eine größere Sicherheit nach Stentimplantation im Rahmen der PTCA. Mittlerweile sind für den Hauptvertreter der Thienopyridine, das Clopidogrel auch über die peri- und postinterventionelle Anwendung hinaus zahlreiche Anwendungsempfehlungen formuliert, die im folgenden auf ihre Evidenz hin beleuchtet werden soll.

### Clopidogrel anstelle von Aspirin – Sekundärprävention

Große klinische Studien haben belegen können, dass Clopidogrel in dieser Indikationsstellung mindestens ebenso effektiv und sicher ist wie ASS, sodass bei Aspirinunverträglichkeiten auf das Thienopyridin Clopidogrel ausgewichen werden kann.

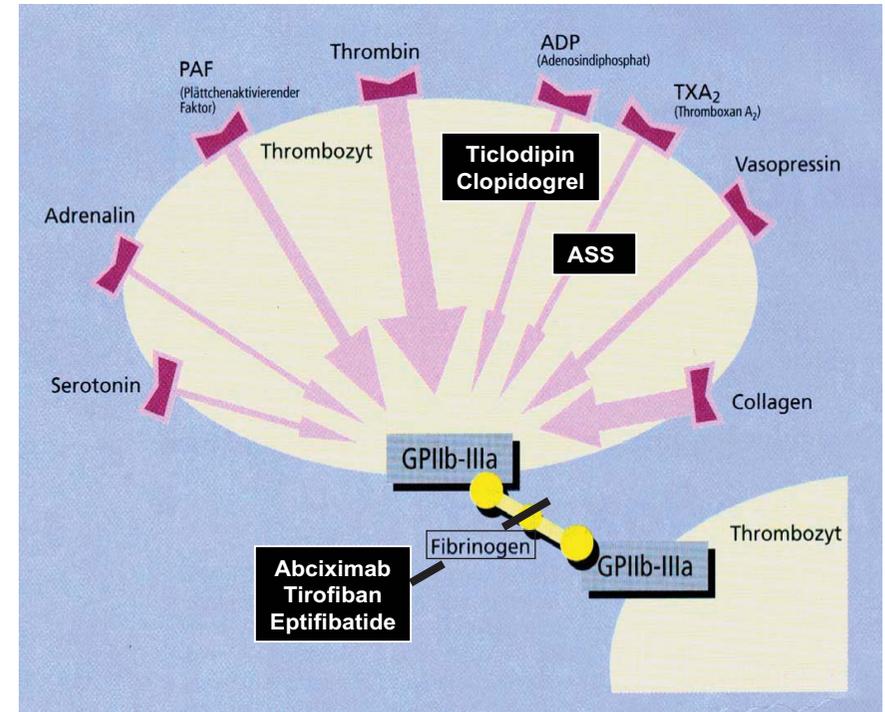


Abb. 1

### Zur Vorbereitung von Stentimplantationen

Als optimale Aufsättigungsdosis für das Clopidogrel sind mittlerweile 600 mg – das sind 8 Tabletten – mindestens 2 Stunden vor Interventionsbeginn akzeptiert. Müller et al. konnten zeigen, dass bei einer Aufsättigungsdosis von 600 mg bereits nach 2 Stunden die angestrebte Plättcheninhibition erreicht wird, was sich auch an einem eigenen Patientenkollektiv zeigen lässt. Eine noch höhere Initialdosis von z. B. 900 mg brachte in der ISAR-CHOICE Studie keinen zusätzlichen Nutzen. Eine Bestätigung für die 600 mg Aufsät-

tigungsdosis liefert schließlich auch die kürzlich veröffentlichte ARMYDA-2 Studie in welcher die Häufigkeit schwerer kardialer Komplikationen im Vergleich zu 300 mg von 12 % auf 4 % abgesenkt werden konnten.

Darüber hinaus besteht Übereinstimmung, dass bei akuten Koronarsyndromen Clopidogrel um so wirksamer ist, je früher die Substanz zum Einsatz kommt. In der PCI-CURE Studie führte ein frühzeitige Vorbehandlung (im Mittel 6 Tage vor PCI) zu einer signifikanten Risikoreduktion bezüglich des kombinierten Endpunktes (Tod, Infarkt, erneute Re-

vaskularisation; 4,5 % versus 6,4 %;  $p = 0,03$ ).

Trotz eindeutiger Datenlage kommt Clopidogrel in der täglichen Praxis bei akuten Koronarsyndromen oft nicht frühzeitig genug zum Einsatz. Mit ein Grund dafür mag die Befürchtung sein, im Falle einer notwendigen Bypass-Operation ein höheres Blutungsrisiko in Kauf nehmen zu müssen oder die Operation erst deutlich verzögert ansetzen zu können. Hier ist aber zu berücksichtigen, dass ein zunehmend geringerer Anteil von Patienten mit akutem Koronarsyndrom einer Bypassoperation zugeführt werden muss (im Herz-Zentrum Bad Krozingen weniger als 10 %; siehe Herz-Zentrum aktuell 5/05:11 und 1/06:12). Die Abwägung des Nutzens der Clopidogrelgabe im Gesamtkollektiv in Vergleich zu dem um etwa 3 % erhöhten Blutungsrisiko bei Patienten mit Indikation zur Bypassoperation ergibt einen eindeutigen Vorteil der Clopidogrelgabe auch bei unbekanntem Koronarbefund (Fox et al. Circulation 2004). Somit wird von uns Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom in der Aufsattdosis von 600 mg möglichst früh (beim Erstkontakt mit dem Patienten) empfohlen. Ergibt sich die Indikation zur Bypassoperation, so ist fast immer genügend Zeit, um die Erholung der Thrombozytenfunktion (5 Tage) abzuwarten.

### **Patienten nach elektiver Stentimplantation mit unbeschichteten Stents**

Nach Stentimplantation ist für einen weiteren gewissen Zeitraum die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel erforderlich, um das Einheilen und die Endothelialisierung der Stents ohne lokales Gerinnungsproblem sicherzustellen. Unbeschichtete Stents sind in der Regel innerhalb von 4 Wochen vollständig endothelialisiert. Elektiv interventionell behandelte Patienten, die einen unbeschichteten Stent eingesetzt bekommen haben, brauchen Clopidogrel für mindestens 4 Wochen. Diese 4 Wochen Frist muss auch für elektiv geplante Operationen gelten. Vorzeitiges Absetzen des Clopidogrel geht mit einem erhöhten Risiko für Stentthrombosen einher.

### **Stabile KHK Patienten nach elektiver Stentimplantation mit antiproliferativ beschichteten Stents**

Durch den Einsatz von antiproliferativ beschichteten Stents wurde über die medikamentöse Hemmung der Neointimaprolieration eine drastische Reduktion der Restenoseprozesse erreicht. Damit verbunden ist eine bedeutsame Verzögerung der Endothelialisierung – dies mit entsprechend prolongiertem Risiko einer Stentthrombose. In einer kürzlich von Iakovou (JAMA 2005) veröffentlichten Metaanalyse

mit 2200 antiproliferativ beschichteten Stents hatten 1,3 % der Patienten eine Stentthrombose mit einer Mortalität von 45%. Die Hälfte der Stentthrombosen waren späte Stentthrombosen. Die häufigste Ursache war die vorzeitige Beendigung der dualen antithrombozytären Therapie. Die Leitlinien empfehlen derzeit nach Implantation von antiproliferativ beschichteten Stents zusätzlich zum lebenslang gegebenen ASS eine Clopidogrelbehandlung von mindestens 6 Monaten. Bei komplizierten Stentprozeduren oder bei Vorhandensein zusätzlicher prothrombotischer Risikokonstellationen (Bifurkationsinterventionen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, eingeschränkte LV-Funktion) soll die duale antiaggregatorische Therapie von 6 auf 12 Monate ausgeweitet werden.

### **Akute Koronarsyndrome (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt mit und ohne ST-Hebung)**

Beim interventionell behandelten akuten Koronarsyndrom sollte – unabhängig von der Art der PCI (mit / ohne Stent / mit unbeschichteten / antiproliferativ beschichteten Stents) die Kombination ASS (100 mg/d p. o.) plus Clopidogrel (75 mg/d p. o.) über mindestens 9 Monate gegeben werden. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der CURE Studie, in welcher bei 12.569 Patienten gezeigt werden konnte, dass mit Clopidogrel über eine Therapiedauer von 9 Monaten das Risiko für kardiovaskuläre

Ereignisse (kombinierter Endpunkt) von 11,4% auf 9,3% abgesenkt werden konnte. Die interventionell behandelte Subgruppe (PCI-CURE;  $n = 2658$ ) erfuhr eine signifikante Risikoreduktion von 6,4% auf 4,5%;  $p < 0,003$ .

Der Vorteil einer verlängerten Clopidogreltherapie über die durch die Stentimplantation vorgegebene Zeit hinaus ist jedoch vergleichsweise gering, mit einer „Number-needed-to-treat“ von deutlich über 100. Dies muss bei den hohen Tagestherapiekosten berücksichtigt werden. Wir halten es für vertretbar hier – abweichend von den Leitlinien – eine individualisierte Therapieentscheidung zu treffen, die das Ausgangsrisiko des Patienten und die im Übrigen erreichte Risikofaktormodifikation berücksichtigt. Die Empfehlungen in unseren Arztbriefen nennen deshalb nur die durch Stentimplantation vorgegebene Mindestzeit der Clopidogrelgabe (zum Beispiel „mindestens 4 Wochen“ bei unbeschichteten Stents oder „mindestens 6 Monate“ bei antiproliferativ beschichteten Stents).

### **Clopidogrel bei Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation**

Wenn nach Stentimplantation keine antithrombozytäre Doppelbehandlung mit Aspirin und Thienopyridin durchgeführt wird, so ist das Risiko einer Stentthrombose mehr als dreifach erhöht. Nahezu alle Stentthrombosen führen zu großen Infarkten, von denen ein Drittel bis

knapp die Hälfte tödlich verläuft. Hieraus ergibt sich, dass die antithrombozytäre Doppelbehandlung nach Stentimplantation unverzichtbar ist.

Bei Patienten mit strenger Indikation zur oralen Antikoagulation (Vorhofflimmern mit zusätzlichem prothrombotischem Risikofaktor, Patienten mit mechanischem Klappenersatz) ist daher eine vorübergehende Dreifachtherapie mit Aspirin, Clopidogrel und Phenprocoumon unumgänglich. Dabei sollte die INR in den jeweiligen unteren therapeutischen Bereich (Vorhofflimmern 2,0-2,5; Aortenklappenersatz 2,5-3,0; Mitralklappenersatz 3,0 - 3,5) gebracht und besonders engmaschig kontrolliert werden. Eigene Erfahrungen sowie publizierte Registerdaten ergeben keinen Hinweis, dass dieses Vorgehen mit einem inakzeptabel erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Um den Zeitraum der Dreifachtherapie dennoch so kurz wie möglich zu halten, verwenden wir bei Patienten mit bekannter Indikation zur oralen Antikoagulation in der Regel unbeschichtete Stents.

Bei Patienten mit weniger strenger Indikation zur Antikoagulation muss das erhöhte Blutungsrisiko unter Dreifachtherapie gegen das Thromboembolierisiko abgewogen werden. Bei Vorhofflimmern kann der CHADS2-Score (HZ-Aktuell 12/2004:10) in der Risikoabwägung hilfreich sein. Im Einzelfall wird man aufgrund dieser Überlegungen die Antikoagulation vorübergehend aussetzen.

### **Patienten mit unzureichender Clopidogrelwirkung**

Mehrere retrospektive Untersuchungen belegen einen Zusammenhang zwischen Stentthrombosen und unzureichender Clopidogrelwirkung (sogenannter Non-Responder-Status). Dies entspricht unseren eigenen Erfahrungen: Bei nahezu allen Patienten mit Stentthrombose, die den vergangenen 2 Jahren im Herz-Zentrum Bad Krozingen behandelt wurden, fanden wir mittels optischer Aggregometrie eine Clopidogrelwirkung, die unterhalb der in EXCELSIOR-Studie nachgewiesenen Wirksamkeitsschwelle lag. Ferner konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit unzureichender Clopidogrelwirkung eine Dosissteigerung auf 150 mg in der Regel einen ausreichenden Effekt erzielt. Bei Hochrisikopatienten mit komplexen interventionellen Eingriffen (Hauptstamm, Bifurkationsstenosen, Mehrfach-Stentimplantation) möchten wir es nicht dem Zufall zu überlassen, ob ein ausreichender antithrombozytärer Schutz besteht. Wir überprüfen deshalb die Wirkung des Clopidogrels mittels optischer Aggregometrie und empfehlen gegebenenfalls eine Dosissteigerung auf 150 mg.

### **Primärprävention bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren oder Sekundärprävention**

Die erst kürzlich veröffentlichte CHARISMA Studie untersuchte die Frage, ob bei der Sekundärpräventi-

on nach stattgehabtem Ereignis oder bei der Primärprävention bei Patienten mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren Aspirin ausreicht oder ob auch hier die duale antithrombozytäre Therapie zu empfehlen ist. CHARISMA zeigte bei 15.603 Patienten in einem Zeitraum von 28 Monaten (Median) keinen Vorteil für das zusätzlich gegebene Clopidogrel. Die Subgruppe der „asymptomatischen“ Patienten (Patienten mit multiplen Risikofaktoren ohne dokumentierte Arteriosklerosemanifestation) zeigte sogar eine höhere Gesamtsterblichkeit ( $p = 0,04$ ) sowie eine höhere Mortalität aus kardiovaskulärer Ursache ( $p = 0,01$ ). Bei den symptomatischen Patienten (dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung) fand sich bezüglich des primären Endpunktes ein geringer Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Aspirin (6,9 % versus 7,9 %). Die Autoren berichten eine marginale Signifikanz für diesen Befund von 0,045. Dieses Signifikanzniveau muss aber noch adjustiert werden für die durchgeführte Sekundäranalyse, was zu einem  $p$ -Wert von 0,6 führt. Die höhere Blutungsrate bei den mit dualer Therapie behandelten Patienten erreichte keine Signifikanz.

Die CHARISMA-Studie konnte somit nicht nachweisen, dass die Kombinationstherapie mit Aspirin und Clopidogrel in der Primär- und Sekundärprävention wirksamer ist als eine Monotherapie mit Aspirin.

### **Zusammenfassung**

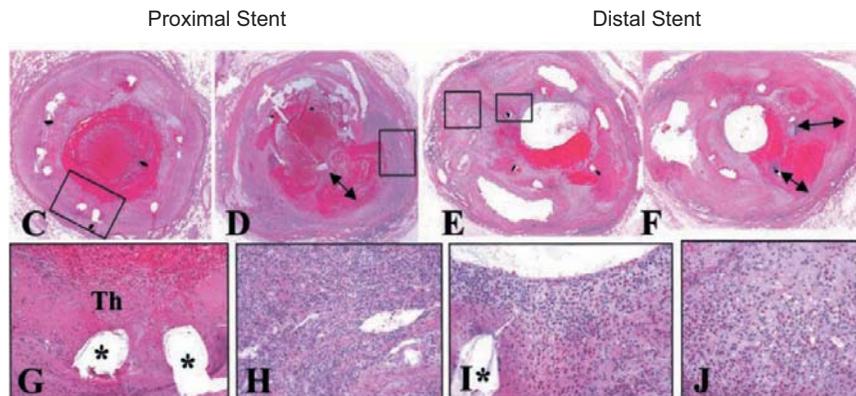
Die duale antithrombozytäre Therapie mit Aspirin und Clopidogrel nach koronarer Stentimplantation ist Standard in der periinterventionellen Kardiologie. Die Clopidogreltherapie wird mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg mindestens 2 Stunden vor Katheterbehandlung begonnen. Die Dauer der Clopidogrelgabe beträgt bei unbeschichteten Stents mindestens 4 Wochen und mindestens 6 Monate bei antiproliferativ beschichteten Stents. Ein vorzeitiges Absetzen geht mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen durch die gefürchtete Stentthrombose einher. Bei Hochrisikopatienten raten wir zur Erhöhung der Clopidogrel-Dosis auf 2 x 75 mg/die, wenn sich die Hemmung der Thrombozytenfunktion unter 75 mg als unzureichend erweist.

*Literatur bei den Autoren*

## DES ohne Polymer – ein Fortschritt in der Stenttechnologie?

Die Entwicklung von Stents, die antiproliferativ wirksame Medikamente freisetzen (drug-eluting Stents = DES), zur Verhinderung der Restenose nach Katheterintervention war ein Meilenstein in der interventionellen Kardiologie. Die Notwendigkeit von Reinterventionen konnte dadurch in unterschiedlichen Patientengruppen dramatisch reduziert werden, entsprechend werden weltweit immer häufiger DES eingesetzt (s. Artikel von Dr. Büttner im HZ-aktuell 10/05). Mit zunehmender Zahl an Patienten, die einen DES erhalten haben, und steigender Nachbeobachtungszeit wurden in letzter Zeit aber auch Bedenken bezüglich der Sicherheit geäußert. Im Zentrum dieser Diskussion steht eine gesteigerte Inflammation und Thrombogenität mit der potentiellen Gefahr einer lebensbedrohlichen Stentthrombose. Bisher

publizierte Metaanalysen zeigen zwar insgesamt keine erhöhte Stentthrombose rate für DES im Vergleich zu bare metal Stents (die Häufigkeit liegt zwischen 0,7 bis 1,2 %) in der frühen Phase nach Implantation, aber über spät auftretende Stentthrombosen wird bei DES häufiger berichtet, insbesondere nach Absetzen von Clopidogrel. Dies scheint zum Teil mit der biologisch nicht abbaubaren Polymerbeschichtung der DES assoziiert, die die Freisetzungskinetik der wirksamen Substanzen (z. B. Rapamycin oder Paclitaxel) steuert. Tierexperimentelle und histologische postmortem Untersuchungen bei verstorbenen Patienten mit einer späten Stentthrombose konnten bei unterschiedlichen Polymeren eine Hypersensitivitätsreaktion nachweisen, die mit ausgeprägten Infiltrationen der gesamten Gefäßwand mit Lymphozyten, Plasmazel-



**Abb. 1:** Histologisches Bild einer Stentthrombose nach Cypher-Stent mit massiver inflammatorischer Infiltration der Gefäßwand (Circulation. 2004;109:701-705.)

len, Makrophagen und Neutrophilen einhergeht (s. Abb. 1).

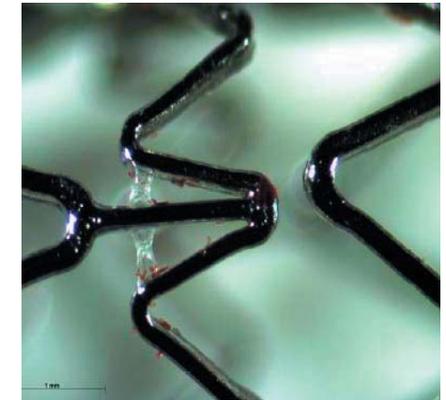
Mikroskopische Bilder zeigen zudem, dass die Polymerbeschichtung beim Vorbringen oder Absetzen des Stents durch Änderung der Stentkonformation auch geschädigt werden kann, was zu einer erhöhten Restenoserate bei komplexen Läsionen oder Bifurkationen beitragen könnte (s. Abb. 2).

Desweiteren vermindert die Polymerbeschichtung die Gleitfähigkeit der Stents und jeder interventionell tätige Kardiologe kennt das Problem, einen DES in ein kleineres kurvig gefäß zu platzieren.

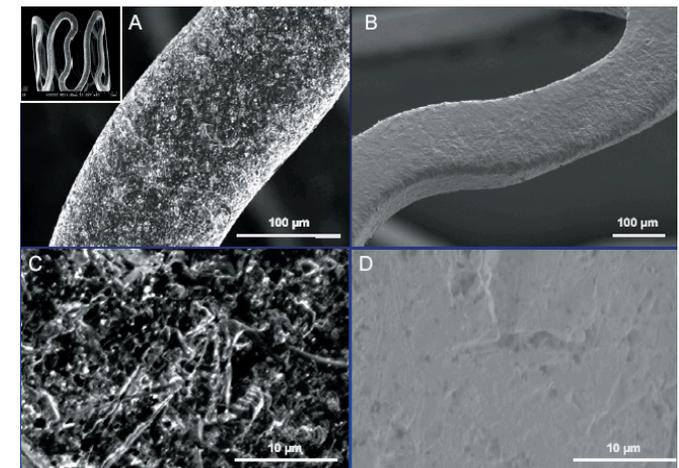
Aufgrund dieser noch vorhandenen Limitationen der DES war es nur folgerichtig polymerfreie Stents zu entwickeln, bei denen die wirksame Substanz mit einer anderen Technologie aufgebracht wird. Eine solche Entwicklung stellt der Yukon-DES (Translumina) dar, bei dem Rapamycin als antiproliferativ wirksame Substanz direkt im Katheterlabor mit Hilfe einer „Stent coating maschine“ auf den Stent aufgesprüht wird. Der Yukon Stent besitzt eine mikroskopisch raue poröse Oberfläche, die die Absorption organischer Substanzen erlaubt (s. Abb.

3). Ein solches Verfahren ermöglicht dem Interventionalisten prinzipiell auch unterschiedliche Konzentrationen einer Droge oder Kombinationen von Drogen im Katheterlabor für spezielle koronare Situationen oder Patienten auszuwählen.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Kastrati in München hat bereits vor einem



**Abb.2.:** Zum Teil abgelöstes Polymer auf einem Taxus-Stent



**Abb. 3.:** Poröse Metalloberfläche vor (links) und nach Aufsprühen der Rapamycin-Lösung (rechts) eines Yukon-Stents

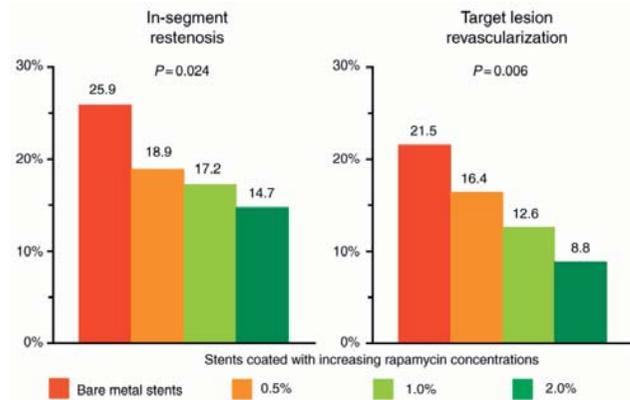


Abb. 4: Angiographische Restenose- und TLR-Rate in Abhängigkeit der Rapamycin-Konzentration (European Heart Journal (2005) 26, 1475–1481)

Jahr an 602 konsekutiven Patienten mit unterschiedlichen Koronarstenosen (ca. 70 % komplexe Typ B2/C Läsionen) die Wirksamkeit dieses Prinzips nachweisen können. Es zeigte sich eine von der Konzentration des aufgespritzten Rapamycins abhängige Reduktion des mittleren

Rate) konnte im Vergleich zu einem bar metal Stent signifikant reduziert werden (s. Abb. 4).

In einer nachfolgenden randomisierten Studie an 450 Patienten wurde nun überprüft, ob der mit 2 % Rapamycin-Lösung besprühte polymerfreie Yukon-Stent einem polymerbeschichteten

Paclitaxel-Express-II-Stent (Boston-Scientific) zumindest ebenbürtig ist. Hauptstammstenosen waren ausgeschlossen, ca. 75 % der Stenosen in beiden Gruppen waren Typ B2/C-Läsionen. Die mittlere Stentlänge war in der Paclitaxel-Gruppe mit 23,1 mm gegenüber

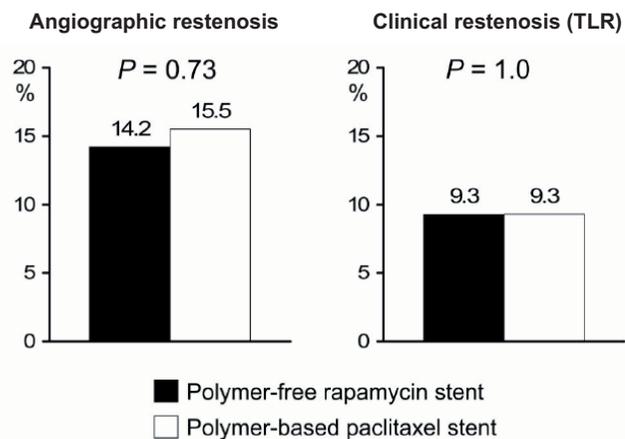


Abb. 5: Angiographische und klinische Restenose in beiden Stent-Gruppen (Circulation. 2006;113:273-279)

Fortsetzung auf S. 17

## PATIENTENPFADE RHYTHMOLOGIE

### ► Pulmonalvenen-Isolation (PVI)

Die Einverständniserklärung auf die hier verwiesen wird, ist im Internet ([www.herzzentrum.de](http://www.herzzentrum.de)) mit diesem Patientenpfad verlinkt.

#### Anmeldung für alle Untersuchungen

- Extern über das Sekretariat Elektrophysiologie (8-18 Uhr), Telefon 7376, Problemfälle werden mit CA, OA oder FA besprochen, Prozedere wird vorab festgelegt.
- Intern über Konsil durch CA, OA oder FA der Abteilung, erreichbar über persönliches Handy, Rhythmus-Telefon 2446 oder Vorsprechen mit Unterlagen im Rhythmologielabor.

#### 1. Indikation

wird vom rhythmologischen OA oder FA überprüft

- Symptomatisches therapierefraktes Vorhofflimmern.
- Bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) auch als Alternative zu einer antiarrhythmischen Dauertherapie.

#### 2. Anamnese, klinische Untersuchung und Aufklärung durch Stationarzt/ Ärztin

- Anamnese
  - Dauer und Art des Vorhofflimmerns, bisher eingesetzte Antiarrhythmika, Kardioversionen
  - Überprüfung der Antikoagulation (INR 2-3 über mindestens 3 Wochen, ansonsten Rücksprache mit Rhythmologie)
  - Kardiale Grunderkrankung
- Internistische und neurologische Untersuchung
- Aufklärung über allgemeine (s. Einverständniserklärung) und besondere Risiken (Perikardtamponade, Pulmonalvenenstenose, Embolie, Fistel zwischen Ösophagus und linkem Vorhof, siehe Informationsblatt PVI)
- Aufklärung über TEE (s. Einverständniserklärung)
- In der Regel Intubationsnarkose (Anästhesie ist vorab informiert)

**3. Vorbereitungen**

- Alle auswärtigen Untersuchungen wie Anfalls-EKG sollten vorliegen oder durch die Stationssekretärin besorgt werden.
- Rhythmusmedikamente sollten weitergegeben werden
- Notfall-Labor, INR optimalerweise 1,8 - 2,0 am Tag des Eingriffes wegen transseptaler Punktion.
- Kardiologische Untersuchungen
  - Echo
  - MRT der Pulmonalvenen oder msCT-Herz (diese Untersuchung ist normalerweise für den Aufnahme-tag vorangemeldet)
- Am Untersuchungstag
  - Nüchtern (mind. 6 Stunden)
  - Rasur rechte Leiste durch Pflegepersonal
  - Bilder und CT MRT oder msCT sollten mit ins Katheterlabor gegeben werden

**4. Nachsorge**

- Überwachung nach Pflegestandard\*, unbedingt O<sub>2</sub>- Sättigung.
- Mögliche Komplikationen: Tamponade, Leistenblutung, Pneumonie, Embolie. Bei neurologischer Symptomatik **sofortige** Verlegung ins Neurozentrum, Universität Freiburg, Anmeldung über Telefon 0761 270-5158.
- Heparinperfusor: PTT 65-85 bis INR>2,5. Marcumar 4-6 Monate.
- Antiarrhythmika zunächst weiter (3 Monate).
- Kontrolle der Leiste nach Entfernen Druckverband am Tag nach der Intervention durch den Stationsarzt.
- Echo zum Ausschluss Tamponade
- EKG täglich, Langzeit-EKG in der Regel am Tag 2 nach Intervention
- Entlassung 3-4 Tage nach Intervention möglich
- Patienten und im Arztbrief darauf hinweisen, dass ein Rezidiv von Vorhofflimmern in den ersten 3 Monaten nach dem Eingriff noch auftreten kann und dass bei Fieber, Dyspnoe und neurologischen Ausfällen eine sofortige Kontaktaufnahme mit dem HZ erfolgen sollte.
- Ambulante/ Stationäre Kontrolle nach 6 Monaten, einschließlich MRT oder msCT der Pulmonalvenen entsprechend der Voruntersuchung

\* vgl. *Ablaufstandard am Ende des Dokumentes*

**Ablaufstandard****Elektrophysiologische Untersuchung/Katheterablation****EPU/ABL/PVI**

**Vorbereitung/Vortag:** Einverständniserklärung EPU/ABL  
**bei Pulmonalvenen-Isolation:**  
**zusätzlich** Information zur Pulmonalvenen-Isolation  
 Routinelabor vom Aufnahme-tag  
 Information an den Patienten  
 Aufklärungsgespräch durch den Stationsarzt  
 ggf. Arzt von der Rhythmologie

**Untersuchungstag:** **Vorbereitung:**  
 Patient **muss nüchtern** sein  
**Ausnahme:**  
 Frühstück nach ärztlicher Anordnung  
 Medikamenteneinnahme nur nach Anordnung  
 Uhr und Schmuck muss auf Station bleiben  
**Rasur:** Rechte Leiste  
 Patient soll mit vollständigen Akten zum HK  
**Nachsorge:**  
 Patient wird liegend abgeholt  
 (Hemd, Frotteedecke, Sandsack mitbringen)

**Nachsorge - Routine (Standard 1):**

siehe Verordnungsbogen der Elektrophysiologie  
 Verbandskontrolle  
 Restinfusion - venösen Zugang abstöpseln  
 Essen/Trinken bei gutem Allgemeinzustand  
 gleich möglich  
 vor dem 1. Aufstehen Vitalzeichen messen

**Nachsorge - Intensiv - Kontrolle****z. B. bei Pulmonalvenenisolation:**

Stationsarzt über die Ankunft  
des Patienten informieren

Monitorüberwachung bis zum  
Morgen des Folgetages

0 Min.: Verbandskontrolle  
und Vitalzeichen messen

20 Min.: Vitalzeichen messen

40 Min.: Vitalzeichen messen

60 Min.: Vitalzeichen messen

120 Min.: Verbandskontrolle  
und Vitalzeichen messen

Restinfusion - venösen Zugang abstopfeln

Bettruhe nach Anordnung

Essen/Trinken nach Anordnung

vor dem 1. Aufstehen Vitalzeichen messen

**Echo-Kontrolle** am Untersuchungstag /  
oder nach Anordnung

**1. Tag nach  
Untersuchung:**

**Verbandswechsel:**

bei **arterieller Punktion** durch die HK-Nachsorge  
bei **venöser Punktion** exam. Pflegepersonal  
der Station

venösen Zugang ziehen

Frühstück auf Station

Fortsetzung von S. 13

21,5 mm in der Yukon-Gruppe gering länger. Bei der angiographischen Kontrolle nach 6 bis 8 Monaten war der Instent late loss als primärer Endpunkt in beiden Gruppen identisch mit 0,48 mm. Die angiographische in-Segment Restenose lag in der polymerfreien Rapamycin-Stentgruppe mit 14,2 % nicht signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe mit 15,5 %. Die TLR-Rate war mit 9,3 % in beiden Gruppen identisch. Die Ergebnisse der angiographischen Nachkontrolle sind sehr ähnlich zu den Daten der TAXUS-V-Studie, bei der die TLR-Rate bei 8,6 % lag und der late lumen loss bei 0,49 mm.

Die klinischen Endpunkte Tod und Myokardinfarkt waren nach 30d (4 % vs 3,1 %) und 9 Monaten (4,4 % vs 4 %) ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. In beiden Gruppen trat eine frühe Stentthrombose (0,4 %) auf, zusätzlich kam es in der Paclitaxel-Gruppe zu einer späten Stentthrombose.

**Kommentar**

Die Daten zeigen, dass der polymerfreie Rapamycin besprühte Yukon-DES dem polymerbeschichteten Paclitaxel-Express-II-Stent zumindest nicht unterlegen ist. Leider erfolgte der Vergleich der Wirksamkeit nicht gegenüber einem polymerbeschichteten Rapamycin Stent, was die Bedeutung des Polymers hinsichtlich Freisetzungskinetik der Droge und Restenose besser beantwortet hätte, zumal der late lumen loss polymer-

beschichteter Rapamycin Stents mit ca. 0,2 mm noch niedriger ist.

Die Freisetzung des aufgesprühten Rapamycins beim Yucon-Stent erfolgt schon zu zwei Dritteln innerhalb der ersten Woche, der Rest in den folgenden zwei Wochen. Die schnellere Freisetzungskinetik könnte andererseits aber den Vorteil einer besseren Endothelialisierung haben und damit späte Restenosen und Stentthrombosen verhindern. Diese Fragen werden aber durch beide Studien aufgrund der geringen Patientenzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit noch nicht beantwortet. Auch der theoretisch vorhandene Vorteil einer verminderten Inflammation bei fehlendem Polymer wird durch die Studien bisher nicht belegt. Dennoch wird man das Prinzip weiter verfolgen und durch weitere Studien absichern. Attraktiv erscheint zum Beispiel auch die Möglichkeit verschiedene Konzentrationen der antiproliferativen Substanz bei unterschiedlichen Koronarstenosen und Patienten anzuwenden, sozusagen dem Bedarf angepasst.

Auch im Herz-Zentrum Bad Krozingen wird der Yukon-Stent bei selektierten Patienten inzwischen eingesetzt.

**Literatur:**

*Circulation* 2004;109:701-705

*Eur Heart J* 2005; 26:1475-1481

*Circulation* 2006;113:273-279

*Circulation* 2006;113:1108-1113

## Der besondere Fall

### Ein 55-jähriger Patient mit rezidivierenden, berechtigten Schockabgaben seines Defibrillatorsystems

#### Der Fall

Ein 55-jähriger Patient wurde wegen wiederholter, berechtigter Schockabgaben seines Defibrillatorsystems stationär ins Herzzentrum eingewiesen. Seit den 80er Jahren ist bei dem Patienten eine dilatative Kardiomyopathie bekannt, begleitet besteht eine koronare Zweigefäßerkrankung in deren Verlauf er 1989 einen Hinterwandinfarkt erlitten hat. Im Juli 1997 war eine Angioplastie mit Stentimplantation der rechten Kranzarterie durchgeführt worden; der Koronarbefund ist sicherlich nicht alleine für eine globale, schwere Einschränkung der linksventrikulären Funktion (EF 21 %) verantwortlich zu machen.

Im Mai 2002 war nach einer Synkope mit Nachweis ventrikulärer Tachykardien ein 1-Kammerdefibrillatorsystem implantiert worden, im Februar 2006 hatte man bei Nachweis einer symptomatischen chronotropen Inkompetenz infolge einer Sinusknotenerkrankung ein zusätzlich nur den Vorhof stimulierendes System (AAI-Modus) implantiert.

Insgesamt war es im letzten Jahr zu 6 berechtigten Schockabgaben wegen anhaltender ventrikulärer Tachykardien gekommen, die von dem Patient äußerst beeinträchtigend empfunden worden waren; aus Angst vor erneuten Schockabgaben hatte er schwere Panikattacken entwickelt.

#### Befunde

Im Ereignisspeicher des Defibrillatorsystems waren typische, anhaltende ventrikuläre Tachykardien mit einer Zykluslänge von ca. 320 ms hinterlegt, induziert durch jeweils eine ventrikuläre Extrasystole. Durch eine Schockabgabe des Defibrillatorsystems mit 31 Joule konnten die ventrikulären Tachykardien jeweils zuverlässig beendet werden (s. Abb. 1).

Die übrigen kardiologischen „Routineuntersuchungen“ bei Aufnahme ergaben unveränderte Befunde:

- Aufnahme-EKG mit bekanntem, komplettem Linksschenkelblock (s. Abb. 2).
- Echokardiographisch wurde die Ejektionsfraktion unverändert mit 21 % gemessen ohne Nachweis einer intra- oder interventrikulären Asynchronität.

#### Die elektrophysiologische Untersuchung

Bereits in der Grundaufnahme nach Platzierung der Katheter konnte bei Sinusrhythmus eine Verlängerung des His/Ventrikelintervalls (HV-Zeit) mit 75 ms gemessen werden (Normbereich bis 55 ms); somit ein weiterer Nachweis einer His-Purkinje-Erkrankung.

Leicht konnte mittels programmierter Stimulation in der Spitze des

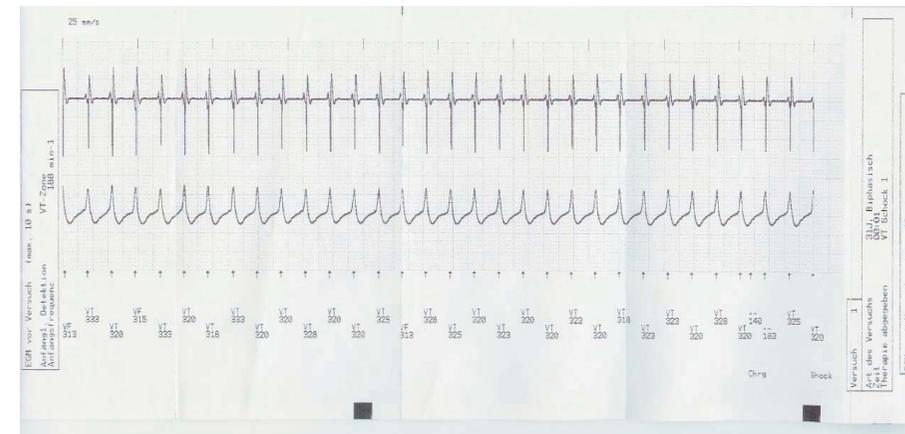


Abb. 1: IEGM des AICD

rechten Ventrikels eine ventrikuläre Tachykardie mit Linksschenkelblockmorphologie und einer Zyklus-

länge von 325 ms, dem klinischen Dokument entsprechend, induziert werden (s. Abb. 3).

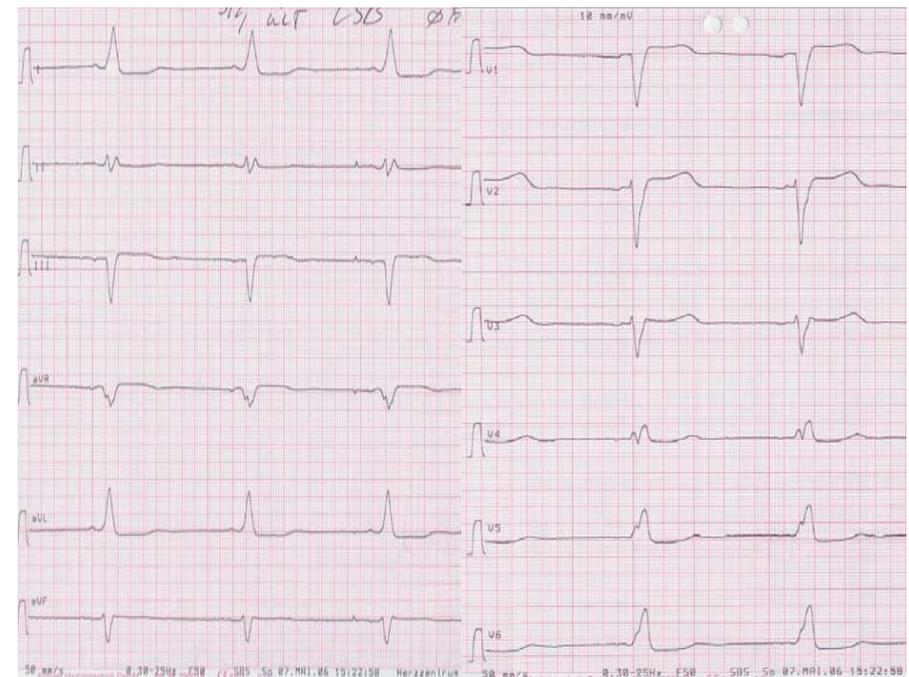


Abb. 2

Aufgrund des Induktionsmusters und der Tachykardiemorphologie wurde die Diagnose einer sogenannten Bundle-Branch-Reentrytachykardie gestellt (s. Abb. 4).

**Die Bundle-Branch-Reentry Kamertachykardie (BBRT)**

Hierbei kommt es vor allem bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung mit His-Purkinje-Erkrankung nach Induktion durch eine ventrikuläre Extrasystole zum Auftreten eines Makro-Reentry unter Einbeziehung des rechten und linken Tawara-Schenkels und des intraventrikulären Septums. Es resultiert eine ventrikuläre Tachykardie in der Regel mit Links-, seltener mit Rechtsschenkelblockmorphologie (s. Abb. 5).

VES (V2) ⇒ retrograder Block im rechten Schenkel aber retrograde Leitung im linken Schenkel möglich wenn kritisches delay zwischen septalem Ventrikel und linkem Schenkel erreicht wird,

→ antegrade Aktivierung nach Erholung des rechten Schenkels möglich

→ Reentry

Voraussetzung für das Zustandekommen eines Reentrymechanismus im Reizleitungssystem ist der funktionelle Block in einem der Tawara-Schenkel. In der Regel ist der linke Schenkel betroffen, der rechte Tawara-Schenkel leitet jedoch auch verzögert, erkennbar an einem verlängerten HV-Intervall. Durch eine ventrikuläre Extrasystole (siehe Abbildung 5), die den rechten Tawara-

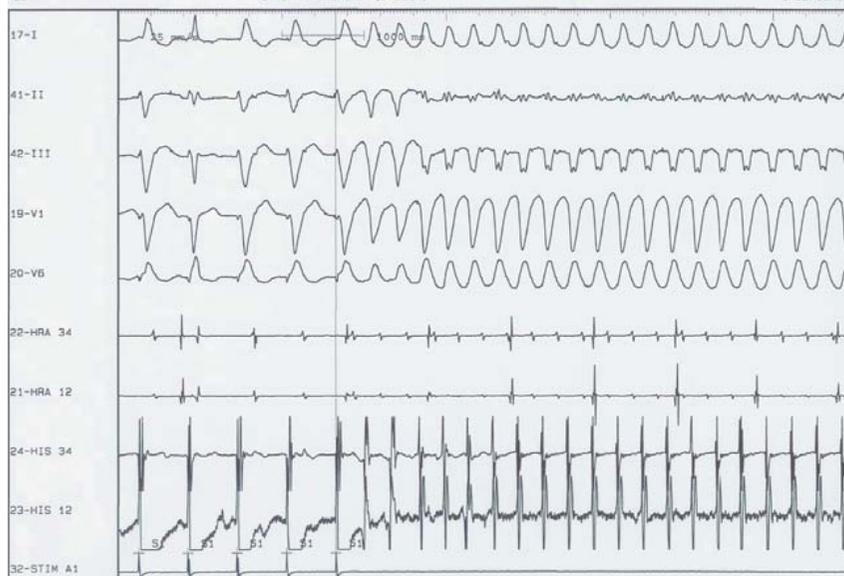


Abb. 3

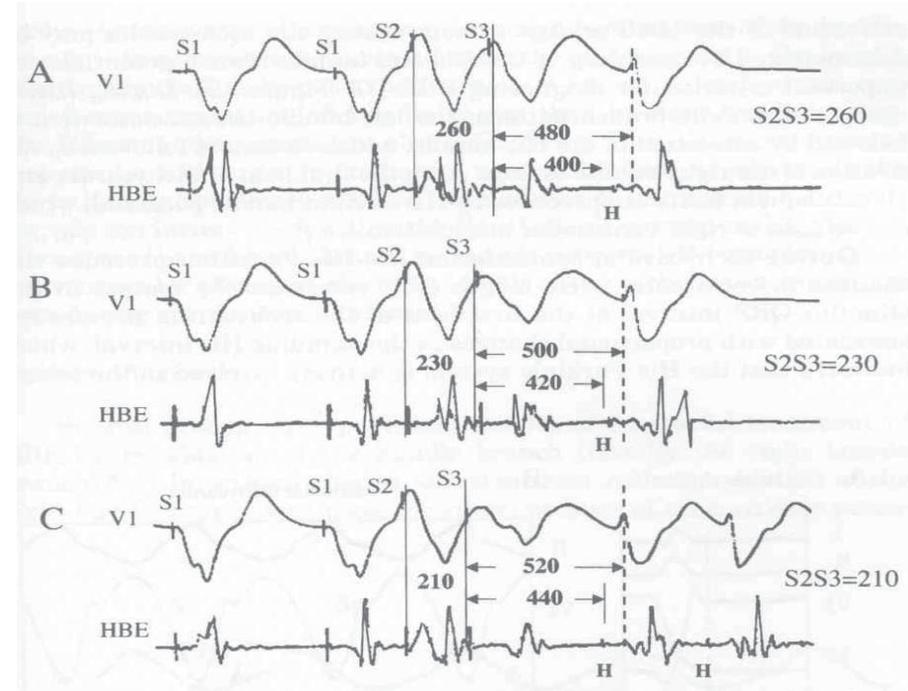
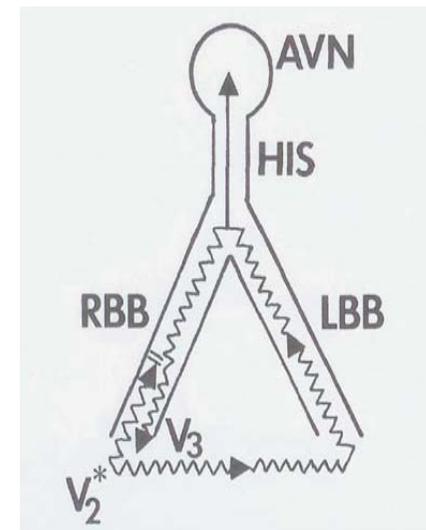


Abb. 4: V<sub>1</sub> = Ableitung V<sub>1</sub> im Oberflächen-EKG, HBE = His-Bündelableitung  
Induktion einer Bundle-Branch-Reentrytachykardie mit 2 ventrikulären Extrastimuli S2 und S3, die jeweils kürzer angekoppelt sind.



ra-Schenkel hinaufläuft, kommt es dort zu einem Block, da der rechte Tawara-Schenkel zuvor noch die Sinusaktion geleitet hat. Die extrasystolische Depolarisation erreicht dann über das Septum den linken Tawara-Schenkel, durch den sich die Erregung dann retrograd zum

Abb. 5:  
AVN = AV-Knoten  
RBB = rechter Tawara Schenkel  
LBB = linker Tawara Schenkel  
V<sub>2</sub> = Extrasystole

Josephson 1993 Lea & Febiger Clinical Cardiac Electrophysiology, second edition

His-Bündel und erneut zum rechten Tawara-Schenkel ausbreiten kann. Hierdurch wird der Erregungskreis letztlich geschlossen.

Der Übergang auf den rechten Tawara-Schenkel erfolgt noch vor der Depolarisation des His-Bündels, so dass das HV-Intervall im typischen Fall länger ist als im Sinusrhythmus (im vorliegenden Fall konnte aufgrund der Instabilität des Patienten bei laufender ventrikulärer Tachykardie dies nicht dokumentiert werden) (s. Abb. 6).

Anhand der Pfeile ist die Sequenz des Reentrymechanismus nochmals aufgezeichnet. Die Erregung des rechten Tawara-Schenkels erfolgt

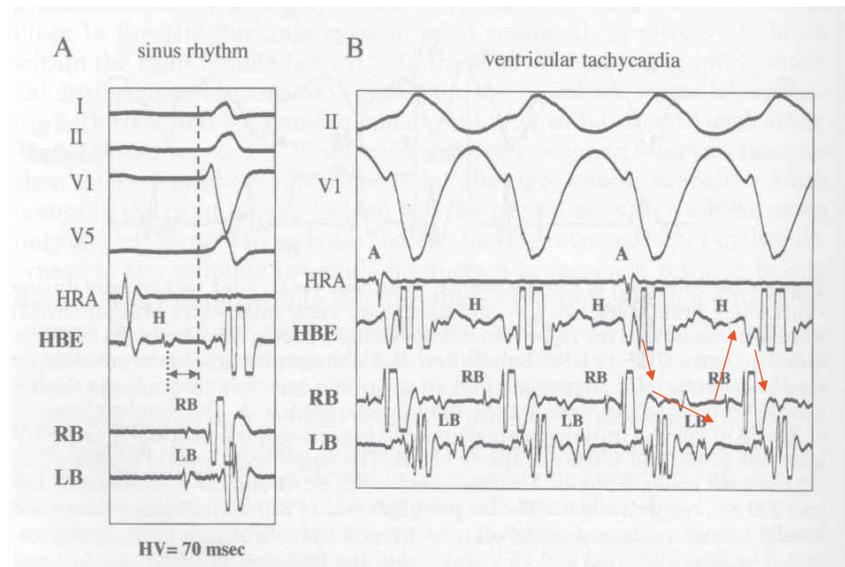
vor dem linken Tawara-Schenkel, das His Potential wieder vor dem rechten Tawara-Schenkel.

**Therapie**

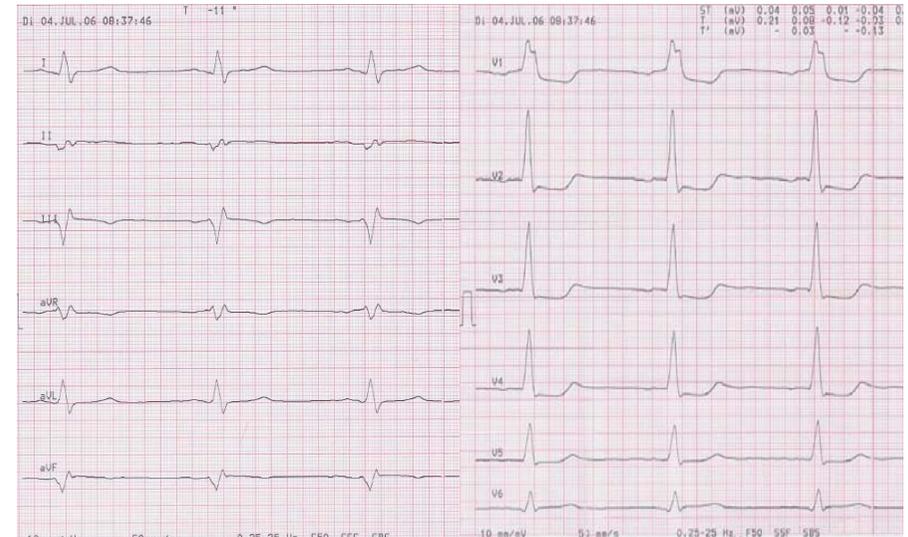
Die Therapie besteht in einer Ablation des rechten Tawara-Schenkels. Das Auftreten des oben ausführlich beschriebenen Makro-Reentrymechanismus ist dann nicht mehr möglich. Wie zu erwarten kam es in diesem Falle nach Ablation zum Auftreten eines Rechtsschenkelblockes im Oberflächen-EKG (s. Abb. 7).

**Diskussion und Fazit**

Bemerkenswert ist, dass nach Ablation des in diesem Falle rechten Ta-



**Abb. 6:** Oben zwei Oberflächenableitungen  
 HRA = hoher rechter Vorhof  
 HBE = Ableitung aus dem His Areal  
 RB = Ableitung aus dem rechten Ventrikel  
 LB = Ableitung aus dem linken Ventrikel



**Abb. 7**

wara-Schenkels, die die einzige kurative Form dieser Tachykardieform darstellt, der linke Tawara-Schenkel die vollständige Überleitung auf die Ventrikel wieder übernehmen kann. Der vor Ablation bestehende Linkschenkelblock ist in der Regel nur funktioneller Art d. h. er leitet deutlich langsamer als der rechte Tawara-Schenkel.

Deshalb ist die Gefahr für das Auftreten eines AV-Block 3. Grades eher gering; im Falle einer Verlängerung der HV-Zeit auf über 100 ms sollte die prophylaktische Implantation eines Schrittmachersystems überlegt werden.

Es ist denkbar, dass sich die linksventrikuläre Funktion bei Rechts-

schenkelblockbild wieder verbessert; ein erstes postinterventionelles Echokardiogramm zeigte bereits eine geringe Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

Zusammenfassend ist auch anzumerken, dass wie dieser Fall zeigt bei wiederholten und berechtigten Schockabgaben eines implantierten Defibrillatorsystems eine elektrophysiologische Untersuchung indiziert sein kann.

**Literatur:**

Matsouka et al. 2003 *Heart* 89:e 12  
 Josephson 1993 *Lea & Febiger Clinical Cardiac Electrophysiology, second edition*

C. Restle / D. Kalusche

## Hospitation in der Abteilung interventionelle Kardiologie des Washington Medical Center

Ende März war ich gemeinsam mit 5 interventionellen Kardiologen aus anderen deutschen Zentren zu einer 3-tägigen Hospitation in der Abteilung Interventionelle Kardiologie und Angiologie am Washington Medical Center eingeladen. Dieses sehr renommierte Zentrum ist eines der größten in den USA und führt jährlich ca. 14000 Katheterprozeduren durch, davon ca. 5800 primäre Koronarinterventionen.

Zur Abteilung interventionelle Kardiologie gehört in Washington auch ein Wissenschafts- bzw. Studien-Department, das in enger Zusammenarbeit mit der Industrie vor allem innovative Ansätze in der interventionellen Kardiologie verfolgt und personell sowie finanziell sehr gut ausgestattet ist.

Von den 11 Katheterlabors stehen 9 für die koronare Diagnostik und Interventionen zur Verfügung. Die Routinearbeit begann in diesen Labors bereits von 6:30 Uhr. Wir hatten die Möglichkeit, eine Vielzahl von Prozeduren zu verfolgen und die laufenden PCI-Fälle mit den amerikanischen Kollegen am Kathetertisch zu diskutieren.

Erstaunlich war der große Personalaufwand. Immer waren mindestens 3 Personen am Kathetertisch, davon mindestens 2 Ärzte. Insgesamt waren bis zu 7 Mitarbeiter gleichzeitig

im Labor (im Herz-Zentrum sind es - mit dem untersuchenden Arzt - in der Regel zwei bis drei Personen). In der interventionellen Kardiologie arbeiten 80 Ärzte, die überwiegend noch in der fachlichen Weiterbildung sind.

Bei komplexen Befunden wird - wie es ja auch am Herz-Zentrum üblich ist - ein Kolloquium mit sehr erfahrenen Kollegen durchgeführt, häufig erfolgt dabei auch eine kurze Besprechung mit den Angehörigen. Hier spielen offenbar auch haftungsrechtliche Gründe eine Rolle.

Akute ST-Hebungsinfarkte werden in Washington ebenso wie im Herz-Zentrum einer Primär-PTCA zugeführt. Nicht-ST-Hebungsinfarkte werden sehr früh invasiv abgeklärt. Während an unserem Hause mittlerweile auch bei komplexem Befund eine primäre Bypassoperation eher die Ausnahme ist, wird in Washington noch immer eine beträchtliche Anzahl von Patienten mit akutem Koronarsyndromen bei komplexem Befund einer Bypass-Operation zugeführt.

Vor einer PCI erfolgt eine routinemäßige Aufsättigung mit nur 300 mg Clopidogrel.

Im Unterschied zu den meisten europäischen Zentren erfolgt in Washington in ca. 70 - 80 % der Koronarinterventionen eine Kontrolle

mittels IVUS-Untersuchung (die allerdings in den USA auch zusätzlich vergütet wird). Diese Kontrollen, die ja immerhin zu einer Verlängerung der Untersuchungszeiten führen, schienen aus hiesiger Sicht in den meisten Fällen nicht erforderlich.

Medikamentenbeschichtete Stents nur bei ca. 70 % der Patienten implantiert. Es gibt in Washington sogar einen gewissen Trend „back to bare metal stents“. Dies ist nicht nur im Rahmen der Diskussion um die relativ hohe Rate von späten Stentthrombosen zurück zu führen, sondern wohl auch auf wirtschaftliche Erwägungen bei einem Erlös von ca. 13000 \$ für eine PCI. Die Tendenz geht beim Einsatz von beschichteten Stents etwas stärker zum Taxus- als zum Cypher-Stents.

Analog zum Vorgehen an unserem Hause wird auch in Washington die komplette Revaskularisation in einer Sitzung angestrebt. Bei sehr stark verkalkten, komplexen Läsionen greifen die amerikanischen Kollegen etwas rascher zu zusätzlichen technischen Hilfsmitteln wie dem Rotablator. Bei den Bifurkationseingriffen wird in erster Linie „provisional Stenting“ angewandt.

Am Ende einer Intervention werden die Schleusen in der Regel noch im Katheterlabor gezogen und die Punktionsstellen von technischen Assistenten mit einem Angioseal-Verschluss-System versorgt. Die meisten Patienten verlassen nach einer Koronarangiographie und nach einer einfachen, komplikationslosen Intervention am selben Tag. Nach sehr komplexen Prozeduren bleiben die Patienten in der Regel 1-2 Tage stationär.

Einer der spannendsten Eingriffe, die ich beobachten durfte, war ein interventioneller Verschluss eines doppelten ASD mit zwei verschiedenen großen Schirmchen. Dabei wird im Rahmen solcher Prozeduren routinemäßig ein intrakardiales Echo (9-French-Zugang) zu Hilfe genommen. Den Patienten bleibt damit das transösophageale Echo erspart. Allerdings ist die Sonde für das intrakardiale Echo als Einmalartikel sehr teuer (ca. 2900 \$).

Meine persönliche Bilanz dieses Besuches ist, dass wir am Herz-Zentrum Bad Krozingen unsere Patienten zügiger, mit wesentlich weniger Personal aber mindestens genauso gut behandeln.

*M. Ferenc*

## Venia legendi für Dr. Thomas Zeller

Nach seiner Antrittsvorlesung

### **Diagnostik und Therapie der renovaskulären Hypertonie sowie ischämischen Nephropathie**

überreichte der Prodekan der Medizinischen Fakultät  
der Universität Freiburg, Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Ernst Moser,  
Herrn Dr. Zeller die Urkunde mit der Lehrbefugnis.

Die Habilitation mit einer Arbeit über

### **Farbduplexsonographische Diagnostik und Ergebnisse der interventionellen Therapie der arteriosklerotischen Nierenarterienstenose**

war bereits am 27. April 2006 erfolgt.

Wir gratulieren Herrn Privatdozenten Dr. Thomas Zeller herzlich.

## Neueinstellungen

Im *Juni* wurden neu eingestellt: eine Arzthelferin im EKG, ein Gesundheits- und Krankenpfleger für Station I, ein Assistenzarzt in der Kardiologie und ein Assistenzarzt in der Angiologie.

Im *Juli* gab es 11 Neueinstellungen: Zwei Gesundheits- und Krankenpflegerinnen (Chips) und ein Pfleger (Station II), eine Mitarbeiterin im Patientenbegleitdienst, eine MTRA im Herzkatheter, eine Arzthelferin in der Angiologie, 1 Assistenzärztin in der Angiologie, eine Assistenzärztin in der Kardiologie und zwei Assistenzärzte in der Kardiologie. Auch ein Zivildienstleistender kam im Juli neu an unser Haus.

**„Feierabend“ von Annett Wetzel 2004; Öl auf Acryl,  
Leinwand** gesehen im Internet <http://www.atelier-wetzel.de>



Annett Wetzel, geb. am 26.9.66 in Berlin, 1983-1986 Ausbildung zur Kinderkrankenschwester, seit 1990 bis heute als Krankenschwester tätig auf einer chirurgischen Intensivstation, lebt seit 2000 in Mönchengladbach. Künstlerische Ausbildung 2003-2004 bei der Malerin Chris Görtz; seit 2004 Kurs an der Mal- und Kunstschule Düsseldorf und an der Malschule Köln. Seit 1. Mai 2005 eigene Galerie in Mönchengladbach.