

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

bei der Behandlung des akuten Herzinfarkts durch primäre Katheterintervention (PCI) spielt die adjuvante antithrombotische Therapie eine zentrale Rolle; sie stützt sich auf zwei Säulen: die periinterventionelle Antikoagulation und die antithrombozytäre Therapie. Für die antithrombozytäre Therapie haben wir in jüngster Zeit gelernt, dass - wie bei elektiver PCI - die möglichst frühzeitige, also im Idealfall der PCI vorausgehende, Therapie mit Thienopyridin eine wichtige Rolle spielt. Darüber hinaus ist zumindest bei Hochrisikopatienten eine Behandlung mit einem Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten (Abciximab) sinnvoll. Bezüglich der periinterventionellen Antikoagulation wurde seit langem versucht, das hier in der Regel benutzte Heparin durch neue Substanzen zu ersetzen. Die Ergebnisse mit spezifischeren Xa-Inhibitoren waren diesbezüglich bisher aus interventioneller Sicht enttäuschend. Auf dem TCT-Kongress in Washington wurden im Herbst dieses Jahres sehr wichtige Ergebnisse zu dem Thrombin-Inhibitor Bivalirudin aus der HORIZONS-Studie vorgestellt (lesen Sie hierzu im Detail den Beitrag von Dr. Gick).

Bereits die 30-Tage Ergebnisse von HORIZONS ergaben, dass der Ersatz von Heparin durch Bivalirudin die Infarktsterblichkeit signifikant senkte. Zunächst bestand eine gewisse Skepsis gegenüber diesen Daten, da die Infarktsterblichkeit nicht der primäre Endpunkt der Studie war und auch der Zeitraum der Nachverfolgung noch recht kurz war. Die jetzt auf dem TCT vorgestellten Daten zeigen, dass der Überlebensvorteil durch Bivalirudin im Vergleich zu Heparin bei der direkten PCI im akuten Myokardinfarkt im Laufe der Zeit noch zunimmt, mit einer absoluten Reduktion der Sterblichkeit um 1,4 % nach einem Jahr. HORIZONS ist somit eine der wenigen Studien, die für sich genommen eine Reduktion der Sterblichkeit durch optimale antithrombotische Therapie zeigen. Am

Herz-Zentrum Bad Krozingen werden wir daher Bivalirudin zur periinterventionellen Antikoagulation bei primärer PCI im akuten Myokardinfarkt einführen.

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um mich bei allen Kolleginnen und Kollegen, die dem Herz-Zentrum verbunden sind, für die gute Zusammenarbeit im letzten Jahr zu bedanken.

Mit den besten Wünschen für die bevorstehenden Feiertage und ein gutes neues Jahr

*Ihr
Franz-Josef Neumann*

Frühbesprechung	4	<i>Schilddrüsendysfunktionen unter Amiodaron: Häufiger als man denkt - und oft nicht beachtet</i>
	10	<i>Pulmonal-arterielle Hypertonie</i>
Kongress	17	<i>Bericht vom TCT 2008</i>
Der besondere Fall	23	<i>Chronischer Husten durch ventrikuläre Extrasystolen</i>
Geschäftsführung	28	<i>Gotthard Schettler Preis 2008 für Herrn Dr. Dietmar Trenk</i>
	29	<i>Verabschiedung von Elmar Eschenbruch Chefarzt der Kardiochirurgie</i>
	30	<i>Chefarzt Dr. Gerhard Schade verabschiedet</i>

Schilddrüsendysfunktionen unter Amiodaron: Häufiger als man denkt - und oft nicht beachtet

- Ein kurzes Update -

Das Benzofuranderivat Amiodaron wurde 1962 in Belgien zunächst als Antianginosom synthetisiert. In den 70er Jahren wurde dann erstmals auch ein antiarrhythmischer Effekt nachgewiesen. Bei Strukturähnlichkeit mit dem Trijodthyronin (T3) wurde als Erklärung zunächst ein antithyreoidaler Effekt am Myokard postuliert, der aber nie bestätigt werden konnte (6). Amiodaron wirkt negativ-dromotrop und hat einen membranstabilisierenden Effekt auf die Myozyten. Das Aktionspotential wird in allen Wandschichten verlängert. Es hemmt prädominant die Kalium-Kanäle (Klasse III Effekt), aber auch den raschen Natriumeinstrom (Klasse I) und die Kalzium-Ströme (Klasse IV). Zusätzlich besteht eine betablockierende Wirkung, wahrscheinlich durch Down-Regulation. Schon früh wurde aber auch klar, dass Amiodaron ein breites Spektrum an zum Teil gefährlichen Nebenwirkungen mit sich bringt. Neben den Lungenveränderungen, der Amiodaron-Hepatopathie sowie der Lichtsensibilisierung sind die Schilddrüsen-Pathologien der häufigste Grund für das vorzeitige Absetzen von Amiodaron.

Schilddrüsenwerte unter Amiodaron

Das aktive Schilddrüsenhormon für die Gewebeaktivität als auch für den Rückkopplungsmechanismus ist das freie Trijodthyronin (fT3) und ent-

steht größtenteils durch periphere Dejodierung aus Tetrajodthyronin (T4). Amiodaron hemmt sowohl die 1'-5'-Dejodinase in den peripheren Zellen, als auch die 2'-5'-Dejodinase der Hypophyse. Dies führt zur verminderten Konversion von fT4 in fT3. Die zentrale Hemmung führt zu einem verminderten Feedback, was vor allem in den ersten Wochen der Therapie zu einer Erhöhung des TSH führt. Auch die Aufnahme der Schilddrüsenhormone in die peripheren Zellen wird durch Amiodaron gehemmt, vor allem durch den Metaboliten Desethylamiodaron. Diese Effekte führen üblicherweise zu einer Zunahme des fT4 um ca. 30 % und zu einer Abnahme des fT3 um 20-40%. Diese Veränderungen müssen vor allem bei der Interpretation der Werte im Vergleich zu den üblichen Normwerten berücksichtigt werden und sollten nicht zum Absetzen der Medikation führen (6).

Pharmakologische Eigenschaften von Amiodaron

Amiodaron besteht zu 37 % aus Jod, wovon täglich ca. 10 % freigesetzt werden. Eine Tablette Amiodaron 200 mg enthält somit den ca. 50 fachen Tagesbedarf an Jod. Amiodaron ist lipophil und wird mit einem Verteilungsvolumen von ca. 5000 Litern überwiegend im Fettgewebe, Skelett- und Herzmuskel sowie in Leber und Lunge gespeichert. Die Me-

tabolisierung geschieht in der Leber in den ebenfalls aktiven Metaboliten Desethylamiodaron (DES) und die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig biliär. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 50 Tage, vom DES bis zu 100 Tage (1).

Amiodaron-induzierte Schilddrüsendysfunktionen

Im Gegensatz zu den üblicherweise auftretenden Veränderungen der Schilddrüsenhormonwerte infolge der Konversionshemmung des Amiodaron kommt es gemäß der meisten Studien in ca. 14-18 % zu klinisch manifesten Schilddrüsendysfunktionen in Form einer Amiodaron-induzierten Hypothyreose (1-32 %) oder Thyreotoxikose (Hyperthyreose, 1-23 %). Hierbei tritt die Hypothyreose überwiegend in jodreichen Gegenden und die Hyperthyreose in Jodmangelgebieten auf (1,3,4).

Amiodaron-induzierte Hypothyreose

Wie bereits beschrieben, treten bei euthyreoten Patienten unter der Amiodarontherapie Veränderungen der Schilddrüsenlaborparameter auf. Dennoch bleiben die meisten Patienten im Verlauf der Amiodarontherapie euthyreot. Verschiedene Studien geben aber eine Hypothyreoserate von bis zu 32 % an. Patienten mit zugrundeliegender Hashimoto-Thyreoiditis oder positiven antithyreoidalen Antikörpern entwickeln signifikant häufiger eine Hypothyreose. Diese Beobachtung erklärt auch das häufigere Auftreten einer Hypothyreose bei Frauen. Die Ursache für die Entwicklung einer Hypothyreose liegt

darin, dass die meist durch eine zugrunde liegende Hashimoto-Thyreoiditis vorgeschädigte Schilddrüse unfähig ist, aus dem akuten Wolff-Chaikoff-Effekt nach übermäßigem Jodexposition auszusteigen (1). Der Wolff-Chaikoff-Effekt ist eine physiologische Reaktion der Schilddrüse, bei welcher durch übermäßiges Jodangebot sowohl die Schilddrüsenhormonsynthese als auch die weitere Jodaufnahme in die Schilddrüse blockiert wird. Normalerweise hält dieser Effekt ca. 1-3 Wochen an und verliert sich dann wieder, so dass eine erneute Jodaufnahme und Hormonproduktion gewährleistet ist. Die klinische Manifestation und Diagnose der Amiodaron-induzierten Hypothyreose ist identisch zur Hypothyreose jeglicher Ursache.

Therapie der Amiodaron-induzierten Hypothyreose

Die Schilddrüsenfunktion kann leicht durch eine T4 Substitution normalisiert werden trotz Fortsetzen der Amiodarontherapie. Das Therapieziel ist eine Normalisierung des Serum-TSH. Zu beachten ist, dass aufgrund der zentralen Konversionshemmung meistens eine höhere T4 Dosis eingesetzt werden muss. Nach Absetzen der Amiodarontherapie normalisiert sich die Hypothyreose oft bei Patienten ohne vorbestehende Schilddrüsenenerkrankung. Patienten mit vorbestehender chronischer Autoimmunthyreoiditis, mit ebenfalls erhöhten Schilddrüsen-Peroxidase Antikörpern (Anti-TPO) und Struma werden meist eine permanente Substitutionstherapie benötigen.

Amiodaron-induzierte Hyperthyreose

Die Ursache der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose ist bis heute nicht vollständig geklärt. Dass der Jodexzess nicht die einzige Determinante sein kann, wird aufgrund der Tatsache, dass die Hyperthyreose häufig erst im längerfristigen Verlauf der Behandlung oder gar Wochen bis Monate nach Absetzen der Behandlung auftritt, schon lange vermutet. Neben der Hypothese eines immunologischen Prozesses wird auch eine toxische Schädigung der Schilddrüse in Erwägung gezogen (6). Bei der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose bzw. Thyreotoxikose (AIT) unterscheidet man zwei Typen, welche entweder in einer zuvor bereits abnormen Schilddrüse (Typ I) oder bei normaler Schilddrüse (Typ II) auftreten. Die beiden Typen unterscheiden sich in der Pathogenese, der Behandlung und Prognose.

In vielen Fällen liegt eine Mischform der Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose vor. Dies ist eine besondere Herausforderung sowohl für die Diagnosestellung, als auch für die Therapie. Generell steigt das Risiko beider Formen mit zunehmender kumulativer Amiodarondosis.

Die Klinik einer Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose ist oft verschleiert durch die gleichzeitige betablockierende Wirkung des Amiodaron, welche die adrenerge Manifestation eines Schilddrüsenhormonexzesses minimiert. Zusätzlich hemmt Desethylamiodaron die Bindung von T3 an die Zellkernrezeptoren und damit die Produktion schilddrüsenhormonabhängiger Proteine.

Typ I Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose

Es handelt sich um eine Hyperthyreose mit vermehrter Schilddrüsenhormonsynthese von T3 und T4. Sie kommt bei Patienten mit vorbestehender Struma oder latentem Morbus Basedow vor. Der Jodüberschuss des Amiodaron liefert vermehrt Substrat, welches zur vermehrten Schilddrüsenhormonproduktion führt. Während die meisten Patienten eine zugrundeliegende multinoduläre Knotenstruma haben, wird bei einigen Patienten durch die übermäßige Jodbelastung auch ein latenter Morbus Basedow aufgedeckt. (1, 5)

Typ II Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose

Bei der Typ II Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose handelt es sich um eine destruktive Thyreoiditis, welche zu einem vermehrten Freisetzen gespeicherter Schilddrüsenhormone (T3 und T4) aus den Schilddrüsenfollikeln ohne gesteigerte Schilddrüsenhormonsynthese führt (1, 2). Sie tritt typischerweise bei Patienten mit zuvor normaler Schilddrüse auf und wird zum Teil durch einen direkten toxischen Effekt des Amiodaron auf die Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel erklärt. Die hyperthyreote Phase dauert wenige Wochen bis zu mehreren Monaten und ist oft von einer Hypothyreose gefolgt mit anschließend möglicher Erholung bei den meisten, aber nicht allen Patienten. Aus unerklärlichen Gründen manifestiert sich der toxische Effekt des Amiodaron erst nach Monaten bis Jahren der Einnahme.

Unterscheidung von Typ I und II

Bei Patienten mit Hyperthyreose, die kein Amiodaron nehmen, ist die Schilddrüsenzintigraphie Methode der Wahl zur Unterscheidung einer destruktiven subakuten Thyreoiditis und einer Hyperthyreose infolge übermäßiger Schilddrüsenhormonsynthese. Durch die tägliche Jodaufnahme von 7 g oder mehr konkurriert das Jodid mit dem Szintigraphietracer, sodass die Traceraufnahme bei beiden Typen meistens blockiert ist. Kommt es dennoch zu einer Anreicherung, spricht dies für eine Typ-I Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose.

Patienten mit Typ I AIT haben oft eine Knotenstruma oder diffuse Struma, Patienten mit Typ II AIT keine oder nur eine kleine diffuse Struma. In zwei Studien zeigten sich bei Typ I AIT erhöhte Serum Thyreoglobulin und erniedrigte Serum Interleukin-6 Konzentrationen, bei Typ II umgekehrt. Schließlich kann auch die Farbdoppler-Sonographie (erfahrener Untersucher) bei der Unterscheidung hilfreich sein, da bei einer Typ I AIT meist eine erhöhte Schilddrüsenper-

fusion nachgewiesen werden kann. Der Nachweis von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) lässt einen zugrunde liegenden Morbus Basedow vermuten, was für eine Typ I AIT spricht (1,4, Tabelle 1).

Therapie der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose

Soll Amiodaron abgesetzt werden? Es gibt keine guten Daten, die hierauf eine Antwort geben. Amiodaron kann notwendig sein, lebensbedrohliche Arrhythmien zu kontrollieren. Aufgrund der langen Halbwertszeit bis zu 100 Tagen gibt es keinen unmittelbaren Benefit des Therapieabbruchs. Amiodaron verbessert die Symptome der Hyperthyreose durch Konversionshemmung von T4 zu T3, durch seine betablockierenden Eigenschaften sowie durch die Hemmung nukleärer T3 Rezeptoren. Amiodaron abzusetzen kann somit vorübergehend zu einer Exazerbation der Symptome einer Hyperthyreose führen.

Typ I AIT

Patienten mit Typ I AIT sprechen meist gut auf eine Therapie mit Thionamiden an (Klasse II B Empfehlung),

Tabelle 1: Parameter zur Klassifikation der Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose

Parameter	Typ I	Typ II
Struma / Thyreoidale Auto-AK	oft vorhanden	meist nicht vorhanden
Thyreoidaler Radiojod-Uptake	niedrig / normal / erhöht	niedrig / supprimiert
Serum IL-6	normal / leicht erhöht	oft stark erhöht
Perfusion bei Farbdoppler-Sonographie	gesteigert	normal
Therapieansprechen auf Thionamide	ja	nein
Therapieansprechen auf Perchlorat	ja	nein
Therapieansprechen auf Glucocorticoide	wahrscheinlich nicht	ja
Nachfolgende Hypothyreose	nein	möglich

auch wenn das Ansprechen langsam sein kann und aufgrund der gefüllten intrathyreoidalen Jodspeicher hohe Dosen erforderlich sein können. Die zusätzliche Gabe von Natrium-Perchlorat zur Blockade einer weiteren Jodaufnahme in die Schilddrüse kann nützlich sein (1,6). Hierbei und vor allem bei der Kombinationstherapie sind regelmäßige Blutbildkontrollen aufgrund des erhöhten Risikos einer aplastischen Anämie erforderlich. Die Therapiedauer der Thionamide kann bis zu 18 Monate in Anspruch nehmen und sollte fortgesetzt werden, bis sich die Urin-Jodausscheidung normalisiert. Eine Radiojodtherapie ist aufgrund der nur geringen Jodaufnahme bei gesättigter Schilddrüse meist keine Therapieoption. Einige Patienten sind refraktär

für die thyreostatische Therapie. Sie sollten dann gegebenenfalls mittels Thyreoidektomie behandelt werden. Die Vorteile einer Thyreoidektomie sind bei vertretbarem Operationsrisiko eine rasche Euthyreose (gegebenenfalls mit nachfolgender Hormonsubstitution) im Gegensatz zu einer oft monatelang nicht kontrollierten Thyreotoxikose (1,4,5,6).

Typ II AIT

Aufgrund des inflammatorischen Charakters der Typ II AIT sind Glukokortikoide die first line Therapie, egal, ob die Amiodarontherapie fortgesetzt wird oder nicht. (Klasse II B Empfehlung). Üblicherweise beträgt die Dosis 0,5 – 1 mg/kg KG und sollte für mindestens 2 Monate fortgesetzt werden, um eine Exazerbtion

der Hyperthyreose bei zu frühem Ausschleichen zu vermeiden. Anschließend dann langsame Dosisreduktion (1,2,4).

Unklare Zuordnung

Häufig bleibt der genaue Mechanismus der Hyperthyreose unklar oder Patienten habe eine Mischform beider Typen. In diesen Fällen ist es zunächst sinnvoll, eine Kombinations-

therapie mit Glukokortikoiden (z. B. Prednison 40-60 mg) und Thyreostatika (z. B. Thiamazol 40mg) einzuleiten. Ein rasches Ansprechen auf die Therapie suggeriert eher eine Typ II AIT. In diesem Fall können die Thyreostatika rasch reduziert bzw. abgesetzt werden. Schlechtes oder sehr langsames Ansprechen auf die Therapie spricht eher für eine Typ I AIT.

Literatur:

- (1) Martino E. et al. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 240-54
- (2) Pearce E.N. et al. *N Eng J Med* 2003; 348: 2646-55
- (3) Epstein F.H. et al. *N Eng J Med* 2001; 344: 501- 9
- (4) Batcher, EL et al. *J Med* 2007; 120: 880-5

- (5) Henzen C. et al., *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 658-64
- (6) Kaufmann, Ch. et al., *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1610-7
- (7) <http://med2.klinikum.uni-muenchen.de/downloads/klinikleitfaden> (Kapitel46)

C. Nielsen

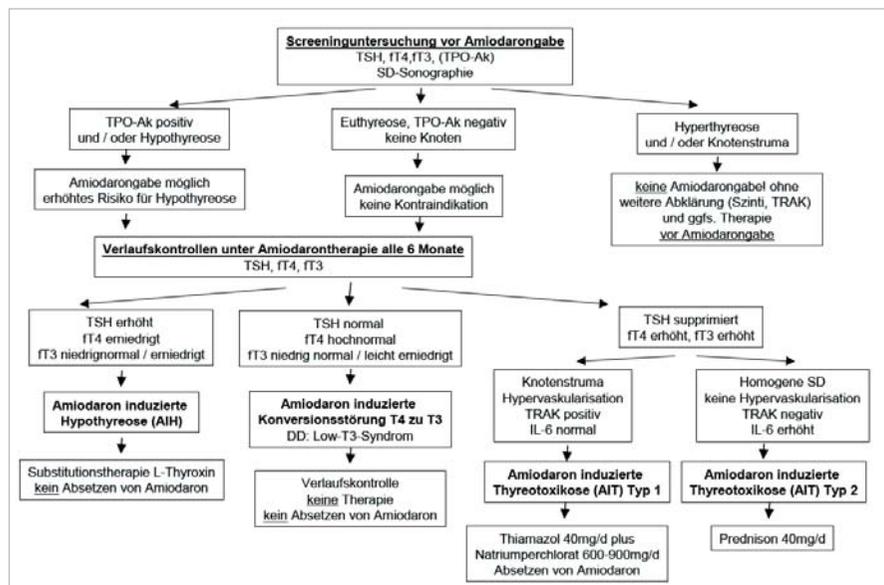


Abbildung: Vorschlag zum pragmatischen Vorgehen unter Amiodarontherapie (7)

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Unbehandelt ist die Prognose der pulmonalarteriellen Hypertonie schlecht. Registerdaten des National Institute of Health aus den 80er Jahren zeigten eine mittlere Überlebensdauer von 2,8 Jahren nach Diagnosestellung, zwei Drittel aller Patienten waren nach 5 Jahren verstorben (1). Lange Zeit waren die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt. Erst seit wenigen Jahren haben sich durch die Entwicklung neuer Medikamente auch neue Therapieoptionen ergeben. Aufgrund aktueller Studienergebnisse (EARLY, ARIES 1/2 und SUPER-1) wird in den Therapieempfehlungen der Expertenkommission des 4. Weltkongresses für Pulmonale Hypertonie (Dana Point, Februar 2008) zu einem frühzeitigen Therapiebeginn bereits im NYHA Stadium II geraten (2). Problematisch hierbei ist, dass die pulmonalarterielle Hypertonie häufig erst spät und in fortgeschrittenem Krankheitsstadium diagnostiziert wird. Um so wichtiger ist daher eine genaue Kenntnis der Klassifikation, Symptomatik und diagnostischer sowie therapeutischer Möglichkeiten.

Klassifikation, Definition und Schweregrad

Seit der 3. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie (PH) 2003 in Venedig hat man die früher verwandten Begriffe primäre und sekundäre PH verlassen. Vielmehr orientiert man sich bei der aktuellen Klassifikation an der zugrunde liegenden pathophysiologischen Ursache der

Druckerhöhung im Lungenkreislauf. So grenzt man heutzutage die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) von anderen Formen der PH ab, die durch linkskardiale Störungen, Lungenerkrankungen, Thrombembolien oder seltener andere Erkrankungen bedingt sind. Ein Überblick ist in Tabelle 1 dargestellt. Die früher als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnete Erkrankung entspricht der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie (IPAH).

Definiert ist die PAH als Erhöhung des mittleren Pulmonalarteriendruck (PAPm) auf Werte > 25 mm Hg in Ruhe bei gleichzeitig normalem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PC bzw. PCWP) und normalem Herzzeitvolumen (HZV). Der Lungengefäßwiderstand ($PVR = [PAPm - PC] / HZV$) ist auf > 3 mm Hg/1/min (Wood-Einheiten) erhöht.

Die vor kurzem noch gebräuchlichen Druckwerte unter Belastung hat man wegen zu großer Streubreite bei der Überarbeitung der Definitionskriterien in Dana Point nicht mehr berücksichtigt. Neu ist hier auch der Begriff der Borderline-PH bei Druckwerten zwischen 21-24 mm Hg eingeführt worden.

Bei der Therapieplanung ist die Einstufung des funktionellen Schweregrades von entscheidender Wichtigkeit. Diese erfolgt ausschließlich anhand klinischer Parameter, die hämodynamischen Messungen ge-

Tabelle 1

- | |
|---|
| 1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) |
| 1.1 Idiopathisch (PAH) - Ursache unbekannt |
| 1.2 Familiär (FPAH) - Genetische Determination |
| 1.3 Assoziiert (APAH) - Kollagenosen, kongenitale Shunts, HIV, portale Hypertonie, Medikamente/Drogen, Schistosomiasis u. a. |
| 1.4 PAH mit venöser / kapillärer Manifestation - Pulmonale veno-occlusive Erkrankung (PVOD), pulmonalkapilläre Hämangiomatose (PCH) |
| 1.5 Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN) |
| 2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (Pulmonal-venöse Hypertonie) |
| Atrial, ventrikulär, valvulär |
| 3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen / Hypoxämie |
| COPD, interstitielle Lungenerkrankungen, SAS, alveoläre Hypoventilation |
| 4. PH bei chron.-thrombotischen u. / o. embolischen Erkrankungen (CTEPH) |
| Thrombembolische Obstruktion der prox. / dist. Pulmonalarterien |
| 5. Pulmonale Hypertonie auf Grund anderer Erkrankungen |
| Sarkoidose, Lymphangioleiomyomatose, Kompression der Pulmonalgefäße u. a. |

hen hier nicht direkt ein. Etabliert ist die WHO-Klassifikation, eine Modifikation der NYHA Herzinsuffizienz-Klassifikation. Patienten ohne jede Einschränkung der körperlichen Aktivität befinden sich in Stadium I, bei Beschwerden während normaler bis stärkerer körperlicher Belastung besteht Stadium II. In Stadium III treten bereits bei geringer Belastung Beschwerden auf, bei Ruhebeschwerden und manifester Rechtssherzinsuffizienz liegt Stadium IV vor.

Pathogenese

Die genaue Ursache der PAH ist ungeklärt, allgemein akzeptiert ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Kommt es bei vorbestehender genetischer Disposition zum Einwirken zusätzlicher assozi-

ierter Triggermechanismen so wird bei pulmonal-vaskulären Schädigungen ein Prozess in Gang gesetzt, der gekennzeichnet ist durch Vasokonstriktion, aber auch inflammatorische und proliferative Veränderungen, sowie Ausbildung von In-situ Thromben. Letztlich ist die Folge ein pathologisches Gefäß-Remodelling und somit eine Fixierung des erhöhten Drucks der Lungenstrombahn.

Eine Reihe von Toxinen, Medikamenten, Erkrankungen sowie demografischen Faktoren gelten als Risikofaktoren für eine PAH (Tabelle 2).

Klinische Symptomatik und Diagnostik

Leitsymptom ist die Belastungsdyspnoe, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung praktisch immer

Tabelle 2

Medikamente und Toxine

Aminorex und Fenfluramin/Dexphenfluramin	– gesichert
Toxisches Rapsöl	– gesichert
Amphetamine	– sehr wahrscheinlich
L-Tryptophan	– sehr wahrscheinlich
Cocain und „Crack“-Cocain	– möglich
Chemotherapie	– möglich (PVOD)
Orale Kontrazeptiva	– unwahrscheinlich*
Antidepressiva	– unwahrscheinlich
Rauchen	– unwahrscheinlich

Demographische und medizinische Faktoren

Weibliches Geschlecht	– definitiv
HIV-Infektion	– definitiv
Portale Hypertension	– sehr wahrscheinlich
Kollagenosen	– sehr wahrscheinlich
Kongenitaler Links-Rechts-Shunt	– sehr wahrscheinlich
Schwangerschaft	– möglich
Systemisch-arterielle Hypertonie	– möglich
Schilddrüsenerkrankungen	– möglich

PAH-Weltkonferenz, Venedig 2003

besteht. Aber auch Brustschmerz, Synkopen und Unterschenkelödem können auf eine PH hinweisen (3). Besteht der klinische Verdacht, so ist die Echokardiographie die wichtigste nicht-invasive diagnostische Maßnahme. Neben dem systolischen pulmonalarteriellen Druck kann auch die Funktion des rechten Ventrikels bestimmt werden. Goldstandard zur Sicherung der Diagnose ist der Rechtsherzkatheter mit invasiver Messung der Hämodynamik. Bei Nachweis einer PAH sollte gleichzeitig ein Vasoreaktivitätstest durchgeführt werden. Dieser dient dazu Patienten zu identifizieren, die auf eine Behandlung mit hochdosiert Kalzium-Antagonisten ansprechen. Hierzu wird während der Untersuchung ein Vasodilatator verabreicht (z. B. NO inhalativ), kommt es zu einem Abfall des PAPm um mindestens 10 mm Hg auf Absolutwerte < 40 mm Hg so gilt der Patient als Responder.

Spiroergometrie und 6-Minuten Gehtest sind etabliert zur Verlaufskontrolle unter Therapie und wichtige Parameter zur Prognosebeurteilung. Kardiale Biomarker (BNP/NT-ProBNP, Troponin) korrelieren hiermit ebenfalls gut, zum Screening auf frühe Krankheitsstadien sind sie jedoch ungeeignet.

Bei Erstdiagnose einer PAH sind weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich. Für die Einleitung der Therapie ist eine eindeutige Klassifikation entscheidend. Zudem müssen möglicherweise bestehende, assoziierte Grunderkrankungen nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Abgeklärt werden müssen obstruktive und interstitielle Lungenerkrankungen, chronisch-rezidivierende Lungenembolien, Linksherzkrankungen, Shunt-Vitien, Kollagenosen (insbesondere Sklerodermie), HIV-Infektion und portale Hypertonie. Daneben sollte eine ausführliche Medikamenten- und Familienanamnese erhoben werden.

Basistherapie

Entsprechend den aktuell gültigen, gemeinsamen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK) aus dem Jahr 2007 gibt es eine Reihe von basistherapeutischen

und supportiven Therapieempfehlungen (4). Generell sollten Patienten mit PAH jede Form der körperlichen Belastung meiden, die zu Dyspnoebeschwerden führt. Es gibt jedoch Untersuchungen die zeigten, dass ein moderates, kontrolliertes Ausdauertraining sowohl die körperliche Belastbarkeit als auch die Lebensqualität verbessert (5). Höhenaufenthalte über 1400 m sollten wegen des niedrigen Sauerstoffpartialdruckes vermieden werden, Flugreisen nur mit einer entsprechenden Sauerstoffversorgung durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter ist wegen des erhöhten Risikos einer Rechtsherzdekompensation bei Schwangerschaft und Entbindung zur Kontrazeption zu raten.

Der Nutzen einer oralen Antikoagulation ist bei Patienten mit idiopathischer, familiärer oder assoziierter PAH belegt (empfohlener INR Zielbereich 1,5-2,5). Eine klare Indikation besteht natürlich auch für die PH bei chronisch thrombotischen/embolischen Ereignissen (CTEPH), der anzustrebenden INR Zielbereich liegt hier deutlich höher (2,5-3,5). Bei anderen Formen der PH gibt es keinen klar nachgewiesenen Vorteil. Entsprechend den Richtlinien der DGP sollte eine Langzeit Sauerstofftherapie bei chronischer Hypoxie (Ruhe pO₂ < 60 mm Hg) eingeleitet werden. Der symptomatische Nutzen von Diuretika bei der Rechtsherzinsuffizienz ist unbestritten, für Digitalis-Präparate besteht keine einheitliche Empfehlung.

Medikamentöse Therapie

Für lange Zeit waren **Kalziumantagonisten** die einzige medikamentöse Behandlungsform. Sie sind weiterhin Therapie der ersten Wahl bei positivem Vasoreaktivitätstest. Allerdings muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass nur ca. 13 % aller Patienten primäre Responder sind, von diesen kommt es im Verlauf bei fast jedem Zweiten zu einem sekundären Therapieversagen, sodass die Rate der Langzeit-Responder nur bei etwa 7 % liegt (6). Aufgrund dieser geringen Ansprechrate wird der Nutzen des Vasoreaktivitätstests in letzter Zeit häufiger kritisch hinterfragt. Auf der anderen Seite ist der symptomatische und prognostische Nutzen von Kalziumantagonisten im entsprechenden Patientenkollektiv nachgewiesen (7) und die Therapiekosten sind deutlich niedriger als bei allen anderen eingesetzten Medikamenten. Limitiert ist die Behandlung häufig durch systemische Hypotonien.

Zur spezifischen Behandlung der PAH stehen heute 3 Wirkstoffklassen zur Verfügung:

- **Endothelin-Rezeptor-Antagonisten** blockieren die Endothelin Rezeptoren vom Subtyp A und/oder B und hemmen somit die Wirkung von Endothelin, einem starken Vasokonstriktor, der auch proliferative Eigenschaften vermittelt. Bosentan (Tracleer®) war das erste Medikament dieser Klasse und die erste oral verfügbare Substanz in der Behandlung der PAH. Es wurde 2002 in Europa bei PAH im Schweregrad III zugelassen.

Die Wirksamkeit wurde durch zwei randomisierte, kontrollierte Studien belegt (8, 9). Es zeigte sich eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und hämodynamischer Parameter sowie eine Verzögerung der Krankheitsprogression (TTCW, time to clinical worsening). Außerdem verbesserte Bosentan die Überlebensrate (10). Häufigste Nebenwirkung ist ein Anstieg der Transaminasen in fast 10% der Fälle, es werden daher monatliche Kontrollen der Leberwerte angeraten. Sitaxentan (Thelin[®]) und Ambrisentan (Volibris[®]) sind seit 2006 bzw. August 2008 in Europa zugelassen, die in Studien (STRIDE-2, ARIES) belegten Effekte entsprechen in etwa denen von Bosentan. Hepatische Nebenwirkungen sollen insgesamt seltener auftreten.

• **Prostacyclin-Analoga** wirken antiproliferativ und vasodilatativ. Die Effekte werden über die Bildung von cAMP vermittelt. Epoprostenol (Flolan[®]) muss kontinuierlich i.v. oder subcutan verabreicht werden und ist Therapie der ersten Wahl bei schweren Krankheitsverläufen im WHO Stadium IV, allerdings besteht für Deutschland keine Zulassung. Hier wird meist intravenöses Iloprost (Ilo-
medin[®]) als alternative eingesetzt. Inhalativ steht Iloprost unter dem Handelsnamen Ventavis[®] auch für die Indikation PAH im Stadium III zur Verfügung. Zugelassen für eine kontinuierliche i. v./s. c. Therapie ist ebenfalls Treprostinil (Remodulin[®]). An unerwünschten Effekten sind bei allen Substanzen Kieferschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe und Flush-Sym-

ptomatik bekannt. Beraprost (Dorner[®]) ist das einzige oral verfügbare Prostanoid, es hat bezüglich der Wirksamkeit jedoch die schlechteste Datenlage und ist nur in Japan zugelassen.

• Seit 2005 ist der **Phosphodiesterase-5-Inhibitor** Sildenafil auch zur Behandlung der PAH zugelassen (Handelsname Revatio[®]). Die Phosphodiesterase-5 ist für den Abbau von cGMP, einem Botenstoff in der NO-Kaskade verantwortlich. Durch die Inhibition des Abbaus werden gefäßerweiternde und antiproliferative Effekte verstärkt. Die Zulassungsstudie SUPER-1 (Sildenafil Use for Pulmonary Arterial Hypertension) zeigte bei 278 Patienten eine Verbesserung der Hämodynamik, der körperlichen Belastbarkeit und der NYHA/WHO Klasse. Die übliche Dosis liegt bei 3 x 20 mg wobei z. T. deutlich höhere Dosen (bis 3 x 80 mg) eingesetzt werden und auch erforderlich erscheinen.

Kombinationstherapie und weitere therapeutische Maßnahmen

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie oder Verschlechterung der Symptomatik unter Therapie sollten Kombinationsbehandlungen erwogen werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen der einsetzbaren Substanzen erscheinen prinzipiell verschiedene Kombinationen möglich und sinnvoll. Einige kleinere Studien konnten bisher einen zusätzlichen Nutzen einer dualen Therapie gegenüber einer Monotherapie belegen (STEP, COMPASS-1). Bisher

fehlen allerdings Langzeitdaten, weshalb auch noch keine Empfehlung existieren, welche Kombinationspartner zu bevorzugen wären.

Als ultima ratio kann bei Versagen einer maximalen medikamentösen Therapie (d. h. intravenöse Prostanoiden) eine Lungentransplantation erwogen werden. Als mögliches „Bridging“-Verfahren auf diesem Weg gilt die Ballon-Atrioseptostomie, also die Anlage eines künstlichen Rechts-Links-Shunt. Dies führt zwar zu einer Verschlechterung der arteriellen Sauerstoffsättigung, durch die Steigerung des Herzzeitvolumens aber

insgesamt zu einer Verbesserung des Sauerstofftransports und Entlastung des rechten Ventrikels. Die Letalität dieses Eingriffs ist hoch und wird zwischen 10 - 15 % angegeben (12).

Ein Behandlungsalgorithmus für Patienten mit PAH ist in Abbildung 1 dargestellt.

Weitere Formen der pulmonalen Hypertonie

Weitere Formen der pulmonalen Hypertonie müssen deutlich von der PAH abgegrenzt werden. So steht bei der PH bei Linksherzkrankungen (auch pulmonal-venöse Hypertonie

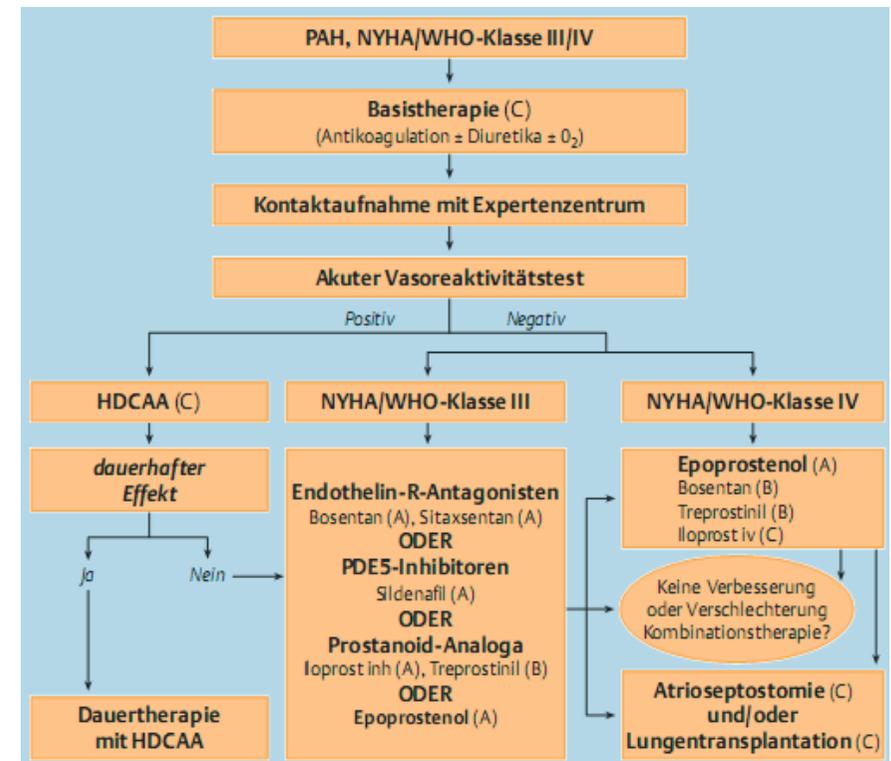


Abbildung 1

(Dumitrescu et al. DMW 2008)

genannt) und der PH bei Lungenerkrankungen die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund, worauf hier nicht näher eingegangen werden soll. Nur in speziellen Einzelfällen kann ausnahmsweise eine spezifische Therapie der PH indiziert sein, ausreichende Daten für eine Empfehlung liegen nicht vor. Die Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie be-

steht in der oralen Antikoagulation. Bei sehr proximalen Gefäßobstruktion gilt ein chirurgischen Eingriff (pulmonale Thrombendarteriektomie) als Therapie der ersten Wahl. Durch den kausalen Therapieansatz werden hier bei geeigneten Patienten sehr gute Ergebnisse beschrieben, das Operationsrisiko wird allerdings auch in erfahrenen Zentren mit 5 - 10 % angegeben (13).

Literatur:

- (1) D'Alonzo GE et al. *Ann Int Med* 1991;115:343-9
 (2) Hooper MM et al. *Dtsch med Wochenschr* 2008; 133:S191-S195
 (3) Rich S et al. *Ann Int Med* 1987; 107:216-23
 (4) Olschewski H et al. *Clin Res Cardiol* 2007; 96:301-30
 (5) Mereles D et al. *Circulation* 2006; 114:1485-9
 (6) Sitbon O et al. *Circulation* 2005; 111:3105-11
 (7) Rich S et al. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81
 (8) Channick RN et al. *Lancet* 2001; 358:1119-23
 (9) Rubin LJ et al. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903
 (10) McLaughlin W et al. *Eur Respir J* 2005; 25:244-9
 (11) Galie N et al. *N Engl J Med* 2005; 353:214857
 (12) Sandoval J et al. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:297-304
 (13) Klepetko W et al. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Supp S):S73-S80

St. Dorfs

Bericht vom TCT 2008

Vom 12. bis 17. Oktober fand der Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Kongress (TCT), der größte Kongress für interventionelle Behandlungsverfahren, zum 20. Male statt. Ursprünglich standen bei dieser Veranstaltung Koronarinterventionen im Vordergrund. Mittlerweile werden Interventionen aller Gefäßareale von der Peripherie bis zu den zerebralen Gefäßen von Interventionalisten aus der ganzen Welt diskutiert. Die Entwicklung und zunehmende Bedeutung des asiatischen Marktes veranlasste die Veranstalter dazu, den Kongress ab nächstem Jahr von Washington an die Westküste der USA, nach San Francisco, zu verlagern.

Aus dem großen Spektrum der Themen hier eine subjektive Auswahl an Ergebnissen und Diskussionen:

Embolieprotektion bei der Primärintervention bei akutem Myokardinfarkt

Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre haben hinsichtlich der Embolieprotektion bei PCI im akuten Infarkt sehr kontroverse Resultate gezeigt, ohne bisher einen klinischen Benefit für den Patienten nachweisen zu können. Seit Bekanntwerden der Einjahresergebnisse der TAPAS-Studie, bei der über 1000 Patienten eingeschlossen wurden und die eine signifikante Reduktion der Mortalität durch die Verwendung eines einfachen Aspirationssystems vor der Stentimplantation (4,7 % versus 7,6 %, $p = 0,042$) zeigen konnte, wurde die Diskussion erneut angefacht. Die TAPAS-Ergebnisse wurden sehr ernst genommen, es wurde aber auch darauf hingewiesen, dass es sich um eine Single-Center-Studie handelt, deren Ergebnisse zunächst noch einmal in einer multizentrischen Studie überprüft werden sollten bevor Leitlinienempfehlungen ausgesprochen werden können. Neben der prognostischen Fragestellung wurde aber auch betont, dass ein Aspirationsystem die Primärintervention

vereinfachen kann, weil eine bessere Gefäßbeurteilung möglich ist, die in vielen Fällen ein direktes Stenting ohne Vordilatation erlaubt. Das direkte Stenting selbst ist möglicherweise für sich genommen auch ein Faktor, der die Ergebnisse der TAPAS-Studie beeinflusst hat.

Die Diskussion zu diesem Thema wird weitergehen. So hat just Karel Koch aus Amsterdam in einer „Late Breaking Trial-Session“ die PREPARE-Studie vorgestellt. Bei 141 Patienten (Kontrollgruppe 143 Patienten) mit akutem Myokardinfarkt (6 Stunden) verwendete er das PROXIS-Embolie-Protektionssystem (aus der Bypassintervention bekannt) mit einer proximalen Gefäßblockade vor der Intervention und Aspiration aus dem Gefäßlumen vor Wiederfreigabe des Koronarflusses. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die komplette (über 70 %ige) ST-Segmentresolution. Direkt nach der Intervention konnte zwar eine signifikante Verbesserung durch das PROXIS-System erzielt werden (66 % versus 50 %, $P = 0,009$). Nach 30, 60, 90 und 120 Minuten gab es aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersu-

chungsarmen mehr. Nicht signifikant unterschiedlich waren die sekundären Endpunkte wie TIMI-Fluss, myokardialer Blush und distale Embolisationsrate. Auch im klinischen Verlauf gab es innerhalb von 30 Tagen keine Unterschiede.

Mit Interesse wurden auch die 15 Monats-Ergebnisse der DEDICATION-Studie aufgenommen. Diese dänische Studie hatte bei über 600 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt durch die Verwendung des FilterWires® zur peripheren Embolieprotektion keine Vorteile für den Patienten beobachten können. Nach nun mittlerweile 15 Monaten stellte sich heraus, dass bei den Patienten, die mit einem Filterwire behandelt wurden, eine signifikant höhere Anzahl Zielgefäß-Reinterventionen (11,9 versus 7,0, $p = 0,04$) und eine signifikant höhere Rate an definitiven Stentthrombosen (2,9 versus 0,3, $P = 0,01$) auftrat.

Bewertung und Neuentwicklung von Stents

Das Thema Stents nahm erwartungsgemäß großen Raum ein. Laura Mauri vom Harvard Clinical Research Institute stellte in einem sehr klaren Übersichtsreferat noch einmal den bekannten Zusammenhang vom Instant-late-Loss (das ist das Ausmaß der Neointimabildung bei verschiedenen Stenttypen) und dem Restenose-Risiko mit notwendiger Re-Intervention aufgrund von Ischämie dar. Eine Vorhersage des Stentthromboserisikos mit Hilfe dieses Parameters ist allerdings nicht möglich. Es besteht kein Zusammenhang zwischen

„Late Loss“ und dem Schutz vor Stentthrombosen.

Julinda Mehilli aus dem Deutschen Herzzentrum München stellte die ISAR Left-MAIN-Studie vor. 302 Patienten mit Taxus-Stents wurden mit 305 Patienten mit Cypher-Stents verglichen, die eine Intervention eines ungeschützten Hauptstamm erhielten. Nach einem Jahr gab es zwischen den Behandlungsgruppen keinerlei statistische Unterschiede. Die Sterblichkeit lag bei 5 bzw. 6,6 %, die Infarktrate bei 5 bzw. 4,6 %, die angiographische Re-Stenose-Rate wurde bei der Taxus-Gruppe mit 16 % und in der Cypher-Gruppe mit 19,4 % beobachtet. Die 2-Jahres-Zielgefäßrevaskularisationsrate lag in der Taxus-Gruppe bei 9,2 % und in der Cypher-Gruppe bei 10,7 %. Auch hier kein statistischer Unterschied. Bemerkenswert ist die niedrige Rate definitiver Stentthrombosen bei Taxus von 0,3 % und bei Cypher von 0,7 % in zwei Jahren.

Robert Byrne, ebenfalls aus dem Herzzentrum München stellte die Ergebnisse von ISAR TEST 2 vor, bei der eine Medikamentenkombination von Probuco, einem lipophilen Antioxidantium und Rapamycin polymerfrei auf einen Stent aufgebracht wurden. Verglichen wurden diese „Dual-drug-Kombination“ mit dem Cypher-Stent und dem Endeavor-Stent. Die Vergleichsgruppen hatten eine Größe von über 300 Patienten. Bei der Verlaufsangiographie zeigte sich, dass der Probuco-Rapamycin-Stent ähnliche Eigenschaften aufwies wie der Cypher-Stent. Die binäre

angiographische Restenoserate, der primäre Endpunkt, lag in der Endeavor-Gruppe signifikant höher (11 bzw. 12 % versus 19,3 %, $p \leq 0,003$). Der Instant-late-lumen-Loss lag bei 0,23 bzw. 0,24 versus 0,58 mm (Abbildung 1). Auch dieses Ergebnis war hochsignifikant ungünstiger in der Endeavor-Gruppe.

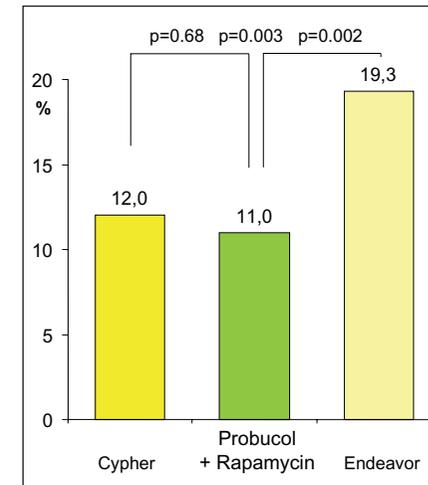


Abbildung 1: ISAR TEST 2: Primärer Endpunkt - binäre angiographische Restenose

Ebenso wie die vorangegangene Studie wurde auch SORT-OUT III bei den „Late-breaking Trials“ vorgestellt. Jens Lassen aus Dänemark berichtete bei über 2300 Patienten über einen prospektiven randomisierten Vergleich des Endeavor-Stents mit dem Cypher-Stent. Die Studie wurde in Dänemark in fünf High-Volume Zentren durchgeführt und die Patienten wurden über neun Monate klinisch nachverfolgt. Beide Stentgruppen zeigten keinen Unterschied in der Mortalitätsrate, die bei etwa 1 % lag.

Die definitive Stentthromboserate und die Myokardinfarktrate war jedoch im Endeavor-Stent-Arm signifikant erhöht. Dieser Sachverhalt bekräftigt noch einmal die Aussage von Laura Mauri, die konstatierte, dass eine vermehrte Neointimabildung (höherer Late Loss) keinen Schutz vor einer Stentthrombose darstellt. Die bekanntermaßen stärkere Neointimabildung im Endeavor-Stent führte auch zu einer klinisch hochsignifikanten Restenosierung innerhalb des beobachteten Zeitraumes. Die Daten der weitergeführten Langzeitbeobachtung dieser beiden Stenttypen werden aber ebenfalls zu berücksichtigen sein.

Der vorbeschriebene Trend wurde schließlich auch von einer koreanischen Studie, dem ZEST-AMI Trial bestätigt. Hier wurden jeweils etwas mehr als 100 Patienten mit akutem Myokardinfarkt untersucht, die entweder einen Zotarolimus-, einen Sirolimus- oder einen Paclitaxel freisetzenden Stent erhielten. Im klinischen Verlauf zeigten sich hier innerhalb von einem Jahr keine Unterschiede. Der „Late Lumen Loss“, also die Neointimabildung war allerdings am höchsten in der Endeavor-Gruppe und am günstigsten in der Cyphergruppe. Der Taxus-Stent nahm eine Mittelstellung ein.

Medikamentöse Begleittherapie bei akutem Koronarsyndrom und instabiler Angina

In zahlreichen Sitzungen wurde über die beste medikamentöse Begleittherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder instabiler Angina

pectoris diskutiert. Substanzen wie Prasugrel, einem Thienopyridin, und Bivalirudin, einem direkten Thrombinantagonisten, standen dabei im Brennpunkt.

Die Vorteile von Prasugrel gegenüber Clopidogrel wurden anhand der Ergebnisse der TRITON-TIMI-38-Studie (Abbildung 2) ausgiebig beleuchtet. Die höhere Wirksamkeit und die geringere interindividuelle Variabilität von Prasugrel führte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu einer hoch signifikanten Reduktion des primären Endpunktes, der aus Tod, Infarkt und Schlaganfall innerhalb der ersten 3 Tage bestand. Aber auch bei der Nachbeobachtung über das nächste Jahr hinaus war Prasugrel hinsichtlich der Reduktion des primären Endpunktes weiterhin sig-

nifikant überlegen. Die verbesserte Prasugrelwirkung führt aber auch zu einer Zunahme der Blutungskomplikationen. Auf 1000 Patienten stehen sechs zusätzlichen schweren Blutungen allerdings die Reduktion der Myokardinfarktrate um 23 Fälle gegenüber. In der Gesamtbilanz, dem so genannten „Net Clinical Benefit“ ist der Nutzen von Prasugrel weiterhin dem von Clopidogrel deutlich überlegen. Dies macht sich vor allem in den Subgruppen der Diabetiker und der Patienten mit Infarkt bemerkbar. Subgruppen, bei denen der Gesamtnutzen nicht so deutlich hervortritt und das Blutungsrisiko eher höher ist sind Patienten, die in der Vorgeschichte einen Schlaganfall hatten, die älter als 75 Jahre alt sind und ein Körpergewicht unter 60 kg ha-

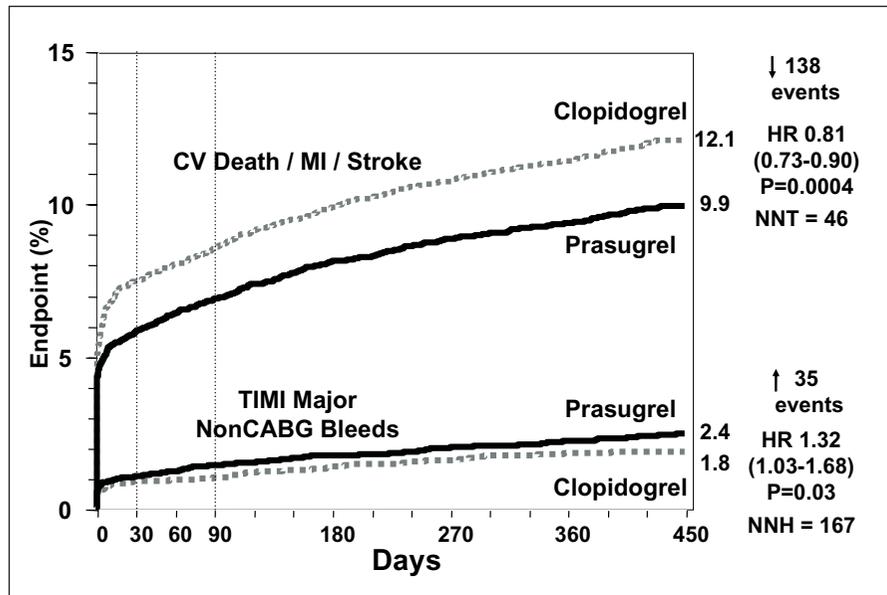


Abbildung 2: TRITON-TIMI 38: Verhältnis von Wirksamkeit und Sicherheit

ben. Wenn man bei diesen Patienten eine Dosisanpassung durchführt oder zum Beispiel eine Behandlung mit Clopidogrel weiterführt, betreibt man ein optimales Risikomanagement. Prasugrel wird voraussichtlich im Januar 2009 auf den deutschen Markt kommen.

Bivalirudin ist eine weitere sehr viel versprechende Substanz, die bei der Katheterintervention als Alternative zu einer hoch dosierten Heparin- oder GPIIb/IIIa-Inhibitoren-Therapie untersucht wurde:

In der ISAR REACT-3-Studie, vorgestellt von unserer Bad Krozinger Arbeitsgruppe beim TCT, wurde Bivalirudin bei stabilen und instabilen Patienten ohne Markerproteine gegen Heparin untersucht. Es zeigte sich, dass über einen Beobachtungszeitraum von 30 Tagen das Auftreten von kardialen Ereignissen in beiden Therapiearmen vergleichbar war, dass jedoch die Blutungsrate in der

Bivalirudin-Gruppe signifikant gesenkt werden konnte (Abbildung 3). Eine ähnliche Beobachtung wurde in der HORIZONS-AMI-Studie gemacht. Bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt, die innerhalb von 12 Stunden zur Behandlung kamen, war die kardiale Ereignisrate in beiden Gruppen vergleichbar. Die Blutungsrate der Patienten, die mit Heparin und GPIIb/IIIa-Inhibitoren behandelt wurden, war jedoch signifikant höher, was auch den primären Endpunkt die Gesamtereignisrate von kardialen Ereignissen und Blutungen signifikant zu Ungunsten der Heparin GPIIb/IIIa-Inhibitoren beeinflusste. Auch bei der Verlaufsbeobachtung über ein Jahr blieb der Unterschied dieses gemeinsamen Endpunktes (Net Adverse Clinical Events = major bleeding, all cause death, reinfarction, ischemic TVR, stroke) signifikant (Heparin + GPI vs Bivalirudin: 18,3 % versus 15,7 %, p = 0,03).

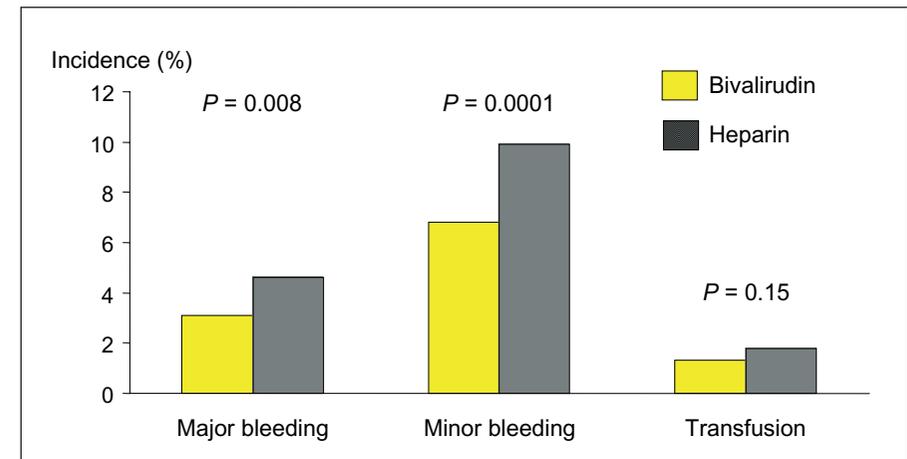


Abbildung 3: ISAR REACT 3: Blutungsereignisse

Die 1-Jahres Gesamtmortalität und die Gesamtmortalität in diesem Zeitraum konnte in der Bivalirudin-Gruppe signifikant auf 31 % bzw. 43 % reduziert werden ohne Unterschiede in der Reinfarktrate, der Stentthrombose rate, der Schlaganfälle oder der Zielgefäß-Reinterventionen innerhalb 1 Jahres.

Anhand der HORIZONS-AMI -Studie wurden die Faktoren analysiert (Covariablen-adjustiertes Cox Model), die wesentlich zur 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit akutem Infarkt beitragen. Durch einen Reinfarkt wird das Mortalitätsrisiko auf das 11,9fache (95 % CI 5,92-23,83) erhöht. Ein „Major Bleeding“-Ereignis erhöht das Mortalitätsrisiko um das 4,5fache (95 % CI 2,77-7,40). Obwohl das Mortalitätsrisiko bei einer starken Blutung nur etwa halb so hoch liegt wie bei Reinfarkt, kommt es doch bei einer wesentlich höheren Inzidenz von Blutungen (6,8 %) im Vergleich zur Inzidenz von Reinfarkten (1,8 %) zu einem wesentlich höheren Anteil der Todesfälle durch Blutung (20,3 %) als durch Reinfarkte (9,2 %). Interessant hierbei ist, dass die Definition der „schweren Blutung“ (es gibt mehrere,

vordergründig widersprüchliche Definitionen) hierbei nicht maßgeblich ist. Desaströs scheint sich das reflektorische Absetzen einer gerinnungsaktiven Medikation beim Auftreten von Blutungen auszuwirken, weil es konsekutiv zum Auftreten von kardialen ischämischen Ereignissen mit letalem Ausgang führt. Eine wichtige Beobachtung war außerdem, dass eine ausreichende Ladedosis von 600 mg Clopidogrel (im Vergleich zu 300 mg) wesentliche Vorteile im weiteren Verlauf mit sich bringt, gleichgültig in welchen Behandlungsarm die Patienten randomisiert wurden.

Unter dem Blickpunkt der therapeutischen Effizienz und der Therapiesicherheit muss Bivalirudin als überzeugende Alternative zu GPIIb/IIIa-Inhibitoren gesehen werden. Im Herz-Zentrum haben wir aufgrund der Studienergebnisse diskutiert, dass zumindest bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt ohne erhöhtes Risiko Reopro durch Bivalirudin ersetzt werden sollte.

Bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt prüfen wir diese Fragestellung noch in der ISAR-REACT-4 Studie.

M. Gick

Chronischer Husten durch ventrikuläre Extrasystolen

Eine 60 Jahre alte Frau wurde von ihrem Hausarzt zur weiteren Diagnostik wegen ventrikulären Extrasystolen eingewiesen. Im Zusammenhang mit den Extrasystolen trat regelmäßig nur schwer unterdrückbarer chronischer Husten auf. Der trockene Reizhusten bestand seit etwa 6 Wochen und war erstmals beim Frühstück plötzlich aufgetreten. Auch bemerkte die Patientin zu diesem Zeitpunkt erstmals Palpitationen in Form von Herzstolpern und starkem Druck im Hals. Der Hustenreiz bestand unabhängig von der Tageszeit, nachts resultierten aus dem ständigen Husten Einschlaf- und Durchschlafstörungen. Bezüglich des Hustens bestanden keinerlei Anzeichen für eine Infekt - assoziierte Ursache, die typischen Symptome eines respiratorischen Infektes (Fieber, Halsschmerz, Auswurf) traten nicht auf. Gastroösophagealer Reflux, Asthma bronchiale oder chemische/thermische pulmonale Traumata lagen in der Vergangenheit nicht vor. Vorgängig zur Einweisung in unserem Haus lag ein stationärer Aufenthalt in einer psychosomatischen Klinik. Dort wurden die in Couplets und Triplets einfallenden ventrikulären Extrasystolen bereits als Ursache des Hustenreizes gesehen. Eine kausale Therapie erfolgte dort nicht, es wurden Ansätze zur Gewöhnung an die Rhythmusstörung verfolgt, da diese an und für sich gesehen völlig harmlos ist und bei asymptomati-

schon Patienten nicht therapiebedürftig sind. An weiteren Diagnosen bot die Patientin eine milde medikamentös eingestellte arterielle Hypertonie, sowie eine szintigraphisch abgeklärte Struma uninodosa ersten Grades mit einem einzelnen kalten Knoten ohne Autonomie. Die medikamentöse Therapie bestand bei Aufnahme in einem Betablocker (Bisoprolol 5mg/d), einem Diuretikum (Torasemid 5 mg/d), einem Magnesiumpräparat und einer Schilddrüsen substitution (L-Thyroxin 100 mg/d). ACE (Angiotensin-converting-enzyme) - Hemmer wurden nicht eingenommen.

In der körperlichen Untersuchung zeigten sich bis auf den bekannten irregulären Pulsschlag keine Auffälligkeiten, während der Anamnese war normale Atmung und flüssiges Sprechen jedoch bei häufigen Hustenattacken nicht gut möglich. In der laborchemischen Blutuntersuchung zeigten sich durchweg Werte in den Normbereichen, einzig ein normal-niedriger Kaliumwert (3,6 mmol/l) viel auf.

Elektrokardiographisch zeigte sich ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 74/min, unterbrochen durch regelmäßig jeden dritten Schlag einfallende ventrikuläre Extrasystolen. (Abb.1 und 2)

Die echokardiographische Bildgebung sowie der thorakale Röntgenbefund waren normal, im Langzeit-EKG zeigten sich neben massenhaften

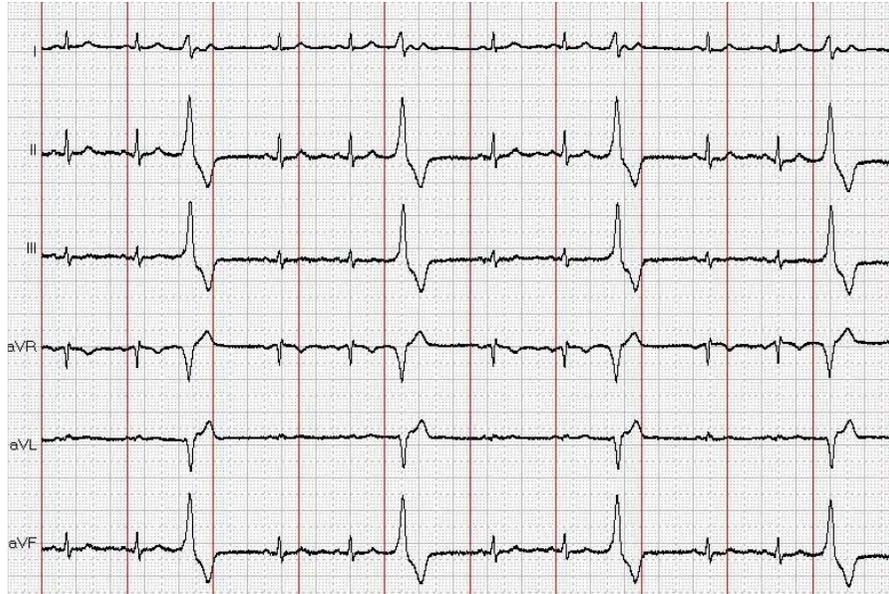


Abb.1: EKG bei Aufnahme mit regelmäßigen supraventrikulären Extrasystolen (Extremitätenableitungen)

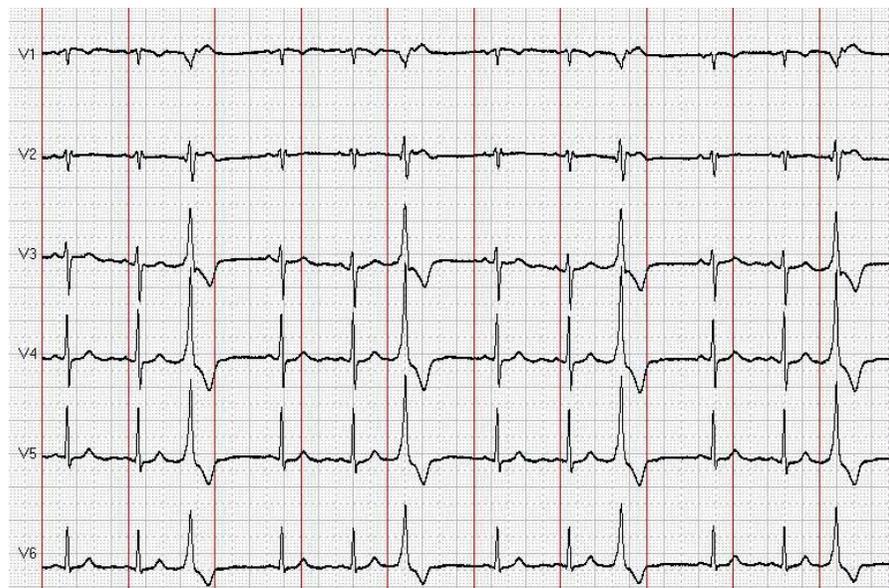


Abb.2: EKG bei Aufnahme mit regelmäßigen supraventrikulären Extrasystolen (Brustwandableitungen)

ventrikulären Extrasystolen keine Auffälligkeiten.

Therapie: Nach initialer Anhebung des Kaliumspiegels auf hochnormale Werte zeigte sich eine deutliche Minderung des Hustenreizes, unter der Gabe von Flecainid 200 mg/d und Bisoprolol 5mg/d traten am Folgetag kein Hustenreiz mehr auf. Zeitgleich ließen sich im EKG keine Extrasystolen mehr nachweisen. (Abb. 3 und 4). Die Patientin war unter der neuen Medikation beschwerdefrei und konnte entlassen werden.

Literaturrecherche

Das beschriebene Phänomen ist in der Lehr- und Fachliteratur in einigen Passagen grob umschrieben, aufgrund seines seltenen Auftretens gibt es jedoch nur wenige ausführliche Berichte darüber. Die wenigen dokumentierten Fallberichte zeigen durchweg analoge Reaktionen auf medikamentöse Reduktion der Extrasystolen mit zeitgleichem Abklingen des Hustenreizes.

So ist ein Fall in Israel beschrieben, in dem ein Mann 15 Jahre lang an Hustenreiz litt. Nach ausführlicher multidisziplinärer Diagnostik mit zum Teil risikobehafteten und kostenintensiven Eingriffen (Gastroskopie, Koronarangiographie, mehrfache Computertomographien und Lungenzintigraphie) zeigte sich, dass nach Gabe eines gewichtsadaptierten Antiarrhythmikums (Propranolol 60 mg/d) zur Reduktion der massenhaften Extrasystolen nur noch 1-2 sekundenlange Hustenattacken in der Woche auftraten (1). Auch ist ein Fall

beschrieben, in dem einige wenige im Ruhe-EKG dokumentierte Extrasystolen regelmäßig einen einzelnen Hustenreflex auslösen der sich im EKG als Artefakt dokumentierte und somit den Zusammenhang bestätigt (2).

Laienberichte

Interessanterweise ließen sich während der Recherche zu diesem Fall nach der Stichwortsuche von „Husten“ und „Extrasystolen“ in Internetforen einige Betroffenenberichte über fortwährenden Hustenreiz finden. Manche Personen haben Hustenreiz nur bei schwerer körperlicher Leistung, Andere beschreiben vor allem in Ruhephasen das Auftreten von Husten. Gemein ist all diesen Berichten, dass vom Hausarzt bereits in den betreffenden Situationen eine Häufung von ventrikulären Extrasystolen diagnostiziert worden ist. Den Beginn einer antiarrhythmischen Therapie durch den Haus- oder Facharzt wird in keinem Forum-Eintrag erwähnt, die Personen werden vom Arzt vielmehr über den Sachverhalt aufgeklärt und häufig wird eine Gewöhnung an die Herzrhythmusstörung vorgeschlagen die den Betroffenen nur zum Teil möglich ist.

Pathophysiologie

Derzeit wird über die physiologische Erklärung für den beschriebenen Sachverhalt noch diskutiert. Es gibt Vermutungen, dass das hohe Schlagvolumen, was aus der längeren post-extrasystolischen Füllungsphase resultiert über eine Dehnung der Lungenarterien zu dem beschriebenen Hustenreiz führt (2). Es ist be-



Abb. 3: EKG unter Flecainid-Gabe bei hochnormalem Kaliumspiegel (Extremitätenableitungen)



Abb. 4: EKG unter Flecainid-Gabe bei hochnormalem Kaliumspiegel (Brustwandableitungen)

kannt, dass sowohl Lunge, Speiseröhre als auch andere thorakale Organe im Versorgungsgebiet des Nervus vagus liegen, und über diese Verbindung bei Reizung einen Hustenreflex ausgelöst werden kann. Im Hundemodell lies sich Nachweisen, dass im Winkel der Hauptverzweigung der Pulmonalarterien Rezeptoren des Nervus vagus liegen (3). Bei Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes konnte bei Messung der afferenten Bahnen im Halsbereich des Hundes eine erhöhte Entladungsrate dokumentiert werden die vermuten lässt, dass eine Pulmonalarteriendehnung durch das erhöhte Schlagvolumen zu einem reflexbedingten Hustenreiz führen könnte (4).

Ein weiteres Erklärungsmuster liefert die Anatomie des Nervus phrenicus, dessen Fasern ebenfalls im Bereich des linken Vorhofes und im Bereich der Pulmonalvenen verlaufen und die

bei Schädigung zu Hustenreiz führen können. Bei der interventionellen Pulmonalvenenisolation wegen Vorhofflimmern konnte eine Schädigung des Nervus phrenicus in Hundestudie nachgewiesen werden. (5) Patienten, die sich diesem Eingriff unterziehen Husten ebenfalls gelegentlich während der Ablation (6).

Zusammenfassung

Bei chronischem Hustenreiz ist differenzialdiagnostisch auch an ventrikuläre Extrasystolie zu denken. Wenn nach einer Zeit der Gewöhnung an den Hustenreiz durch Extrasystolie keine Besserung eintritt sollte bei Leidensdruck durch das Phänomen versucht werden mittels antiarrhythmischer Therapie eine Linderung des Reizhustens zu erreichen. Auch ein alleiniger Therapieversuch mit einem Kaliumpräparat bei Hypokaliämie zur Reduktion der Extrasystolen kann Erfolg versprechend sein.

Literatur:

- (1) Odeh M, Oliven A. A man who coughed for 15 years before a doctor took his pulse. *Lancet* 1996; 348:378
- (2) Niimi A- et al. Cough reflex by ventricular premature contractions. *Int Heart J* 2005; 46: 923-926
- (3) Irwin RS, Widdicombe J. Cough. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine* 3rd ed Philadelphia, W.B. Saunders: 2000; 553-566
- (4) Coleridge JC, Kidd C. Electrophysiological evidence of baroreceptors in the pul-

monary artery of the dog. *Journal of Physiology (London)* 1960; 150: 319-331

(5) Bunch TJ, Bruce GK, Mahapatra S, et al. Mechanisms of phrenic nerve injury during radiofrequency ablation of the pulmonary vein orifice. *Cardiovasc. Physiol. Neurobiol.* 2006; 152:223-242

(6) Brandon N. Premature atrial contraction as an etiology for cough. *Chest* 2008; 133:828

C. Zerweck

Gotthard Schettler Preis 2008 für Herrn Dr. Dietmar Trenk

Anlässlich der 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie wurde Dr. Dietmar Trenk am 24. September 2008 in Mannheim mit dem Gotthard-Schettler-Preis 2008 für Herz- und Kreislaufforschung ausgezeichnet. Mit dem Preis wird alle zwei Jahre eine herausragende wissenschaftliche Arbeit aus der Herz-, Kreislauf- und Arterioskleroseforschung gewürdigt.

Mit der Verleihung des mit € 10.000 dotierten Gotthard-Schettler-Preises wird die wissenschaftliche Arbeit der Arbeitsgruppe um Dr. Dietmar Trenk und Professor Dr. Franz-Josef Neumann geehrt, die sich in den letzten Jahren mit der klinischen Bedeutung und der Verbesserung der medikamentösen Behandlung von Patienten nach Kathetereingriffen mit Stent-Implantation in die Herzkranzgefäße beschäftigt hat.

Im Rahmen der Ein-Jahres-Nachbeobachtung von über 800 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer unzureichenden Wirkung des in Verbindung mit Aspirin verabreichten Arzneimittels Clopidogrel auf die Blutplättchen ein 3-fach erhöhtes Risiko haben, im Jahr nach einem Kathetereingriff einen er-

neuten Herzinfarkt zu erleiden oder gar zu versterben. Bei der Suche nach den möglichen Ursachen des unterschiedlichen Ansprechens auf das Medikament konnte eine genetisch bedingte Abweichung im Arzneimittelstoffwechsel der Leber als eine der Ursachen für eine abgeschwächte Wirkung des Medikaments identifiziert werden. „Seit der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse im Journal of the American College of Cardiology (JACC 2008; 51:1925-34) stehen die Telefone nicht mehr still.“ beschrieb Dr. Dietmar Trenk die international große Beachtung der Studienergebnisse. Durch die aus dem Forschungsprojekt gewonnenen Erkenntnisse könnten die Langzeitergebnisse nach katheterinterventionellen Eingriffen noch einmal deutlich verbessert werden.

Am Herz-Zentrum wird seit Vorliegen der Studienergebnisse bei PCI-Patienten die Wirkung der Medikamente auf die Blutplättchenfunktion im Labor gemessen und eine individuelle patientenbezogene Anpassung der Arzneimitteltherapie vorgenommen. Der Erfolg dieser Maßnahme wird in aktuell laufenden Studien überprüft.

Verabschiedung von Dr. Elmar Eschenbruch Chefarzt der Kardiochirurgie

Mit einem Symposium das gleichzeitig an das 35jährige Bestehen der Herzchirurgie am Herz-Zentrum erinnerte, wurde am 18. Oktober der langjährige Chefarzt der Herzchirurgie, Dr. Elmar Eschenbruch, gewürdigt. Intern war die Verabschiedung schon am 13. Juni mit einem feierlichen und sehr persönlich gehaltenen Festakt im Atrium des Helmut Roskamm Hauses erfolgt.

Herr Dr. Eschenbruch wurde am 26. August 1943 im Nordrhein-Westfälischen Weeze geboren. Nach Abschluss der humanistischen Gymnasialzeit 1962 in Kevelaer begann er sein Medizinstudium in Freiburg und setzte es später in Innsbruck und Münster fort. Dem Staatsexamen im Oktober 1968 folgte zwei Monate später die Promotion in Freiburg mit dem Thema „Methodische Aspekte bei der Bestimmung freier Fettsäuren“. In der Folgezeit war Dr. Eschenbruch bis Juli 1973 wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Universität Freiburg in der Arbeitsgruppe von Professor Fleckenstein und arbeitete vornehmlich tierexperimentell über den Entstehungsmechanismus der katecholamininduzierten, nicht koronaren Herzmuskelnekrosen sowie deren Verhütung durch Kalziumantagonisten.

Erste Kontakte zu seinem späteren Arbeitsfeld knüpfte Dr. Eschenbruch

1973, als er bei Donald B. Effler, einem Pionier der kardiovaskulären Chirurgie in der berühmten Cleveland Clinic ein „Fellowship in Graduate Training“ begann. 1975 zurück in Deutschland setzte Dr. Eschenbruch seine chirurgische Ausbildung bei Professor Schlosser in der Herzchirurgie in Freiburg sowie bei Professor Groppe am Diakonie-Krankenhaus in Freiburg fort. Die Facharztanerkennung Chirurgie erhielt er im Jahr 1978. Im gleichen Jahr wurde er in der neu in Betrieb genommenen herzchirurgischen Abteilung des Herz-Zentrums Bad Krozingen unter der damaligen Leitung von Dr. Schmuziger als Oberarzt eingestellt.

Im Jahre 1990 übertrug die Geschäftsführung des Herz-Zentrums Bad Krozingen den Chefarzten Dr. Eschenbruch und Dr. Tollenaere gemeinsam die Leitung der Kardiochirurgie. Nach dem Ausscheiden von Dr. Tollenaere im Jahre 2004 war Dr. Eschenbruch dann alleiniger Leiter der Kardiochirurgie.

In seiner Laudatio würdigte der Ärztliche Direktor Professor Dr. Franz-Josef Neumann neben den menschlichen Qualitäten die großen Verdienste des scheidenden Chefarztes. So habe Dr. Eschenbruch sich ganz speziell um die klappenerhaltende Mitralchirurgie verdient gemacht und damit großen Anteil daran gehabt, dass das

Herz-Zentrum heute nicht nur im Bereich der Kardiologie sondern auch auf dem herzchirurgischen Sektor eine Spitzenstellung einnimmt. Auch die Zusammenführung der Abteilung mit dem Universitätsklinikum habe der leidenschaftliche Chirurg durch seine offene und kooperative Art gefördert.

In seinen Abschiedsworten dankte Herr Dr. Eschenbruch seinen langjährigen Weggefährten und zeigte sich

davon überzeugt, dass sein Nachfolger Professor Friedhelm Beyersdorf die erfolgreiche Entwicklung weiterführen und neue wertvolle Impulse geben werde.

Im Festvortrag zum Abschluss des Symposiums am 18. Oktober nannte Dr. Eschenbruch den ständigen interdisziplinären Dialog und die lebenslange Anerkennung neuer Welten als die wesentlichen Eckpfeiler seines chirurgisch-ärztlichen Wirkens.

Chefarzt Dr. Gerhard Schade verabschiedet

Nach über 30-jähriger Tätigkeit am Herz-Zentrum wurde Herr Dr. Gerhard Schade, Chefarzt der radiologischen Abteilung und leitender Arzt des Klinischen Zentrallabors, am 17. Oktober 2008 feierlich in den Ruhestand verabschiedet.

Herr Dr. Schade wurde am 21.11.1942 in Lauterbach, Hessen, geboren. Ab 1963 studierte er Medizin in Frankfurt a. M., Innsbruck und Würzburg und legte Ende 1968 sein Staatsexamen ab. Im Januar 1969 erfolgte die Promotion („magna cum laude“) mit dem Thema: „Die Wirkung des Rauchens auf Glycerin und Triglyzeride in Serum und Vollblut“.

Nach der Medizinalassistentenzeit in Bad Soden, Nördlingen und Frankfurt folgten Assistentenstellen am Hospital zum Heiligen Geist in Frankfurt, als Wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Universitätskli-

nik Mainz, dann wieder in Frankfurt. Am 1. April 1978 kam Dr. Schade an unser Haus. Hier war er seit Juli 1991 Ärztlicher Leiter des klinischen Labors, seit April 1997 Oberarzt und Leiter der Röntgenabteilung, ab Oktober 2001 Leitender Arzt der Röntgenabteilung und des klinisch-chemischen Labors und seit 2004 dann Chefarzt der Röntgenabteilung.

Im Jahr 1987 wurde Herr Dr. Schade zum Vorsitzenden des Betriebsrats am Herz-Zentrum gewählt und blieb es insgesamt 23 Jahre lang. Darüber hinaus hat er zahlreiche ehrenamtliche Tätigkeiten u. a. beim Marburger Bund, der Landesärztekammer Baden Württemberg und der Bezirksärztekammer Südbaden versehen. Seit 2003 ist er Präsident der Bezirksärztekammer Südbaden, als solcher bleibt er noch im Amt.

Der Geschäftsführende Ärztliche Direktor Professor Neumann würdigte in seiner Laudatio die von Dr. Schade im Herz-Zentrum eingeführte nicht-invasive Bildgebung als einen der Schlüsselbereiche in der Diagnostik und Therapie des Herz-Zentrums und führte weiter aus: „Durch den von ihm vorgelebten interdisziplinären Ansatz und die dem Wohl der Patienten verpflichtete enge Abstimmung mit den unterschiedlichen Fachbereichen hat Dr. Schade die Philosophie des Herz-Zentrums

mit Leben erfüllt und wesentlich gefördert.“ Auch das von Dr. Schade erheblich ausgebaute klinische Labor habe wesentlichen Anteil an der erreichten Spitzenstellung des Herz-Zentrums.

Die Nachfolge in der Leitung des klinischen Labors übernimmt Oberarzt Professor Dr. Karl Winkler, gleichzeitig kommissarischer Ärztlicher Direktor für klinische Chemie am Universitätsklinikum Freiburg. Die Leitung der Röntgenabteilung übernimmt Oberarzt Dr. Peter-Christian Flügel.



Guten Start
für das Jahr 2009!