

Bad Krozingen im November 2007

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

in der Therapie des akuten Myokardinfarkts werden die Behandlungskonzepte immer klarer. Ein wichtiger Meilenstein auf diesem Weg ist die FINESSE-Studie, in deren „Executive Steering Committee“ das Herz-Zentrum Bad Krozingen vertreten war. Die Studie wurde auf dem Europäischen Kardiologenkongress in Wien erstmals vorgestellt. Inzwischen ist das Manuskript beim New England Journal of Medicine eingereicht. Die FINESSE-Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, bei denen eine lange Verzögerung von 1 bis 4 Stunden bis zur Behandlung im Katheterlabor zu erwarten ist, die vorgeschaltete Thrombolysen mit halber Dosis Fibrinolytikum und voller Dosis Abciximab das Ergebnis verbessert. Selbst die glühendsten Verfechter der direkten PCI hätten vor FINESSE wohl akzeptiert, dass Patienten, die mehr als 2 bis 3 Stunden auf die Katheterbehandlung warten müssen, zumindest schon einmal vorab ein Fibrinolytikum brauchen. Tatsächlich mussten etwa 30 % der überwiegend in osteuropäischen Ländern eingeschlossenen Patienten 3 Stunden und mehr auf die Katheterbehandlung warten. FINESSE zeigte dennoch keinen Vorteil der vorgeschalteten Thrombolysen bezüglich des primären Endpunkts von Tod und schweren Infarkt-Komplikationen bei allerdings deutlich erhöhten schweren Blutungskomplikationen. Selbst bei den Patienten, die mehr als 152 Minuten auf die Katheterintervention warten mussten (oberes Terzil der Studienpopulation), brachte die vorgeschaltete Thrombolysen keinen Vorteil (der Trend weist sogar in die umgekehrte Richtung). Früh nach Schmerzbeginn eingeschlossene Patienten führen ebenfalls mit vorgeschalteter Thrombolysen nicht signifikant besser. FINESSE belegt somit noch einmal, dass die vorgeschaltete Thrombolysen (unpassender Weise auch als „facilitation“ bezeichnet) auch bei langer Wartezeit auf die Katheterintervention das klinische Ergebnis nicht verbessert. Wer die Einzelheiten der FINESSE-Studie im Detail nachlesen möchte, dem sei der Artikel von Dr. Besthorn in diesem Heft ans Herz gelegt.

Schöne Novembertage wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Symposium	4	<i>Defibrillator- und Resynchronisations- therapie - Übersicht und Ausblick</i>
	8	<i>Optimierung der Sicherheit von Drug-Eluting Stents: Rolle der antithrombozytären Therapie</i>
	13	<i>Behandlung von Karotisstenosen</i>
	18	<i>Hybridtechniken bei der endovaskulären Aortenreparatur</i>
Originalpublikationen	22	<i>Die FINESSE-Studie</i>
Der besondere Fall	29	<i>Belastungsinduzierter AV-Block</i>

Defibrillator- und Resynchronisations-therapie - Übersicht und Ausblick

Zusammenfassung des Vortrags von OA Dr. J. Stockinger

Technische Entwicklungen und Studienergebnisse führten zu einem Wandel der Indikationsstellung von der Sekundärtherapie nach überlebtem plötzlichem Herztod zur Prophylaxe bei gefährdeten Patienten. Weiterhin brachte die Resynchronisationstherapie für Patienten mit Herzinsuffizienz eine weitere Verbesserung der Mortalität und Morbidität.

Die erste Defibrillatorimplantation im Herz-Zentrum Bad Krozingen wurde 1985 von Professor Birnbaum und Dr. Kalusche durchgeführt. Das Herz-Zentrum war damit das vierte Zentrum der damaligen BRD, das diese Methode anwandte. Die damalige Implantation war durch Sternotomie und Aufnähen von Defibrillatorpatches auf das Epikard sowie Einbringung des ca. 500 g schweren Defibrillators im Abdomenbereich chirurgisch dominiert. Die weitere Entwicklung der Defibrillatorimplantation war zunächst durch wichtige technische Entwicklungen gekennzeichnet: Batterietechnologie mit Verkleinerung und höherer Leistungsfähigkeit der Batterie, Schockform, biphasisch mit höherer Schockeffektivität, endokardiale Elektroden zur transvenösen Implantation, Entwicklung des Folienkondensators mit deutlicher Verkleinerung der Geräte. Die Implantation ging durch die technische Entwicklungen von den Chirurgen in die Hände der Kardiologen im elektrophysiologischen Labor über.

Die Indikation zur Defibrillatortherapie war ursprünglich ausschließlich für die Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes reserviert. Die Überlegenheit der Defibrillatortherapie gegenüber einer optimierten medikamentösen und antiarrhythmischen Therapie konnte in drei großen Studien (AVID, CASH, CIDS) nachgewiesen werden (Tab. 1).

Tab. 1: Wer braucht einen ICD?

Sekundärprävention:

- überlebter plötzlicher Herztod
- hämodynamisch bedeutsame Kammertachykardie bei organischer Herzerkrankung (Synkope, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock).

Bei einer Nachanalyse des AVID-Registers ergab sich der Hinweis, dass besonders Patienten mit bedeutsamer Ventrikelschädigung besonders von der Defibrillatortherapie profitieren (Abb. 1).

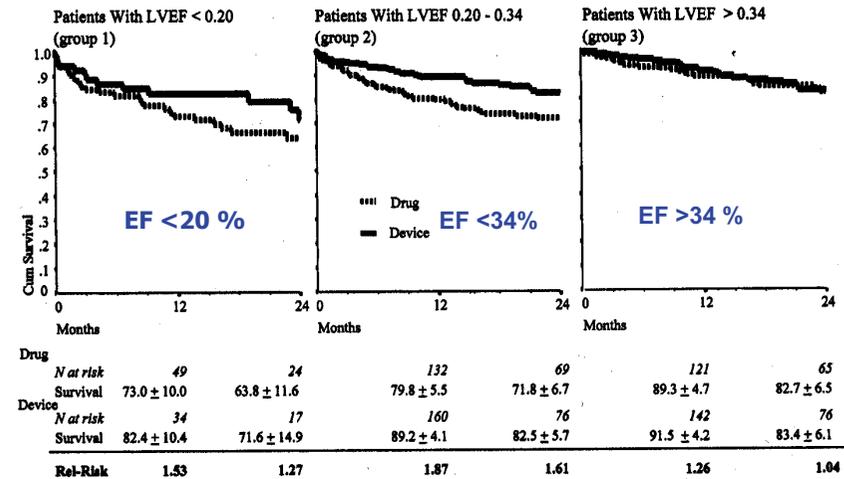
In weiteren Untersuchungen wurde dann die Überlegenheit der Defibrillatortherapie gegenüber einer antiarrhythmischen Medikation für Patienten in der Primärprophylaxe gezeigt, wenn ein Infarkt zu einer bedeutsamen Ventrikelschädigung geführt hatte (Ejektionsfraktion < 35 %, MADIT-Studie/Ejektionsfraktion < 40 %, MUSTT-Studie, wenn zusätzlich in der elektrophysiologischen Untersuchung eine ventrikuläre Tachykardie induziert werden konnte (Abb. 2 und 3).

Neuere Studien (MADIT II / SCD-HEFT) berücksichtigten primär die Ventrikelschädigung (Ejektionsfraktion ≤ 30 % / ≤ 35 %) und konnten besonders für Postinfarkt-Patienten die Indikation zur Primärprävention durch Defibrillatortherapie objektivieren. Durch diese Studienergebnisse hatten sich die Indikationsstellungen deutlich verändert. Die Entwicklung zeigt sich im Vergleich der Indikationen der ersten 100 Defibrillatorim-

plantationen im Herz-Zentrum Bad Krozingen bis 1995 zu den letzten 500 Implantationen der letzten 3 Jahre in unserem Hause (Tab. 2 und 3).

Tab. 2: Die ersten 100 Defi-Implantationen im Herz-Zentrum Bad Krozingen

- 42 % Zwei oder mehr überlebte Reanimationen
- 69 % Mindestens eine Reanimation
- 99 % EPU
- 82 % EPU/Medikamententestung
- 0 % Prophylaktische Indikation



JACC 1999;34:1090-1095

Abb. 1: Antiarrhythmika versus ICD bei Hochrisikopatienten. Nutzen der ICD-Therapie in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion (Manolis et al. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1090)

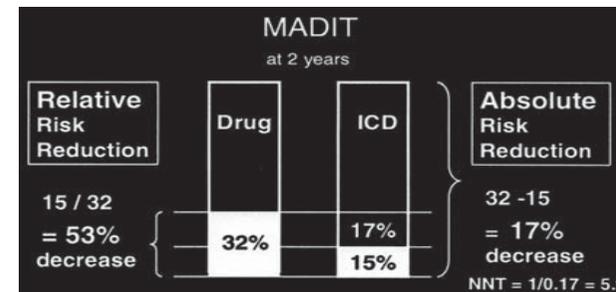


Abb. 2: Behandlungsfälle um 1 Leben zu retten. Relative und absolute Risikoreduktion nach 2 Jahren.

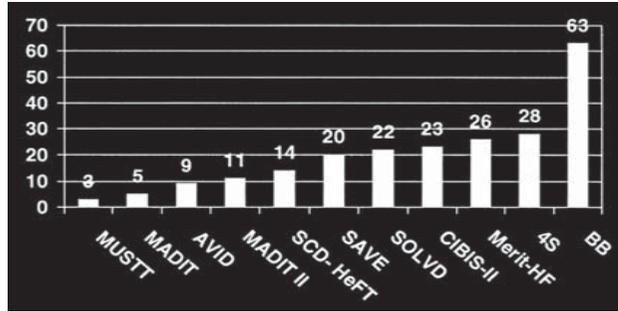


Abb. 3: Behandlungsfälle um 1 Leben zu retten in verschiedenen Studien.

Tab. 3: 500 AICD-Patienten in den vergangenen 3 Jahren am Herz-Zentrum

- 68 % Primärprophylaxe
- 32 % Sekundärprophylaxe
- 65 % KHK/Infarkt (EF 32 %)
- 23 % CMP (EF 26 %)
- 12 % Sonstige (Long-QT, Vitien etc.: EF 48 %)

In Verbindung mit der Schrittmacher- und der Defibrillatortherapie entwickelte sich seit 1994 nach Pionierarbeiten von Casseau die sog. Resynchronisationstherapie. Patienten mit verbreitertem QRS-Komplex weisen häufig eine asynchrone Ventrikelbewegung auf, die zu einer ineffektiven Herzkontraktion führt. Durch abgestimmte Stimulation des rechten und linken Ventrikels kann eine kardiale Resynchronisation und damit auch hämodynamische Verbesserung erreicht werden. Verschiedene Untersuchungen (IN-SYNC-Studie, PATH-CHF-, MUSTIC-, MIRACLE-Studie) weisen nach, dass Patienten mit kardialer Resynchronisation gegenüber optimierter medikamentöser Therapie eine weitere Gehstrecke im 6 Minuten-Gehtest, höhere Sauerstoffaufnahme im Belastungstest erreichen konnten, weiterhin eine Verbesserung der NYHA-Einstufung und der Lebensqualität bewirkt

werden konnte. In der COMPANION-Studie wurde dann erstmals nachgewiesen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III, EF \leq 35 %) und verbreitertem QRS-Komplex ($>$ 120 ms) mit kardialer Resynchronisations- und Defibrillatortherapie eine signifikante Gesamt-Mortalitätsverbesserung und deutliche klinische Verbesserung erreicht werden konnte (Abb. 4).

In der 2005 veröffentlichten CARE-HF-Studie wurde dann nachgewiesen, dass auch durch alleinige kardiale Resynchronisation Morbidität und Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten auch ohne Defibrillatortherapie verbessert wurde (Abb. 5).

Aus den bisherigen Untersuchungen wurden die aktuellen Indikationen zur Resynchronisationstherapie abgeleitet:

- Herzinsuffizienz NYHA III/(IV)
- Ejektionsfraktion \leq 35 %
- QRS/Linksschenkelblock \geq 120 ms
- Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVED) \geq 55 mm

Im Herz-Zentrum Bad Krozingen werden seit 1999 Resynchronisationssysteme implantiert. Erfreulich ist die Entwicklung der Erfolgsrate der Im-

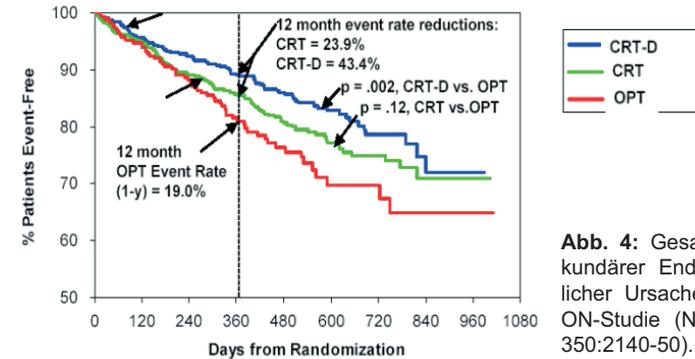


Abb. 4: Gesamtmortalität und sekundärer Endpunkt (Tod aus jeglicher Ursache) in der COMPANION-Studie (N Engl J Med 2004; 350:2140-50).

plantation und Komplikationsrate. Dies zeigt sich im Vergleich des COMPANION-Kollektivs zu den letzten 150 Patienten im Herz-Zentrum Bad Krozingen, die mit einer CRT-Therapie versorgt wurden (Tab. 4).

Die weitere Entwicklung der Defibrillatortherapie sollte danach ausgerichtet werden, Risiko-Patienten noch besser zu erfassen. Überflüssige Implantationen sollten vermieden und gefährdete Patienten gezielter mit einem Defibrillator versorgt werden können. Verschiedene Risikomarker werden in Studien hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung untersucht (BNP, Herzfrequenzvariabilität, T-Wellen-Alternans). In der zukünftigen Entwicklung sollte es zu einer Verbesserung der Defibrillator- und CRT-Elektroden kommen. Sonden-fehlfunktionen von 40 % im Laufe von 8 Jahren sind veröffentlicht. Vereinfachte Programmiermöglichkeiten zur Defibrillatorsystemkontrolle und Einstellung der optimalen hämodynamischen Effekte bei CRT-Patienten sind bereits in der klinischen Erprobung.

Zusammenfassung

Die Defibrillatortherapie ist heute etabliert bei folgenden Risikogruppen:

- bei Patienten nach rhythmogenen Ereignissen zur Sekundärprävention
- bei Patienten mit erheblicher Ventrikelschädigung (Ejektionsfraktion unter 30 %, bzw. unter 40 %, wenn die Indikation durch eine elektrophysiologische Untersuchung gesichert ist)
- Resynchronisationstherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III-IV und einer Ejektionsfraktion unter 35 %, QRS-Breite $>$ 120 ms und enddiastolischem Durchmesser ab 55 mm.

Die guten Ergebnisse am Herz-Zentrum gründen sich ganz wesentlich

Tab. 4: Erfolg der biventrikulären Stimulation am Herz-Zentrum gegenüber der COMPANION-Studie (128 Kliniken):

	COMPANION	Herz-Zentrum
Randomisierte Patienten:	1520	150
Erfolgsrate Implantation:	90,0 %	98,5 %
• Mortalität:	1,5 %	0
• Perforation:	1,8 %	0
• Sondenrevision:	6,5 %	2,7 %
• Infektion:	5,8 %	2,7 %

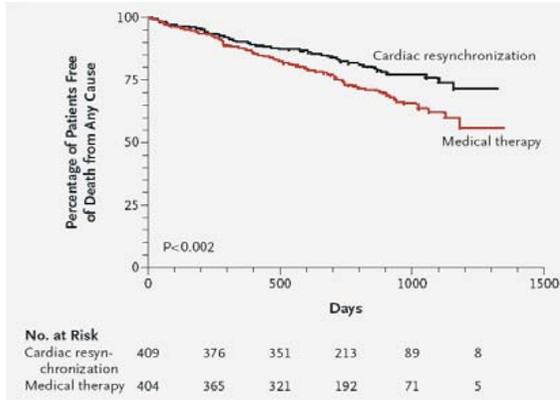


Abb. 5: Anteil der überlebenden Patienten 1500 Tage nach Resynchronisationstherapie gegenüber medikamentöser Therapie (CARE-HF, Cleland et al 2005; N Engl J Med 352:1539)

auf die enge Zusammenarbeit aller Abteilungen und die daraus resultierende stete Optimierung der Methode von der Indikationsstellung (Echo-

kardiographie) bis zur Implantation (Anästhesie, Messung des Herzminutenvolumens).

J. Stockinger

Optimierung der Sicherheit von Drug-Eluting Stents:

Rolle der antithrombozytären Therapie

Die durch die Diskussionen auf dem Weltkongress für Kardiologie im September 2007 ausgelöste Sorge über die Sicherheit von Drug-Eluting Stents (DES) konnte in einer Reihe von Meta-Analysen und Auswertungen von Registerdaten inzwischen widerlegt werden. Unabhängig von dieser Debatte, die in der Laienpresse ein enormes Echo gefunden hat, gerät die Optimierung der plättchenhemmenden Therapie mehr und mehr in den Fokus des Interesses, da hier unabhängig vom verwendeten Stenttyp das Potenzial zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse interventioneller Koronareingriffe gesehen wird.

Bedeutung der periinterventionellen Inhibition

Die Bedeutung der dualen Plättcheninhibition wurde bereits frühzeitig nach der Einführung von Bare-Metal-Stents (BMS) in die interventionelle Kardiologie erkannt. Initial stand als Kombinationspartner zur altbekannten Azetylsalizylsäure (ASS) nur das Thienopyridin Ticlopidin zur Inhibition der proaggregatorischen Wirkung von Adenosindiphosphat (ADP) durch Blockade der P2Y12-Rezeptoren auf den Blutplättchen zur Verfügung. Aufgrund der eingeschränkten Verträglichkeit konnte hier nur in begrenztem Umfang eine Aufsättigung

mit hohen Anfangsdosierungen für einen schnelleren Wirkungseintritt verabreicht werden. Mit der Einführung von Clopidogrel wurden schnell in systematischen Untersuchungen geklärt, dass nach einer Bolusdosis von 8 Tabletten (600 mg Wirkstoff) innerhalb von 2 bis 4 Stunden eine der Dauertherapie vergleichbare Wirkung erzielt werden kann.

Wir konnten in eigenen Untersuchungen zeigen, dass bereits zwei Stunden nach Einnahme von 600 mg Clopidogrel im Mittel keine weitere Zunahme der plättchenhemmenden Wirkung mehr festgestellt werden kann. Unsere Daten von mehr als 1.000 Patienten aber auch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen veranschaulichen die hohe interindividuelle Variabilität der Thrombozyteninhibition trotz Einnahme der hohen Bolusdosis (2 - 7). Die klinische Bedeutung der Variabilität in der Wirkung auf die Plättchen zum Zeitpunkt der perkutanen Koronarintervention mit Stentimplantation (PCI) wurde in der EXCELSIOR-Studie untersucht. Das Kollektiv von 802 Patienten wurde dabei entsprechend der residuellen Plättchenaggregation (RPA - nach Stimulation mit 5µM ADP) gemessen unmittelbar vor dem Eingriff in Quartile aufgeteilt. Patienten mit unzureichender Wirkung von Clopidogrel haben nach diesen Daten ein signifikant höheres Risiko hinsichtlich schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (major adverse coronary events - MACE) im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff. Obwohl die Ereignisrate bei den Patienten mit elektiver PCI insgesamt

mit 1,7 % sehr niedrig ist, ist das Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und dringlicher Re-Intervention im Zielgefäß 6,7-fach höher (p = 0,034), wenn die residuelle Plättchenaggregation (RPA) oberhalb des Median (14 %) des Gesamtkollektivs ist. Es stellt sich natürlich die Frage, inwieweit eine in der Akutphase als unzureichend definierte Wirkung von Clopidogrel auch von Bedeutung für den weiteren Verlauf dieser Patienten ist.

Thrombozyteninhibition und Langzeitergebnis

Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Patienten des EXCELSIOR-Kollektivs über 12 Monate nach dem Eingriff nachbeobachtet. Es zeigt sich, dass Patienten mit unzureichender Wirkung von Clopidogrel (RPA > 14 %) am Entlassungstag in den darauf folgenden 12 Monaten häufiger Myokardinfarkte erleiden oder versterben (Abb. 1). Im Kollektiv der EXCELSIOR-Studie wurden den Patienten in

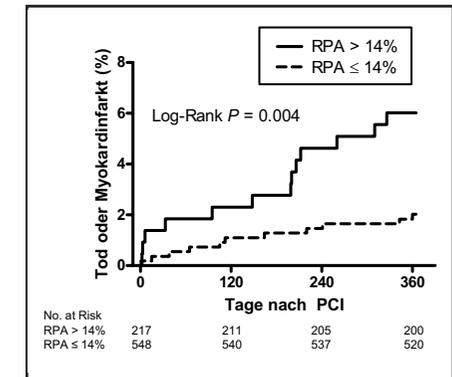


Abb. 1: Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts (Tod+Myokardinfarkt) über 12 Monate nach PCI in Abhängigkeit von der Thrombozytenaggregation

den Jahren 2003/2004 von den Untersuchern sowohl Drug-eluting- als auch Bare-Metal-Stents implantiert. Das Kollektiv ermöglicht somit eine entsprechende Differenzierung. Patienten mit BMS wurden über 4 Wochen nach der PCI mit Clopidogrel 75 mg/Tag zusätzlich zu ASS behandelt, während Patienten mit DES über 6 Monate Clopidogrel und ASS verordnet bekamen. Im Sub-Kollektiv der Patienten mit BMS ist die Ereignisrate bei Patienten mit unzureichender Wirkung von Clopidogrel unmittelbar nach der PCI im Trend ungünstiger, erreicht aber keine statistische Signifikanz ($p = 0,127$; Abb. 2). Eine ausreichende plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel ist nach diesen Befunden für Patienten mit DES-Implantation von besonderer Bedeutung. Patienten mit DES und adäquater Plättcheninhibition haben die niedrigste Inzidenz des kombinierten Endpunkts (Tod oder Myokardinfarkt) in den darauf folgenden

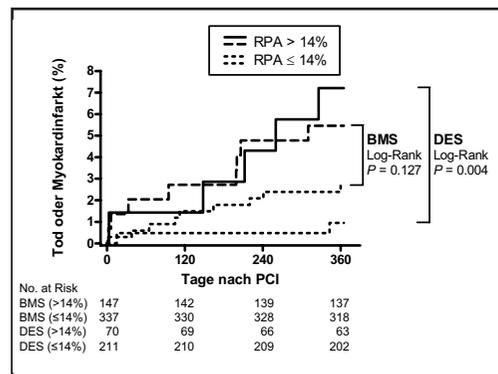


Abb. 2: Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts (Tod+Myokardinfarkt) über 12 Monate nach PCI in Abhängigkeit von der Thrombozytenaggregation und in Bezug auf den Stent-Typ

12 Monaten, während Patienten mit DES und unzureichender Clopidogrelwirkung ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko im Verabfolungszeitraum haben ($p = 0,004$; Abb. 2). Die besondere Bedeutung einer adäquaten Thrombozyteninhibition für Patienten mit DES konnte inzwischen auch von zwei anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden. Sowohl Buonamici et al. als auch die noch nicht publizierten Daten von Price et al. zeigen für Patienten nach Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents, dass schwerwiegende Ereignisse im Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten bei Patienten mit initial unzureichender Wirkung von Clopidogrel signifikant häufiger auftreten als bei Patienten mit gutem Ansprechen.

Ursachen der variablen Thrombozyteninhibition

Bei der Suche nach den Ursachen der interindividuellen Variabilität im Ansprechen auf Clopidogrel konzentriert sich das Interesse zunehmend auf pharmakokinetische Faktoren, während gegenwärtig Unterschiede auf der P2Y12-Rezeptorebene als weitere, prinzipiell mögliche Ursache eher in den Hintergrund treten. Clopidogrel ist wie alle Vertreter der Thienopyridine ein pharmakologisch unwirksames so genanntes „Pro Drug“, aus dem im Körper durch Stoffwechsel über das Cytochrom P450-System der für die plättchenhemmende Wirkung verantwortliche Metabolit gebildet wird. Unter-

suchungen an gesunden Freiwilligen nach Verabreichung von Bolusdosierungen von 300 mg Clopidogrel bzw. 10 mg des in klinischer Prüfung stehenden Thienopyridins Prasugrel zeigen eine deutlich stärkere Wirkung von Prasugrel. Unterschiede in der plättchenhemmenden Wirkung von 300 mg Clopidogrel zwischen den Probanden können mit Unterschieden in den aufwändig zu messenden Plasmakonzentrationen des wirksamen Metaboliten von Clopidogrel erklärt werden. In vitro Untersuchungen bei denen die Aggregation von gewaschenen humanen Thrombozyten nach Inkubation mit aufsteigenden Konzentrationen der aktiven Metabolite von Clopidogrel und Prasugrel gemessen wurde, ergeben identische Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen. Diese Befunde stellen somit klar, dass Unterschiede in der plättchenhemmenden Wirkung von Clopidogrel und die deutlich stärkere Wirkung von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel eindeutig auf Unterschieden der aus dem Wirkstoff gebildeten Menge an aktivem Metabolit beruhen. Worauf die Variabilität in der Bildung dieses Metaboliten beruht, ist bisher nur teilweise aufgeklärt. Nach eigenen Untersuchungen tragen genetische Polymorphismen im Cytochrom P450 2C19 Isoenzym wesentlich zur Variabilität der thrombozytenhemmenden Wirkung von Clopidogrel bei: Das CYP2C19*2 Allel kodiert für ein nicht funktionsfähiges Enzym, weshalb Patienten, bei denen wir dieses Allel nachweisen konnten, für eine abgeschwächte Wirkung von Clopidogrel prädisponiert sind.

Therapeutische Alternativen bei unzureichender Inhibition

Die ISAR-CHOICE Studie konnte zeigen, dass mit einer Steigerung der Bolusdosis auf 900 mg Clopidogrel (=12 Tabletten) keine weitere Zunahme der Thrombozyteninhibition zu erzielen ist. Dies konnte von der Münchner Arbeitsgruppe durch die Messung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten erklärt werden. Trotz Dosissteigerung nehmen die Plasmakonzentrationen nicht weiter zu - ein Befund, den wir gegenwärtig nicht erklären können.

Im Gegensatz dazu konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass eine unzureichende Thrombozyteninhibition unter Dauertherapie mit 75 mg Clopidogrel durch Steigerung der Dosis auf 150 mg täglich verbessert werden kann. In der EXCELSIOR-ACT-Studie wurde die Erhaltungsdosis von Clopidogrel nicht bei allen Patienten sondern nur bei Patienten mit initial unzureichender Wirkung erhöht. Auch mit diesem, unter Hinblick auf die Therapiekosten deutlich günstigeren Ansatz erreichen die Patienten dann im Mittel den von uns angestrebten Zielbereich der residuellen Plättchenaggregation von $\leq 14\%$ nach Stimulation mit ADP $5\mu\text{M}$, wengleich die Clopidogrelwirkung bei einem Teil der Patienten noch immer unzureichend ist.

Unzureichende Wirkung: Wechsel zu Ticlopidin als Alternative?

Bei nachgewiesener unzureichender Wirkung von Clopidogrel 75 mg/Tag empfehlen die amerikanischen Fachgesellschaften ACC und

AHA eine Dosiserhöhung auf 150 mg Clopidogrel täglich. Welche Optionen verbleiben, wenn die Clopidogrelwirkung trotz Dosissteigerung auf 150 mg täglich und Gabe von zusätzlichen Bolusdosen noch immer unzureichend ist? Eine weitere Steigerung der Dosis auf 3 oder gar 4 Tabletten Clopidogrel pro Tag wurde von uns und anderen Arbeitsgruppen in ausgewählten Einzelfällen mit Erfolg praktiziert.

Als weitere Alternative steht natürlich der Wechsel von Clopidogrel auf Ticlopidin (Erhaltungsdosis 2 x 250 mg) zur Verfügung. Wenngleich systematische Untersuchungen bisher nicht vorliegen, deutet doch eine kürzlich publizierte Arbeit an einem kleinen Patientenkollektiv darauf hin, dass bei etwa zwei Drittel der Patienten mit unzureichender Clopidogrelwirkung durch den Wechsel auf Ticlopidin eine ausreichende plättchenhemmende Wirkung erzielt werden konnte.

Dauer der antithrombozytären Behandlung nach Stent-Implantation

Wohl als Reaktion auf die heftige Diskussion um die Sicherheit von Drug-Eluting-Stents im Herbst des letzten Jahres haben sowohl die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA als auch die entsprechenden US-Fachgesellschaften empfohlen, nach Implantation von DES Clopidogrel für eine Dauer von 12 Monaten zusätzlich zur Dauerbehandlung mit Acetylsalicylsäure zu verordnen, obwohl hierzu keine randomisierten klinischen Studien vorliegen. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Ge-

sellschaft für Kardiologie empfiehlt Clopidogrel für mindestens 6 Monate für alle Patienten und für 1 Jahr oder länger individuell unter Abwägung des Risikos einer Stentthrombose und des Blutungsrisikos.

Ein Register mit 3021 Patienten erfasste 58 Stentthrombosen unter Drug-Eluting Stents. Die Analyse dieser Daten zeigte, dass das Absetzen von Clopidogrel innerhalb der ersten 6 Monate nach PCI ein hohes Risiko (Hazard ratio 14,74 (95 % Konfidenzintervall 4,0 - 46,7; $P < 0,001$) für das Auftreten einer Stentthrombose darstellt. Später als 6 Monate kann kein Zusammenhang zwischen dem Absetzen von Clopidogrel und dem Auftreten einer Stentthrombose mehr bestätigt werden. Immerhin 42 der 58 Stentthrombosen wurden innerhalb der ersten 180 Tage nach PCI erfasst. Die glücklicherweise niedrige Inzidenz im Langzeitverlauf stellt natürlich eine große Hürde für die Untersuchung dieser Fragestellung dar.

Zusammenfassung

Die Sicherheit von Stents kann durch eine Optimierung der dualen plättchenhemmenden Therapie verbessert werden. Das periprozedurale Risiko von Koronarinterventionen wird durch eine effektive Vorbehandlung mit einem Thienopyridin unabhängig vom Stenttyp reduziert. Auch unter Dauerbehandlung erhöht eine unzureichende Clopidogrelwirkung das Risiko von Tod und Myokardinfarkt im Langzeitverlauf, wobei die beobachtete Variabilität der Wirkung von Clopidogrel im Wesentlichen auf Unterschieden in

der im Körper verfügbaren Menge des thrombozytenhemmenden Metaboliten beruht. Für Patienten mit Drug-Eluting Stents ist eine adäquate Thrombozytenhemmung von besonderer Relevanz.

Da die gegenwärtig empfohlene Dosierung von Clopidogrel in der Dauerbehandlung (75 mg/Tag) für eine Vielzahl von Patienten suboptimal ist, stehen als therapeutische Alternativen bei unzureichender Wirkung entweder eine Dosiserhöhung von Clopidogrel oder ggf. die Behandlung mit Ticlopidin als Alternative zur Verfügung. Mangelnde Compli-

ance des Patienten ist der wesentliche Prädiktor für das Auftreten von Stentthrombosen. Die optimale Behandlungsdauer mit Clopidogrel ist gegenwärtig unbekannt, sodass wir weiterhin eine Behandlungsdauer von 4 Wochen nach Implantation von Bare-Metal-Stents bzw. 6 Monaten nach Drug-Eluting-Stents empfehlen. Anderslautende Therapieentscheidungen können im Einzelfall auf dem Boden einer individuellen Risikoabwägung getroffen werden.

D. Trenk

Literatur beim Verfasser

Behandlung von Karotisstenosen

Zusammenfassung des Vortrags von Prof. Dr. med. Horst Sievert,
CardioVasculäres Centrum Frankfurt

Karotis-Stenting: Periprozedurales Procedere und Technik

Zu Beginn seines Vortrags ging Professor Sievert auf das Karotisstenting ein, insbesondere auf die zur Verfügung stehende Technik, auf die Studienlage sowie die Indikationsstellung zum Karotis-Stenting. Sievert empfahl vor einer geplanten Karotisintervention die folgenden Voruntersuchungen: Eine umfassende neurologische Untersuchung des Patienten, eine Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße sowie eine Schädel-Computertomographie oder Kernspinnuntersuchung. Eine Angiographie ist demnach vor der Untersuchung nicht erforderlich, sie erfolgt sowieso während des Eingriffs.

Als Nachuntersuchungen wurden nach 6 Monaten eine neurologische Untersuchung empfohlen und eine erneute Duplexsonographie, die dann nochmals nach 12 Monaten sowie in der Folge jährlich durchgeführt werden sollte. Eine erneute Angiographie ist nur erforderlich bei Verdacht auf ein Rezidiv der Stenose bzw. bei entsprechenden klinischen Beschwerden.

Vor einer geplanten Stentintervention ist eine zweifache Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel erforderlich, welche dann nach der Intervention noch 4 Wochen durchgeführt werden sollte. Danach ist eine alleinige Gabe von - in der Regel - Aspirin ausreichend.

Während der Intervention empfiehlt sich die Gabe von unfraktioniertem Heparin in einer Dosis zwischen 5.000 und 10.000 Internationalen Einheiten (IU) bzw. Atropin 2 - 3 Minuten vor der Balloninflation.

Es wurde darauf hingewiesen, dass alle Karotis-Stents, die im Augenblick verfügbar sind, selbstexpandierend sind sowie aus Nitinol oder Kobalt-Chrom bestehen. Es sind geschlossene Stentgitter-Modelle (sogenannte Closed Cell Stents) und teilweise offene vernetzte Gitterstrukturen (sogenannte Open Cell Stents) verfügbar. Die Open Cell Stents sind flexibler, bei den Closed Cell Stents treten seltener Probleme beim Rückzug des Freisetzungssystems, des Ballons oder des Filters auf. Laut Sievert ist eine Nachdilatation nach erfolgter Stentimplantation nicht erforderlich im Bereich der Carotis communis, ebenfalls nicht, um den Stent der Gefäßwand vollständig anzupassen. Ziel der Stentimplantation ist nicht eine nullprozentige Reststenose. Für die Verwendung von Drug Eluting Stents im Bereich der Karotiden gibt es keine Evidenz. Ausführlich ging Professor Sievert auf die Diskussion über die Durchführung einer Embolieprotektion der Stentimplantation ein und stellte verschiedene verfügbare Filtersysteme vor. Er vertrat die Ansicht, dass das Konzept, dass Protektionssysteme vor Embolien schützen, stimmig ist und schätzte das Risiko-Nutzen-Verhältnis als abhängig vom Anteil der zurückgehaltenen Partikel sowie als in Abhängigkeit von den Komplikationen durch die

Embolieprotektion ein. Diese wiederum hängen von dem jeweiligen verwendeten Protektionssystem ab sowie maßgeblich von der Erfahrung des Interventionalisten, von der Gefäßanatomie und der Morphologie der Läsion. In einer Metaanalyse über 37 Studien konnte ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Endpunkte jede Form von Schlaganfall oder Tod bei Verwendung eines Filtersystems nachgewiesen werden. Somit spricht nach augenblicklichem Stand des Wissens vieles dafür, die Filtersysteme auch anzuwenden.

Studienlage

Es wurde ausführlich die Studienlage hinsichtlich der Therapie von Karotisstenosen erörtert. Sievert betonte, dass das Karotis-Stenting heutzutage kein experimentelles Verfahren mehr darstellt, sondern weltweit zu einer Routinemethode in der Behandlung von Karotisstenosen sich entwickelt hat. Es sind inzwischen randomisierte, prospektive Studien publiziert worden und es konnte nachgewiesen werden, dass die Stentimplantation kein schwieriges Verfahren insgesamt darstellt (klinische Erfolgsrate über 99 %) und weniger risikoreich ist als die alleinige Verordnung von Aspirin. Nach der momentanen Datenlage kann auch konstatiert werden, dass die Stentimplantation kein kurzfristig wirksames Verfahren darstellt, da die Rezidivrate unter 5 % liegt. Hinsichtlich der Indikationsstellung sind groß angelegte Studien in der Vergangenheit zur operativen Vorgehensweise bei symptomatischen Karotisstenosen publiziert

worden, bei denen das operative Vorgehen mit einer konservativen Strategie verglichen wurde. Die Reduktion von Schlaganfällen in einem Follow-up über 18 Monate lag bei der NASCET-Studie hochsignifikant besser bei chirurgischem Vorgehen gegenüber einer medikamentösen Therapie, bei der ECST-Studie konnte ebenfalls ein signifikanter Vorteil in der Verhinderung der Schlaganfälle nach Karotisoperation in einem 36-Monats-Follow-up bei über 700 Patienten festgestellt werden. Demnach ist bei symptomatischen Karotisstenosen ein medikamentöses Vorgehen mit deutlich höherem Schlaganfallrisiko im Follow-up verbunden.

Bei asymptomatischen Karotisstenosen liegen ebenfalls Studienergebnisse randomisierter Studien vor. Die ACST-Studie zeigte eine Risikoreduktion durch die Karotischirurgie von etwa 12 % auf 6 % hinsichtlich der Endpunkte Schlaganfall und perioperativer Tod (number needed to treat = 16. Offensichtlich profitieren Männer eher von einem operativen Vorgehen als Frauen. In der Altersgruppe unter 75 Jahren konnte ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied zur Verhinderung von Schlaganfall im Follow-up durch ein operatives Vorgehen festgestellt werden. Lediglich in der Altersgruppe über 75 Jahre ist ein operatives Vorgehen gegenüber einer medikamentösen Therapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich in der Verhinderung von Schlaganfällen bei asymptomatischer Karotisstenose. Professor Sievert schloss daraus, dass bei der Karotisstenose prinzipiell schlussgefolgert werden

kann: „Operieren ist gut! – Zumindest besser als nur Aspirin.“ Er wies aber darauf hin, dass nach den letzten Erkenntnissen ebenso postuliert werden kann: „Die Stentimplantation ist genauso gut. Mindestens!“

Es wurden inzwischen publizierte randomisierte Studien vorgestellt, in denen das Karotisstenting mit der Operation verglichen wurde. In der CAVATAS-Studie wurden 504 symptomatische Patienten randomisiert nach Operation oder peripherer PTA (Stents nur bei 25 %. Im Hinblick auf die Endpunkte Großer Insult bzw. Tod bzw. Insult-Tod konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden festgestellt werden. Hinsichtlich Hirnnervenlähmung, Hämatom und Myokardinfarkt fielen die Ergebnisse signifikant zuungunsten der Operation aus. In die SAPHIRE-Studie wurden insgesamt 334 Patienten randomisiert mit entweder Stentimplantation oder Karotisoperation. Diese Randomisation erfolgte im Konsens zwischen Gefäßchirurgen und Interventionalisten. Bei den Einjahresergebnissen lag der primäre Endpunkt (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt) bei operierten Patienten bei 20,1 %, bei gestenteten Patienten bei 12 % (p = 0.05). Todesfälle traten in der Stentgruppe bei 7 %, in der Gruppe der operierten Patienten bei 12,9 % (p = 0.08), Schlaganfälle in der Stentgruppe bei 5,8 %, in der Gruppe der operierten Patienten bei 7,7 % (p = 0.052). Myokardinfarkte lagen in der Gruppe Stentimplantation bei 2,5 % vor, in der Gruppe der operierten Patienten bei 8,1 % (0.03). Die

Einjahresergebnisse hinsichtlich einer erneuten Therapie der Zielläsion (Re-PTA bzw. Re-TEA) lagen in der Stentgruppe bei 0,7 %, in der Gruppe TEA bei 4,6 % ($p < 0.04$).

EVA-3S und SPACE-Studie

Ausführlich wurden 2 aktuelle Studien vorgestellt und kommentiert, die in der letzten Zeit Anlass zu Diskussionen gaben: die EVA-3S und die SPACE-Studie. Laut Sievert könnte man denken, diese Studien wären geplant gewesen, um das Karotisstenting abzuschaffen.

In der EVA-3S Studie wurde Thrombendatherektomie versus Stentimplantation bei symptomatischen, hochgradigen Karotisstenosen verglichen. Primärer Endpunkt dieser Studie stellte Tod sowie Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach Intervention, bzw. Operation dar. Die Ergebnisse zeigten im Hinblick auf den Endpunkt Tod keinen signifikanten Unterschied zu den beiden Gruppen ($p = 0.68$), hinsichtlich des Endpunktes Schlaganfall jedoch eine hochsignifikante bessere Outcome bei operierten Patienten (2,7 % von 259 operierten Patienten versus 8,8 % von 261 gestenteten Patienten; $p = 0.004$). Auch hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Schlaganfall-Tod schnitten die Patienten, die operiert wurden in dieser Studie signifikant besser ab (3,9 % versus 9,6 %; $p = 0.01$). Sievert wies darauf hin, dass die Patienten, die in die Stentgruppe randomisiert worden sind, unterschiedlich behandelt wurden. So war zu Beginn der Studie eine Embolieprotektion nur optional durchzuführen. 25 Patien-

ten ohne Embolieprotektion erlitten einen Schlaganfall. Operationen wurden ausschließlich durch erfahrene Chirurgen, welche mehr als 25 Operationen im Jahr vor der Studie durchgeführt hatten, akzeptiert, in der Gruppe der Interventionalisten waren nur insgesamt 12 Karotis-PTAs mit beliebigem Ergebnis erforderlich, um an der Studie teilnehmen zu können. So befanden sich einige Interventionalisten in der Trainingsphase als sie mit der Studie begannen. Sievert wies darauf hin, dass auf diese Weise unerfahrene Zentren an dieser Studie teilgenommen haben. Desweiteren kritisierte Sievert, dass eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel nicht zwingend vorgeschrieben war bei Patienten mit Stentintervention. So wurde diese doppelte Thrombozytenaggregationshemmung bei 15 % dieser Patienten nicht verordnet. 2,4 % der Patienten erhielten im Rahmen der Intervention kein Heparin. Andererseits wurden Patienten mit hohem Operationsrisiko ausgeschlossen, Patienten mit hohem Stentrisiko wurden aus der Studie nicht ausgeschlossen. Sievert folgerte aus dieser Studie, dass daraus für die Zukunft schlusszufolgern ist, dass in der Lernphase einer neuen Methode keine randomisierten Studien durchgeführt werden sollten. Er wies darauf hin, dass das Karotisstenting ein gutes Training und eine Erfahrung des Interventionalisten voraussetzt. Dadurch unterscheiden sich interventionelle und natürlich auch chirurgische Techniken grundlegend von den meisten medikamentösen Therapien.

Ausführlich wurde auch auf die SPACE-Studie eingegangen - eine multizentrische randomisierte Studie, bei der ebenfalls Stenting versus Operation bei symptomatischen Karotisstenosen verglichen wurde. Diese Studie, bei der in der Stentgruppe eine Embolieprotektion nur optional war, wurde nach 1.200 Patienten vorzeitig beendet („zu wenig Power, zu wenig Patienten, zu wenig Geld“). Hinsichtlich des primären Endpunktes kontralateraler Schlaganfall und Tod nach 30 Tagen Follow-up konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren festgestellt werden. Dies betraf auch die sekundären Endpunkte jede Art von Schlaganfall, Tod sowie technisches Versagen. Sievert wies darauf hin, dass man jetzt denken könnte, wenn es keinen signifikanten Unterschied zwischen 2 Therapien gibt, dass beide Therapien gleichwertig seien. Er unterstrich, dass dies auch seine Richtigkeit habe, aber nur, wenn die Studie genügend statistische Power hat - und dies wäre bei dieser Studie nicht der Fall gewesen. Deswegen hätten laut Sievert die Autoren sagen sollen: „SPACE hatte nicht genügend statistische Power, um irgendwelche Schlussfolgerungen ziehen zu können.“

Als problematisch wurde dargestellt, dass viele Studienzentren sich damit schwer taten, die ohnehin niedrig gewählten Entscheidungskriterien zu erfüllen (z. B. nur Erfahrungswerte von 25 Karotisstents). Des Weiteren waren Protektionssysteme bei den Interventionen nur begrenzt verfügbar und die Erfahrung einiger Interventionalisten

mit verfügbaren Embolieprotektionssystemen ebenfalls nur begrenzt. 71 % der Eingriffe wurden ohne Embolieprotektion durchgeführt. Nicht als Endpunkte (primär/sekundär) wurden berücksichtigt die Parameter Myokardinfarkt, kontralateraler Schlaganfall, Hirnnervenlähmung sowie andere schwere Komplikationen.

Zusammenfassung der Studienlage

Sievert fasste die Studienlage so zusammen, dass in allen relevanten Studien die Unterschiede zwischen einer Karotisoperation und Stentimplantation relativ gering waren, manchmal die Operation etwas besser, manchmal das Stenting etwas besser war, manchmal die Unterschiede statistisch signifikant, aber nie klinisch relevant waren. Er betonte, dass es wichtig ist, ein individuelles Risikoprofil des Patienten zu berücksichtigen. So werden folgende Parameter als *erhöhtes Operationsrisiko* angesehen:

- hohes Alter
- weibliches Geschlecht
- Begleiterkrankungen
- Stenosegrad
- Morphologie der Stenose
- kontralateraler Verschluss

Als *erhöhtes Stentrisiko* ist demnach nach der Studienlage zu subsumieren:

- hohes Alter
- weibliches Geschlecht
- Stenosegrad
- Morphologie der Stenose
- Clopidogrel-Unverträglichkeit

Danach ist die Entscheidung im Einzelfall abhängig von individuellen Risikofaktoren, der persönlichen Er-

fahrung des Operateurs bzw. Interventionalisten und last but not least der Einstellung des Patienten. Sievert: „Ein guter Stent ist genauso gut wie eine gute Operation.“

Schlussfolgerung

Als „Take home messages“ wurden folgende Thesen postuliert:

- Bei höhergradigen (symptomatischen und asymptomatischen) Karotisstenosen ist die Operation besser

als die alleinige medikamentöse Therapie.

- Die Stentimplantation bringt vergleichbar gute Ergebnisse wie die Operation. Deshalb ist auch die Stentimplantation bei höhergradigen Stenosen indiziert. Provokativ fügte Sievert hinzu: „Niemand möchte operiert werden!“

T. Schwarz

Literatur beim Verfasser

Hybridtechniken bei der endovaskulären Aortenreparatur

Zusammenfassung des Vortrags von OA Wolfgang Peck

Die endovaskuläre Aortenreparatur (EVAR) beschäftigt sich mit der dauerhaften Exklusion aneurysmatischer (oder destruiierter) Aortenabschnitte durch Einbringen von prothesenummantelten Drahtgitterhülsen (Stentgrafts) transfemorale.

Die erste derartige Operation bei einem infrarenalen Bauchaortenaneurysma wurde im Oktober 1991 von Juan Parodi, einem Gefäßchirurgen, und Mario Palmaz, einem interventionell tätigen Radiologen, in Buenos-Aires interdisziplinär durchgeführt.

Die Gefäßchirurgen weltweit brachten dieser neuen Methode Ablehnung und Skepsis entgegen, weil es unglaublich erschien, dass es jemals möglich sein würde, ein Aortenaneurysma ähnlich zuverlässig und dauerhaft zu exkludieren, wie es bereits der konventionelle Aortenersatz

durch die eingenähte Kunststoffrohrprothese bewiesen hatte.

Nun haben gecoverte Aortenstents weltweit ihren Siegeszug angetreten - von suprakoronar bis biliakal - kaum ein Aortenabschnitt, der nicht schon durch einen Stentgraft eine „innere Schienung“ erfahren hätte. Allerdings wird die Schwachstelle „Undichtigkeit des Stentgrafts“ (Endoleak), die nach wie vor bei 10 - 20 % der Interventionen beobachtet werden kann, dabei zugunsten der vereinfachten Prozedur beobachtend in Kauf genommen. Nicht selten werden Re-Interventionen mit erneutem Stenting erforderlich, eine Konversion zur konventionellen gefäßchirurgischen Versorgung ist mit einer hohen Hospitalletalität vergesellschaftet.

Der Aortenabschnitt, der wie kein anderer besonders von der Möglichkeit einer endovaskulären Stent-

graftversorgung profitierte, ist die deszendierende Aorta. Die operative Versorgung eines Aneurysmas der thorakalen bzw. thorakoabdominellen Aorta ist bis heute mit einer hohen Sterblichkeit und neurologischen Komplikationsrate (Hospitalletalität und/oder Paraplegie in 10-20 % der Fälle) verbunden. Gegenüber einem invasiven ausgedehnten „Zwei-Körperhöhlen-Eingriff“ ist der kathetertechnisch erforderliche transfemorale Zugang zum Absetzen eines thorakalen Stentgrafts ein Nebenschauplatz. Der Prozentsatz neurologischer Komplikationen bleibt einstellig. Auch aus chirurgischer Sicht inoperable Patienten können erfolgreich behandelt werden.

Zur sicheren Verankerung und Abdichtung der Stentgrafts sind jedoch ausreichend lange und ebene proximale und distale „Landezonen“ notwendig. Ein mindestens 2 cm langes, knickfreies und zylindrisches Aortenrohr mit einem Querdurchmesser von weniger als 35 mm am Anfang und Ende des gecoverten Stents gilt als ideale Voraussetzung für seine sichere Platzierung. Oftmals reichen Aortenaneurysmen bis an funktionell bedeutsame Seitenäste heran oder diese sind sogar bereits in die Aneurysmen integriert. So gilt der Aortenbogen als besonders „sensible“ Zone, weil hier allein vier hirnversorgende Arterien (Karotiden und Vertebralarterien) vor einer artifiziellen Stentokklusion geschützt werden müssen (Abb. 1 und 2). Verschiedene Bypassverfahren wurden etabliert, um auch ein partielles (oder vollständiges) „Über-

stenten“ der supraaortalen Äste zu ermöglichen. Diese kombiniert endovaskuläre und gefäßchirurgische Therapie eines Aneurysmas wird als **Hybridverfahren** charakterisiert.

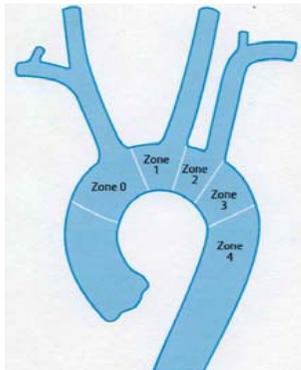
Das retrograde „Überstenten“ des Ursprungs der linken Arteria subclavia führt nicht nur zu einem funktionellen Verschluss der linken Arteria vertebralis, sondern auch der linken Arteria vertebralis. Beide Vertebralarterien münden bekanntlich in die Arteria basilaris des Hirnstammes, diese Arterie wiederum bildet mit den beiden hinteren „Communicantes“ eine Verbindung zu den Karotiden (Teil des Circulus arteriosus Willisii). Fehlt hier ein ausreichendes kontralaterales Versorgungssystem (Hypoplasie, Verschlüsse) für eine iatrogen verschlossene linke Vertebralis sind fatale Stammhirn- und/oder Kleinhirnininfarkte die Folge. Eine präinterventionelle Darstellung und Bewertung des Circulus Willisii (CT-Angio) ist hier zu einer *Conditio sine qua non* geworden.

Die extrathorakale Revaskularisation der linken A. subclavia als Wegbereiter zum partiellen Stenting des Aortenbogens ist zu einer der häufigsten Hybridtechniken geworden (links-carotido-subclavialer Bypass). Ziel ist nicht nur die funktionsgerechte Erhaltung der Durchblutung des linken Armes und des linken Vertebralisstromgebietes, sondern auch die Vermeidung eines Endoleaks durch eine retrograde subklaviale Auffüllung des Aneurysmas.

Wird auch das retrograde „Überstenten“ der linken A. Karotis communis notwendig, muss präinterventi-

onell ein carotidaler Querbypass mit Anschluss der linken A. subclavia durchgeführt werden (carotido-carotido-links-subclavialer Querbypass). Soll der gesamte Aortenbogen überstentet werden, wird über eine Sternotomie ein „Trifurkationsgraft“ mit Basis auf der Aorta ascendens und distalen Anschlüssen auf den Truncus brachiocephalicus, der linken A. Karotis communis und linken A. subclavia erforderlich (aorto-trunko-carotido-subklavialer Bypass).

Nicht minder anspruchsvoll und eine große gefäßchirurgische Herausforderung sind Hybridtechniken zur präinterventionellen Bypassversorgung von Viszeralarterien (Abb. 2). Der hauptsächlich für die arterielle Leberperfusion verantwortliche Truncus coeliacus konnte dabei in der Vergangenheit oftmals asymptomatisch überstentet werden, weil quantitativ die Sauerstoffversorgung der Leber überwiegend über die Pfortader gewährleistet bleibt.



Problem:
Minimum 2 cm Landungszone
proximal + distal des Stentgrafts

Abb. 1: Aortic Debranching für eine erweiterte Indikationsstellung

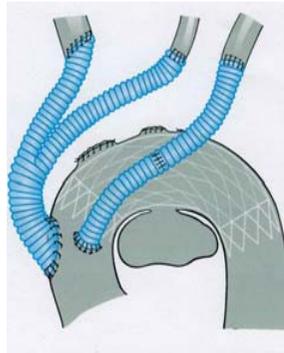


Abb. 2: Stenting des Aortenbogens

Zum anderen existieren in der Regel funktionstüchtige Kollateralkreisläufe zwischen Truncus coeliacus und A. mesenterica superior. Eine präinterventionelle CT-Angio ist zur Bewertung der arteriellen Versorgungssituation der Bauchorgane unverzichtbar.

Ist es notwendig, auch die Arteria mesenterica und die Nierenarterien zu überstenten, wird im Hybridverfahren ein iliaco-mesenterico-bi-renaler Bypass angelegt. Dies wird in der Regel einen transperitonealen Zugang über eine mediane Laparotomie erforderlich machen und hat einen mehrstündigen Eingriff zur Folge. Da hierdurch die Hauptargumente für ein Hybridverfahren (weniger invasiv, zeitsparend, komplikationsärmer) meist hinfällig werden, muss konzeptionell sorgfältig abgewogen werden, ob ein extraperitonealer Zugang mit gefäßchirurgischem Ersatz der Aorta abdominalis und Reinsertion der Viszeralarterien nicht die bessere Wahl darstellt.

Seit 1999 wurden am Herz-Zentrum Bad Krozingen durch die Abteilungen für Angiologie und Herz- und Gefäßchirurgie in interdisziplinärer Zusammenarbeit 104 aortale Stentgrafts abgesetzt. In 21 Fällen haben wir uns konzeptionell für ein Hybridverfahren entschieden:

- 9 carotido-links-subclaviale Bypässe (partieller Bogenstentgraft)
- 5 carotido-carotidale Bypässe, davon 2 carotido-carotido-links-subclavial (Hemiarch-Stentgraft)
- 2 ascendo-trunco-carotidale Bypässe (Bogenstentgraft)
- 2 iliaco-mesenterico-bi-renale Bypässe (Abdominalis-Stentgraft)
- 1 iliaco-links-renaler Bypass
- 1 aorto-mesenterialer (AMS) Bypass
- 1 femoro-femoraler Crossover-Bypass (nach unilateralem aorto-iliacalen Stentgraft und kontralateraler Stentokklusion der A. iliaca communis)

Alle Hybridverfahren konnten primär erfolgreich durchgeführt werden.

In einem Fall kam es während des Hospitalaufenthaltes zur Frühthrombosierung eines carotido-links-subclavialen Bypasses (erfolgreiche Revision).



Abb. 3: Viszerales Debranching

Einmal konnte im Rahmen des Halbjahres-follow-up CT-angiographisch der Verschluss eines iliaco-links-renalen Bypasses nachgewiesen werden (bei funktionstüchtigem renalen Bypass rechts ohne Konsequenz). Die Spätthrombosierung eines endständig bypassversorgten Truncus coeliacus blieb ebenfalls ohne klinische Relevanz. Es kam in keinem Fall zu hybridassoziierten neurologischen Ausfällen.

Die endovaskuläre Therapie von Aneurysmen der thorakalen Aorta ist zu einem unverzichtbaren Bestandteil im Repertoire eines modernen interdisziplinären Gefäßzentrums geworden. Das Einsetzen von Hybridtechniken öffnet das therapeutische Fenster auch für hoch betagte multimorbide Patienten, für die zuvor wegen zu hoher Operationsrisiken keine Indikation mehr gestellt wurde.

Dem Trend, auch Patienten mit umschriebenen infrarenalen Aortenaneurysmen eine vorrangig endovaskuläre Versorgung anzubieten, konnten und wollten wir uns bis dato nicht anschließen, weil unsere Operationsstatistik der letzten Jahre eine konstant niedrige Hospitalletalität von nur 1,3 - 1,6 % für den konventionellen Ersatz der infrarenalen Aorta ausweist. So bleibt die Stentgraft-Versorgung des Bauchaortenaneurysmas - schon wegen der für diese anatomische Region unverändert hohen Endoleak-Rate - zunächst unseren Hochrisikopatienten vorbehalten.

W. Peck

Literatur beim Verfasser

Die FINESSE-Studie

(Facilitates Intervention With Enhanced Reperfusion Speed To Stop Events)

Mit großer Spannung wurden auf dem diesmaligen Europäischen Kardiologenkongress in Wien die Ergebnisse der FINESSE-Studie erwartet. Die FINESSE-Studie wurde aufgelegt, um zu klären, ob beim ST-Hebungsinfarkt eine zusätzliche frühe pharmakologische Intervention vor einer Infarktgefäßöffnung mittels Katheter noch mehr Myokard retten kann und zu besseren Langzeitergebnissen führt. Diese Überlegung macht primär zunächst einmal Sinn, wenn man berücksichtigt, dass in der Regel vor der primären Katheterintervention beim akuten Infarkt transportbedingte Verzögerungen üblich sind. In großen Registern (zum Beispiel NRMI 5 Register) betrug die „Door-to-balloon-Time“ immerhin 139 Minuten. Die „Door-to-balloon-Time“ und die totale Ischämiezeit konnte in vielen Studien als prognostisch relevant nachgewiesen werden. Die Überlegung ist insbesondere für solche Patienten von Interesse, die sich im Rahmen eines akuten Infarktes bereits früh mit sehr großem Ischämieareal präsentieren.

Zielsetzung

Das primäre Ziel der Studie war es zu prüfen, ob eine der Katheterintervention vorangehende Behandlung mit Reteplase/Abciximab der alleinigen interventionellen Therapie mit Gabe von Abciximab im Katheterlabor überlegen sein könnte. Dazu wurde die FINESSE-Studie dreiar-

mig konzipiert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten entweder der primären Katheterintervention mit Abciximabgabe im Katheterlabor oder der frühen, vor der Katheterintervention erfolgten Abciximabgabe oder einer Therapiegruppe mit vorangehender Reteplase und Abciximab vor der primären Katheterintervention zugeordnet. Mit der dreiarmligen Studie ergaben sich so auch die sekundären Fragestellungen: Es wurde unter anderem untersucht, ob eine Vorbehandlung mit Reteplase/Abciximab der alleinigen Vorbehandlung mit Abciximab überlegen sein könnte sowie ob die Vorabgabe von Abciximab der im Katheterlabor Gabe von Abciximab überlegen ist.

Das Studiendesign

3000 Patienten mit akutem ST-Hebungs-Infarkt oder neuem Linkschenkelblock wurden innerhalb von 6 Stunden nach Schmerzbeginn 1:1:1 in drei Behandlungs-Gruppen randomisiert. Die ebenfalls doppelblinde Vorbehandlungsphase für die drei Gruppen bestand in der Gabe von Plazebo/Plazebo oder in der Gabe von Plazebo und Abciximab oder in der Gabe von Reteplase 2 x 5 µg und Abciximab. Nachfolgend erfolgte der Transfer zum Katheterlabor. Hier erfolgte die Gabe von Aspirin, unfraktioniertem Heparin in der Dosierung von 40 E/kg bis zu einer Dosis von maximal 3000 µ oder

Enoxaparin (Substudie) 0,5 mg/kg intravenös und 3,0 mg/kg subkutan. Im Katheterlabor erhielten die Patienten in den drei Gruppen entsprechend Abciximab oder Plazebo. Alle Patienten bekamen nachfolgend eine Abciximabinfusion über 12 Stunden. Die Nachbeobachtung erfolgte nach 90 Tagen und nach einem Jahr.

Der primäre Endpunkt

Der primäre kombinierte zum Zeitpunkt von 90 Tagen nach der Katheterintervention enthielt die Parameter Gesamtmortalität, Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, das Auftreten des kardiogenen Schocks oder die Notwendigkeit zur Reanimation wegen Kammerflimmerns innerhalb von 48 Stunden nach der Randomisierung.

Die sekundären Endpunkte

Sekundäre präspezifizierte Endpunkte bestanden einerseits aus den Teilkomponenten des primären Endpunktes. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität innerhalb von 90 Tagen und der prozentuale Anteil von Patienten mit ST-Segmentresolution (≥ 70 % vom Ausgangs-Wert) vor Behandlungsbeginn.

Die Sicherheitsendpunkte

Als Sicherheits-Endpunkte wurden einerseits die nicht kraniale Major- oder Minorblutungen (TIMI-Klassifikation) und intrakraniale Blutungen bis zur Entlassung beziehungsweise bis zum Tag 7 definiert. Weitere Sicherheitsparameter waren der kombinierte Endpunkt Schlaganfall / intrakardiale Blutung / transitorisch-

ischämischen Attacke (TIA) bis zur Entlassung oder zum Tag 7, sowie Transfusionen, Thrombozytopenien und alle anderen unerwünschten Ereignisse (AE = Adverse Events, SAE = Serious Adverse Events), die bis zur Entlassung oder bis zum Tag 7 aufgetreten waren.

Die Einschlusskriterien

Es konnten alle Patienten über 21 Jahre mit einer Infarktsymptombdauer von über 20 Minuten bis zu 6 Stunden nach Schmerzbeginn und mit ST-Hebungen im EKG oder neuem Linksschenkelblock eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren lokalisierte inferiore Infarkte bei Patienten jünger als 60 Jahre, ein kurzes Zeit-Intervall bis zur Angiographie-Möglichkeit und andererseits ein zu erwartendes langes Intervall von über 4 Stunden bis zur Angiographie. Weitere Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen für die Studienmedikation (Bivaluridin, Abciximab, Reteplase). Kontraindikationen für Abciximab waren aktive Blutungen, kürzlich zurückliegende größere Operationen sowie die Schlaganfall- oder TIA-Anamnese innerhalb der letzten zwei Jahre oder jegliches Schlaganfallereignis mit einem persistierenden neurologischen Defizit.

Die Begleitmedikation

Die Begleitmedikation erfolgte nach den aktuellen Guidelines und bestand in Aspirin, Thienopyridine, Magenschutzpräparate, Beta-Blocker, Statine und ACE-Hemmer. Der Typ des bei der PCI eingesetzten Stents konnte vom Untersucher frei gewählt werden.

Die statistische Power-Kalkulation

Unter der hypothetischen Annahme einer Risikoreduktion durch Reteplase/Abciximab-Vorbehandlung von 27 % und einer Signifikanzgrenze von $\alpha = 0,05$ wurden 1000 Patienten pro Randomisierungsgruppe benötigt, um die Wirksamkeit des Therapieregimes signifikant nachweisen zu können (Power 83 %).

Die Randomisierung

Die Randomisierung ging deutlich langsamer vonstatten als ursprünglich geplant. Die 3000 Patienten sollten bis April 2004 eingeschlossen sein. Tatsächlich wurde der Studieneinschluss nach 2452 Patienten am 30. Dezember 2006 beendet. Von 15 europäischen und 5 nicht europäischen Ländern waren Polen (769), England (324) und die Tschechische Republik (239) mit den höchsten Einschlusszahlen am erfolgreichsten. Von den 2452 randomisierten Patienten waren 806 Patienten in der Gruppe mit der Primär-PTCA und Abciximabgabe im Labor, 818 mit der vorausgehenden Abciximabtherapie und 828 mit der vorausgehenden Reteplase/Abciximabtherapie. Die Katheterbehandlung erfolgte bei 795 Patienten in der Gruppe 1, bei 805 Patienten in der Gruppe 2 und in der Gruppe 3 bei 814 Patienten. Das komplette Follow-up gab es in der Gruppe 1 bei 793 Patienten, in der Gruppe 2 bei 810 Patienten und in der Gruppe 3 bei 813 Patienten (s. Abb. 1).

Die Ausgangs-Daten

Die drei Behandlungsarme zeigten keine statistischen signifikanten Un-

terschiede in den Ausgangs-Daten. Das Alter lag bei 62 Jahren; 26 % der Patienten waren Frauen, eine Hypertonie lag in knapp 50 % der Fälle vor, der Myokardinfarkt war in knapp 50 % der Fälle anterior lokalisiert; 16 % der Patienten waren Diabetiker. Circa 10 % der Patienten hatten bereits einen Infarkt gehabt. Gut 65 % der Patienten wurden als Hochrisikopatienten eingestuft (anteriorer Myokardinfarkt, Alter über 70, Killip Klasse > 1 oder Herzfrequenz bei Aufnahme > 100/min).

Die Zeitintervalle

Bei den Patienten der Studie wurde das erste EKG zur Basis der Randomisierung im Mittel 126 Minuten nach Schmerzbeginn geschrieben. Der Zeitbedarf für die Randomisierung betrug 24 Minuten. Nach erfolgter Randomisierung erfolgte die Vorbehandlungs-Bolusgabe nach 15 Minuten. Die nachfolgende Zeit bis zum Ballon betrug 90 Minuten, die Door-to-balloon-Zeit insgesamt 132 Minuten.

Die TIMI-Flussraten im Infarktgefäß vor der PTCA

Die TIMI 3-Flussraten betragen mit Plazebo-Vorbehandlung 13 % (TIMI 2 + 3: 25 %), in der Abciximab-Vorbehandlungsgruppe 15 % (TIMI 2 + 3: 26 %) und in der Reteplase/Abciximab-Vorbehandlungsgruppe 36 % (TIMI 2 + 3: 61 %). Der Unterschied in den TIMI 2 + 3-Flussraten zwischen der Reteplase/Abciximab-Gruppe zu den beiden anderen Gruppen waren mit $P < 0,0001$ signifikant (Abb. 2).

Die Flussraten nach der Katheterintervention

Nach der Katheterintervention unterschieden sich die Flussraten nicht mehr. Die TIMI 3-Flussraten betragen in den drei Gruppen 91, 90 und 92 %, die Summe aus TIMI 2 und 3 lagen bei 98 und 99 %. Eine ST-Segmentresolution von über 70 % vor der Ballonaufdehnung lag in den drei Gruppen bei 23 beziehungsweise 24

oder 36 %, nach der ersten Aufdehnung mit dem Ballon 51, 57 und 64 % (Abb. 3). Der Anteil der Patienten mit ST-Segmentresolution von über 70 % nach der Intervention war in allen drei Gruppen gleich (72, 74 und 72 %).

Der primäre Endpunkt

Der kombinierte Endpunkt zum Tag 90 lag mit der Katheterlaborbehandlung ohne Vorbehandlung bei 10,7 % der Patienten vor, bei der Abciximab-Vorbehandlung in 10,5 % und bei Reteplase/Abciximab-Vorbehandlung in 9,8 %. Diese geringen Unterschiede waren nicht signifikant. Die Abb. 4 mit der kumulativen Darstellung zeigt die nahezu deckungsgleichen Kurven der drei Behandlungsgruppen.

Die sekundären Endpunkte

Die Gesamtmortalität betrug in den drei Gruppen 4,5 (alleinige Primär-PTCA) versus 5,2% (Reteplase/Abciximab-Vorbehandlung) versus 5,5 % (Abciximab-Vorbehandlung). Auch die Infarkt komplikationen traten in den drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich auf.

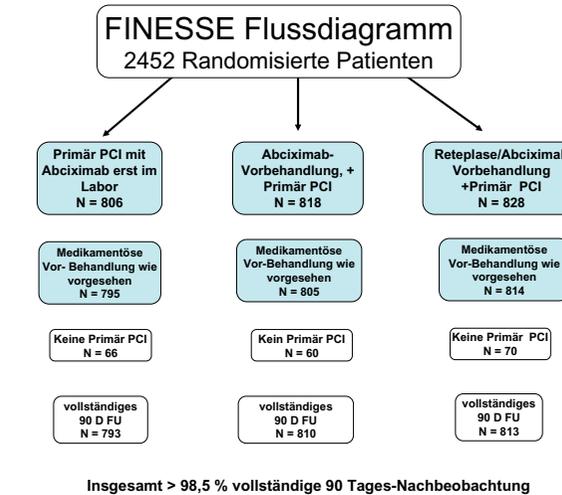


Abb. 1: FINESSE-Flussdiagramm

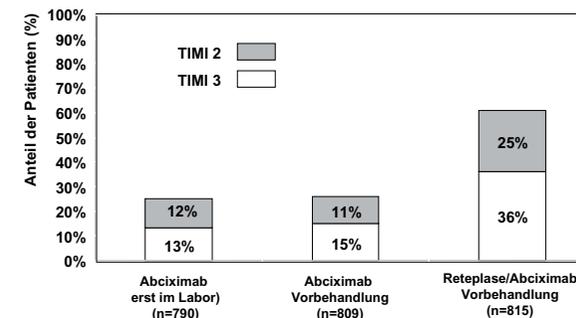


Abb. 2: TIMI-Flussraten von primär PCI

Die Einzelkomponenten des primären Endpunktes

Bei den Einzelkomponenten des primären Endpunktes Tod, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock und Kammerflimmern bis zum Zeitpunkt 90 Tage nach Randomisierung ergaben erwartungsgemäß ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Abb. 5).

Die präspezifizierten Untergruppenanalysen

Grundsätzlich gilt, dass bei nicht signifikantem Studienergebnis bezüglich des Hauptzielparameters Untergruppenanalysen unterlassen werden sollten. Untergruppen-Analysenergebnisse könnten allenfalls für die Generation neuer Hypothesen verwendet werden. In der FINESSE Studie zeigte lediglich eine von den vielen Untergruppe ein etwas abweichendes Ergebnis mit fast signifikantem Unterschied: Patienten mit einem vorausgegangenem Myokardinfarkt zeigten tendenziell ein günstigeres Abschneiden mit alleiniger Behandlung im Katheterlabor ohne vorangegangene Maßnahmen.

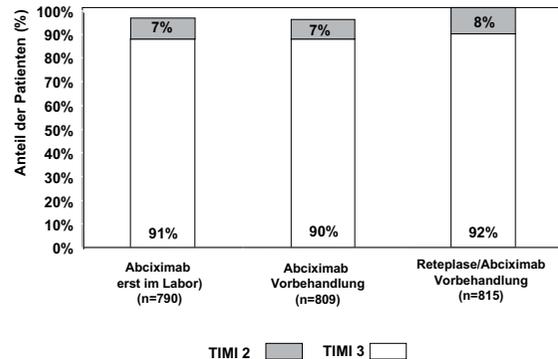


Abb. 3: TIMI Flussraten nach 1. Ballon

Major- oder Minorblutungen (TIMI-Klassifikation)

Die Abbildung 6 zeigt erwartungsgemäß, dass die niedrigsten Blutungskomplikationen mit der alleinigen Katheterlaborbehandlung und mit Abciximabgabe im Katheterlabor auftraten. Sowohl die Vorbehandlung mit Abciximab als auch die Vorbehandlung mit Abciximab und Reteplase führte zu einer Erhöhung der Blutungskomplikationen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der FINESSE-Studie

Der vermutete Nutzen einer Vorbehandlung mit Abciximab oder einer Kombination aus Reteplase und Abciximab vor der Primär-PTCA gegenüber der alleinigen Primär-PTCA mit Abciximab-Gabe im Katheterlabor konnte durch die FINESSE-Studie nicht bewiesen werden – dies obwohl Reteplase- und Abciximab-Vorbehandlung in einem größeren Prozentsatz zu einem TIMI-3-Fluss vor PTCA und in einem höheren Prozentsatz häufiger zur frühen ST-Segmentresolution führte. Der nach

der Katheterbehandlung erreichte TIMI-3-Fluss und die ST-Segmentresolution waren in allen drei Behandlungsgruppen gleich. Eine Vorbehandlung mit Reteplase und Abciximab führte allerdings zu vermehrten Blutungskomplikationen, sowohl bei den Major- als auch bei den Minorblutungen, sowie zu einer Steigerung der intrakraniellen Blutungen, auch wenn die

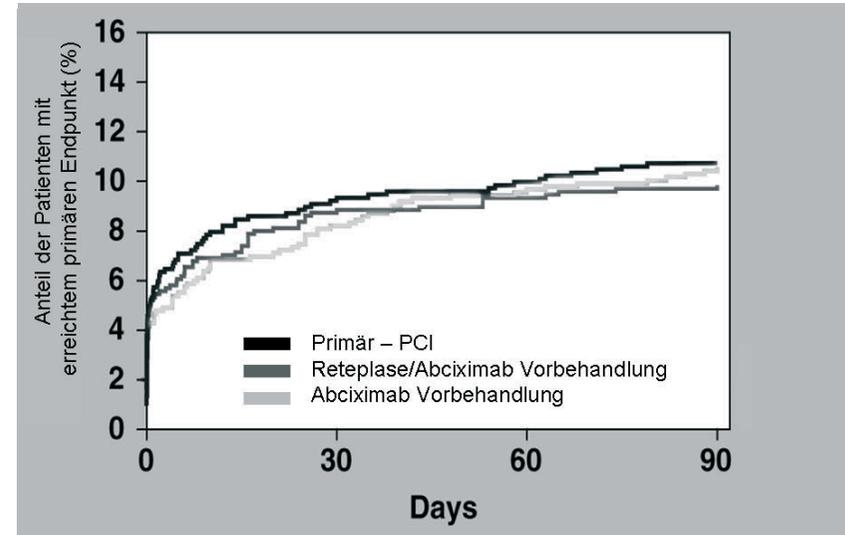


Abb. 4: Primärer Endpunkt

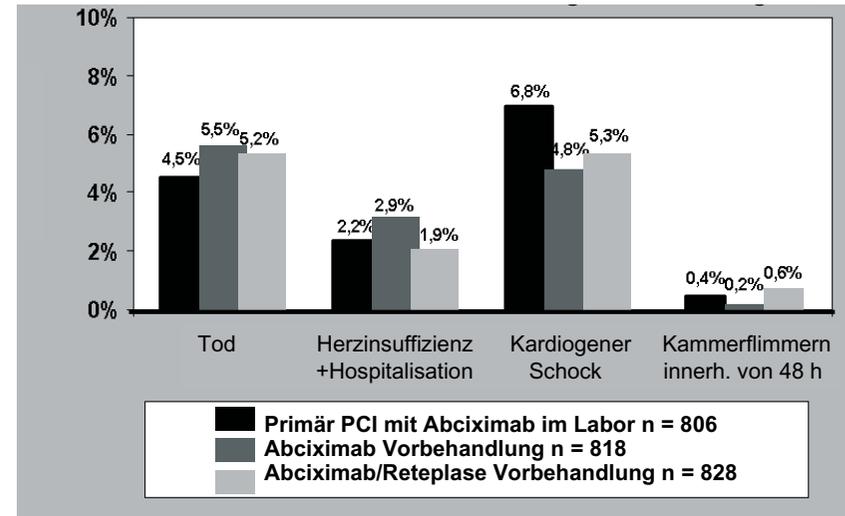


Abb. 5: Anteil der Patienten mit einem Ereignis bis zum Tag 90

Schlaganfallquote nicht signifikant erhöht war. Auch in allen präspezifizierten Subgruppen war kein signifikanter Unterschied zu Gunsten einer

Vorbehandlungsstrategie erkennbar. Im Hinblick auf die vorzeitige Beendigung der Randomisierung bei 82 % der geplanten Patienten sehen es

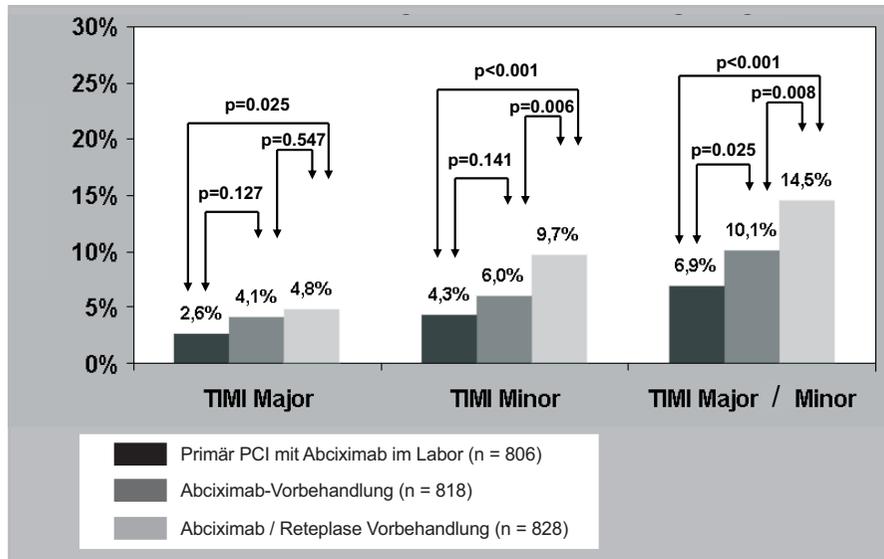


Abb. 6: TIMI-Blutungen bis zur Entlassung / Tag 7

die Autoren als unwahrscheinlich an, dass die Studie anders ausgefallen wäre, wenn man die volle Patientenzahl von 3000 erreicht hätte.

Insgesamt erwies sich die Primär-PTCA mit Abciximabgabe im Katheterlabor bezüglich des Benefit/Risiko-Quotienten gegenüber den Vorbehandlungsstrategien bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt als überlegen, wenn diese innerhalb von 4 Stunden nach dem ersten medizinischen Kontakt einer Katheterintervention zugeführt werden konnten. Entsprechend wurde in der Diskussion der Studie auch das bisher empfohlene Zeitintervall von 90 Minuten kritisch betrachtet. Die FINESSE-Studienergebnisse legen nahe, dass man dieses Zeitfenster zugunsten der primären Katheterintervention noch

ausweiten kann, weil auch die Patienten, die später als 90 Minuten kamen, von einer Vorbehandlung mit der Lysetherapie nicht profitierten. Mit dem Ergebnis der FINESSE-Studie darf man in unseren Breiten nun davon ausgehen, dass es keine vernünftige Argumente mehr für eine Lysetherapie bei ST-Hebungsinfarkt gibt, da innerhalb von Deutschland der ausreichend schnelle Transport in ein Katheterzentrum in der Regel immer gewährleistet ist. Auch die in manchen Regionen praktizierte Lyse im Notarztwagen sollte damit definitiv ausgedient haben. Lytische Vorbehandlungsregime bringen keinen Vorteil, erhöhen aber die Rate von Blutungskomplikationen.

H.-P. Bestehorn

Der besondere Fall

Es handelt sich um eine 65-jährige Patientin, die vor 13 Jahren an der Aortenklappe operiert wurde. Sie klagt seit 2 Wochen über eine Belastungsdyspnoe, einen retrosternalen Druck bei 500 m-Gehstrecke und ab und an nächtliche thorakale Schmerzen. Insgesamt war eine deutliche Leistungsminderung festgestellt worden. Wegen Neigung zu Hypotonie und Bradykardie wurde der Beta-Blocker abgesetzt. Aufgrund der belastungsabhängig typischen pektanginösen Beschwerden wurde uns die Patientin trotz auswärtig negativem Belastungs-EKG zur Koronarangiographie eingewiesen.

Bei Aufnahme sahen wir eine 65-jährige Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Im Ruhe-EKG Sinusrhythmus mit 68/min,

Normtyp; AV-Block I. Grades, kompletter Rechtsschenkelblock. Labor und Röntgen-Thorax waren unauffällig. Echokardiographisch bestand bei normaler linksventrikulärer Funktion eine unauffällige Aortenklappenfunktion, eine diastolische Funktionsstörung war nicht nachweisbar.

Bei der Koronarangiographie zeigte sich lediglich eine geringe Koronarsklerose ohne bedeutsame Einengungen. Dies erklärte also nicht die eindrücklich typischen pektanginösen Beschwerden der Patientin.

Wie sollte es diagnostisch weitergehen?

Anamnestisch war im Vorfeld ein intermittierender Rechtsschenkelblock bekannt. Bei uns im Aufnahme-EKG sahen wir einen kompletten Schen-

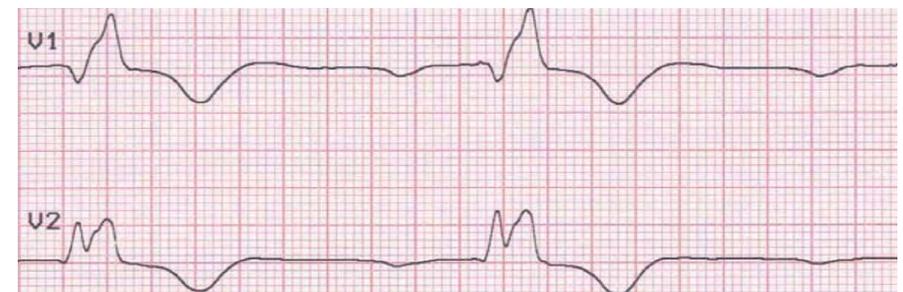


Abb. 1

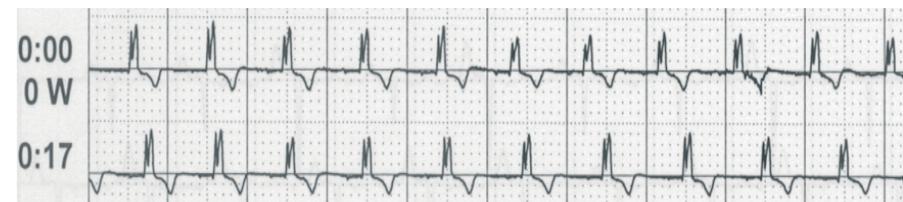


Abb. 2a

kelblock sowie ein AV-Block I. Grades (Abb. 1)

Da sich die Beschwerden der Patientin unter Belastung äußerten, führten wir ein erneutes Belastungs-EKG ohne vorherige Medikationseinnahme durch (Abb. 2 a-e).

Belastungs-EKG:

In Ruhe 1:1 AV-Überleitung, Vorhof- und Kammerfrequenz 61/min. Kompletter Rechtsschenkelblock.

Unter Belastung bis 50 Watt gleichzeitiger Vorhof- und Kammerfrequenzanstieg bis ca. 90/min. Ab einer Herzfrequenz von 90 /min (Pfeile) vereinzelt Auftreten eines AV-Blocks II. Grades Typ Mobitz 2 (merke: die PQ-Zeit ist die gleiche).

Auf höherer Belastungsstufe bis 75 Watt steigt die Vorhoffrequenz > 90/

min. Zunächst Ausfall einzelner Kammerkomplexe, dabei AV-Block II. Grades Typ Mobitz 2 mit 2:1-Überleitung und Abfall der Kammerfrequenz (60/min).

Bei weiterer Belastung durchgehend AV-Blockierung. Mit dem Abfall der Kammerfrequenz wird das Reizleitungssystem auf Kammerebene weniger belastet und der Rechtsschenkelblock verschwindet. Unter Belastung treten die schon früher geäußerten Angina-pectoris-ähnlichen Beschwerden auf.

Nach Belastungsende zunächst Persistenz der AV-Blockierung. Mit progressiver Abnahme der Vorhoffrequenz nach Belastungsabbruch wird das Reizleitungssystem im AV-Knoten weniger belastet und es werden wieder mehr Vorhoffimpulse übergeleitet bis zu einer 1:1-Überleitung.

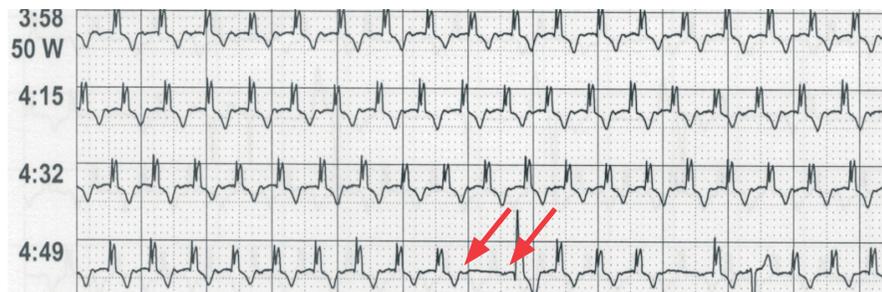


Abb. 2b



Abb. 2c

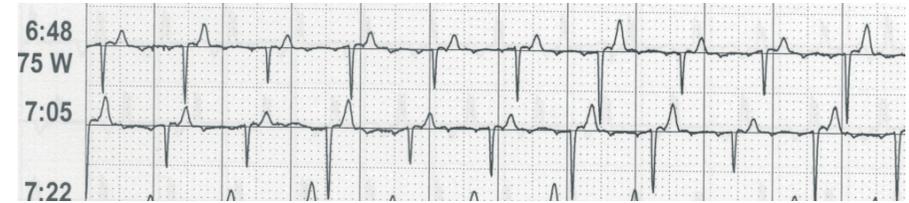


Abb. 2d



Abb. 2e

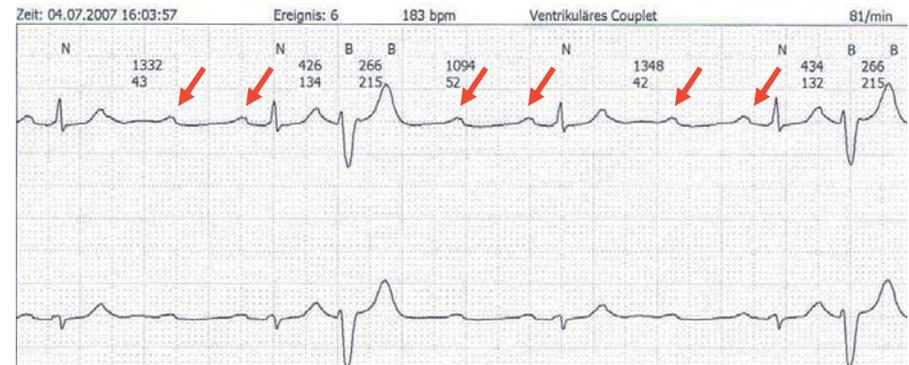


Abb. 3

Im Speicher-EKG (Abb. 3) bestätigt sich der Befund von gehäuftem Auftreten von höhergradigen Blockierungen, welche deutlich mit der Klinik korrelierten.

Diese Beschwerden sowie die gewonnenen Befunde sprechen für eine belastungsinduzierte AV-Blockade II. Grades Typ Mobitz 2.

Belastungsinduzierter AV-Block

In unserem Fall handelt sich um einen AV-Block, der durch steigende

Vorhoffrequenz, - z. B. bei körperlicher Belastung (auch möglich nach psychischer Belastung) - induziert wird. Die Ursachen können sowohl reversibel als auch irreversibel sein. Zu den reversiblen Ursachen gehören z. B. akute Ischämie, Elektrolytentgleisung (Hyperkaliämie), Medikamentenüberdosierung (Beta-Blocker-Gabe), Infektionen wie z. B. die Lyme-Borreliose sowie Autoimmunerkrankungen (u.a. Sarkoidose, Amyloidose). In unserem Fall ist von

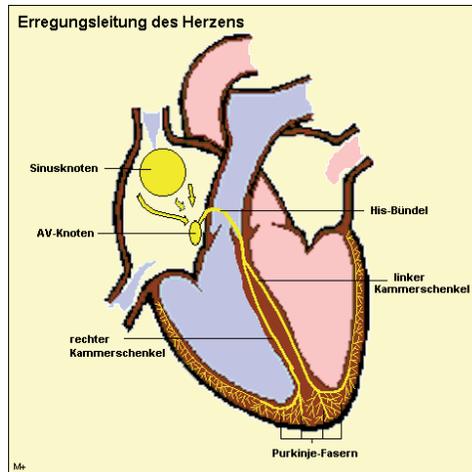


Abb. 4

einer irreversiblen Degeneration des AV- und His-Purkinje-Leitungssystems auszugehen.

Diese Blockierung kann sowohl im AV-Knoten, im His-Purkinje-System als auch auf beiden Ebenen auftreten. Die Symptome sind vielfältig: belastungsabhängige pektanginöse Beschwerden, Dyspnoe, Schwindel und/oder Synkope.

Lokalisation (Abb. 4):

- Der Typ Mobitz 2: zu 1/3 im His-Bündel lokalisiert. Dabei ist die HV-Zeit verlängert, der QRS-Komplex schmal und normal. Zu 2/3 besteht eine infra-hissäre Lokalisation, diese führt zu einem Schenkelblockbild. Beide Formen können mit plötzlichen Blockierungen einer oder mehrerer P-Wellen auftreten und zeigen im Gegensatz zum Wenckebach-Block keine vorherige Verlängerung des PQ-Intervalls.

- Der Höhergradige AV-Block kann auf allen Ebenen des AV-Leitungssystems auftreten (AV-Knoten, His-Bündel und infra-hissär).

- AV-Knoten: verlängerte PQ-Zeit, schmaler QRS-Komplex
- His-Bündel: PQ-Zeit normal, schmaler QRS-Komplex
- Infra-hissär: normale PQ-Zeit, Schenkelblockbild

Einfluss der Lokalisation:

- Blockade im AV-Knoten -> Atropintest positiv: Reaktion auf Atropin, hier Beta-Blocker kontraindiziert
- Infra-His-Blockade: keine Reaktion auf Atropin, Beta-Blocker möglich

Diagnose:

- Klinik
- Langzeit- und Belastungs-EKG
- Gegebenenfalls elektrophysiologische Untersuchung (Messung der HV-Zeit)
- Medikamententest (Atropin-/Beta-Blocker)

Bei unserer Patientin stellten wir die Indikation zur Schrittmacherimplantation. Nach Implantation eines 2-Kammer-Schrittmachersystems konnte sie sich beschwerdefrei belasten.

Take-Home-Message: Typische pektanginöse Beschwerden und Dyspnoe können auch einmal eine rhythmogene Ursache haben. Mit dem Nachweis freier Koronarien ist also eine Diagnostik bei typischer Angina pectoris nicht immer vollständig.

M. Dieuguie-Djontu