

Bad Krozingen, im Mai 2010

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

die Ablation von Vorhofflimmern hat sich in den letzten Jahren als hoch effektives Behandlungsverfahren etabliert. Die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist nach Pulmonalvenenisolation frei von Palpitationen und anderen Symptomen des Vorhofflimmerns. Dennoch wissen wir, dass bei einigen Patienten asymptomatische Phasen von paroxysmalem Vorhofflimmern bestehen bleiben. Es besteht deshalb große Unsicherheit, ob nach klinisch erfolgreicher Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern auch bei Patienten mit höherem Risiko für thromboembolische Ereignisse, d. h. einem CHADS-2-Score ≥ 2 , die prophylaktische Antikoagulation abgesetzt werden kann.

Definitive Studien zu diesem Thema fehlen. Herr Privatdozent Dr. Arentz hat sich dennoch die Mühe gemacht, die bisher vorliegenden Studienergebnisse zu ordnen und zu bewerten. In seiner Analyse der derzeit verfügbaren Evidenz kommt er zu dem überzeugenden Schluss, dass unter bestimmten Bedingungen auch bei Patienten mit einem CHADS-2-Score ≥ 2 ein Absetzen der Antikoagulation nach erfolgreicher Ablation von Vorhofflimmern vertretbar ist. Lesen Sie hierzu seinen Beitrag in der vorliegenden Ausgabe von Herz-Zentrum Aktuell.

Schöne Frühsommertage wünscht Ihnen

Ihr

Franz-Josef Neumann

Fortbildung	4	<i>Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit</i>
	8	<i>Neue Entwicklungen bei der Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse</i>
Frühbesprechung	17	<i>Pulmonalarterielle und pulmonale Hypertonie</i>
	23	<i>Antikoagulation bei Patienten mit einem CHADS-2-Score von ≥ 2 nach „erfolgreicher“ Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern</i>
Der besondere Fall	28	<i>ST-Hebungsinfarkt bei einem 32-jährigen Mann</i>

Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit

Update 2010

Aus der Samstagsfortbildung vom 27.03.2010

Die koronare Herzerkrankung ist das Ergebnis vieler Einzelursachen, dementsprechend gibt es viele Möglichkeiten, eine koronare Herzerkrankung zu verhindern oder, auch wenn sie bereits aufgetreten ist, den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen.

Allgemeinmaßnahmen

Einer der wichtigsten Faktoren, der Akutereignisse im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung begünstigt, ist das Rauchen. Die starke Abhängigkeitskomponente beim Rauchen hat prospektive randomisierte Studien erschwert. Inzwischen sind jedoch zwei Studien durchgeführt worden, die zeigen, dass man durch einen intensiven Raucherentwöhnungskurs, auch bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom, bereits innerhalb von zwei Jahren nicht nur eine Verminderung von Krankenhausaufnahmen, sondern auch eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate erreichen kann. Nur 22 Patienten mussten an einem solchen Kurs teilnehmen, um einen Todesfall zu verhindern. Dieser intensive Raucherentwöhnungskurs dauerte drei Monate, wobei jede Woche eine 60-minütige Beratungssitzung stattfand (1).

Die Raucherentwöhnung kann zwar durch das Medikament Vareniclin deutlich verbessert werden, aber auch hier ist eine begleitende Bera-

tung des Patienten über insgesamt 52 Wochen notwendig. In dieser kürzlich publizierten Studie wurde in drei- bis vierwöchigen Abständen im Rahmen von Klinikvisiten jeweils eine Raucherberatung über 10 Minuten durchgeführt. Zusätzlich gab es telefonische Kontakte. In jedem Fall ist also für eine erfolgreiche Raucherentwöhnung eine Kombination von Medikamenten und individueller Beratung notwendig (2).

Dass die Ernährung ein wichtiger Faktor für die Entwicklung der Atherosklerose ist, ist weitgehend unbestritten. In einer randomisierten Studie konnte jetzt nachgewiesen werden, dass durch eine Reduktionskost eine Verminderung der Carotis-Atherosklerose erreicht werden konnte, wenn insgesamt über zwei Jahre etwa 5 kg Gewicht abgenommen wurden und wenn es dabei auch zu einer deutlichen Reduktion des Blutdruckes kam (3).

Die Veränderungen der Carotis-Intima-Mediadicke und des mit 3-dimensionalen Ultraschall bestimmten Gefäßwandvolumens wurden vorwiegend durch den diätinduzierten Blutdruckabfall bestimmt. Dies schien von größerer Bedeutung zu sein als die Veränderung der Lipoproteinspiegel. Die Patienten wurden zu drei verschiedenen Diätformen randomisiert. Alle drei Diätformen brachten einen vergleichbaren Nutzen.

Kombinierte Maßnahmen

Wir empfehlen allen unseren Patienten, die mit einem akuten Koronarsyndrom aufgenommen werden, hinterher das Rauchen einzustellen, mindestens dreimal pro Woche 30 Minuten körperlich aktiv zu werden und ihre Ernährung in eine günstige Richtung, das heißt in Richtung auf eine mediterrane Kost, zu verändern. Dass diese Maßnahmen, insbesondere in dieser Kombination, wirksam sind, wurde jetzt in einer Beobachtungsstudie an über 18.000 Patienten in 41 Ländern gezeigt (4). Patienten, die sich in diesen drei Aspekten „vorbildlich“ verhielten, konnten hierdurch ihr Risiko, im Vergleich zu Personen, die weiterhin rauchten, nicht auf ihre Diät achteten und körperlich inaktiv blieben, um etwa 75 % reduzieren.

Medikamentöse Lipidsenkung

Die Lipidsenkung stellt eine wesentliche Komponente der Sekundärprävention dar. Bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom sollten nach Möglichkeit LDL-Cholesterinwerte unter 70 mg/dl erreicht werden. Dies geht in erster Linie auf die PROVE IT-Studie zurück, die bereits 2004 publiziert wurde. Hier zeigte sich, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die bereits sehr frühzeitig intensiv mit lipidsenkender Medikation (in der Studie mit 80 mg Atorvastatin) behandelt wurden, eine deutlich bessere Prognose hatten als Patienten, bei denen das LDL-Cholesterin nur konventionell-moderat mit 40 mg Pravastatin gesenkt wurde. Dies

betraf das Gesamtkollektiv, aber in noch stärkerem Umfang die Patienten, die sich einer PTCA unterzogen. Hier müssten nur 40 Patienten für ein Jahr behandelt werden (Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) = 40), um einen primären Endpunkt (Gesamtmortalität, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris mit Krankenhausaufnahme, Schlaganfall und Notwendigkeit für Revaskularisation innerhalb von 30 Tagen) zu verhindern. Die Kosten für ein verhindertes Ereignis würden sich im Vergleich zu der weniger intensiven Lipidsenkung mit 40 mg Pravastatin auf knapp 23.000 € belaufen (5).

In wissenschaftlichen Studien wird immer nur das erste auftretende Ereignis gezählt, die im weiteren Verlauf auftretenden Ereignisse bleiben für das Studienergebnis unberücksichtigt. Diese sind jedoch für den Patienten weiterhin von beträchtlicher Bedeutung. Dies wurde für die PROVE IT-Studie untersucht. Bei Berücksichtigung der zusätzlichen Ereignisse würde sich die NNT auf 28 reduzieren und die Kosten für die Verhinderung eines Ereignisses würden sich auf etwa 16.000 € ermäßigen (6). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der sekundären Analyse der IDEAL-Studie festgestellt. Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass eine intensive Statin-Therapie auch nach dem ersten Ereignis weiterhin wirksamer ist als eine Standard-Statin-Therapie. Der Arzt sollte somit nicht zögern, den Patienten, die erneute Ereignisse haben, eine hochdosierte Statin-Therapie zu verschreiben.

Besonders preisgünstig wird die Verhinderung eines Ereignisses innerhalb der ersten 30 Tage nach dem akuten Koronarsyndrom. Hier müssten nur 83 Patienten für 30 Tage intensiv behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern. Damit ermäßigen sich die Kosten für die Verhinderung eines Ereignisses (Tod, Herzinfarkt oder Krankenhausaufnahme mit erneutem akuten Koronarsyndrom) auf 3.900 €, was sowohl unter dem Gesichtspunkt der Kosten für die Krankenkassen als auch unter der gesellschaftlichen Perspektive kostensparend ist (7).

Unter Kostengesichtspunkten müssten die Krankenkassen also eigentlich darauf bestehen, dass diese Behand-

lung für die ersten 30 Tage nach einem akuten Koronarsyndrom umgesetzt wird.

Statin-Behandlung bei Schlaganfall

Lange Zeit war es strittig, ob durch die Senkung der LDL-Cholesterinwerte mit Statinen auch das Schlaganfallrisiko verhindert werden kann. Sowohl im Rahmen der JUPITER-Studie zeigte sich, dass die intensive Lipidsenkung das Schlaganfallrisiko um die Hälfte reduziert, als auch in einer Metaanalyse der Statin-Studien, in denen die Schlaganfallhäufigkeit untersucht wurde, ergab sich, dass pro 10 % LDL-Cholesterinsenkung das Schlaganfallrisiko um 8 % reduziert wird (8).

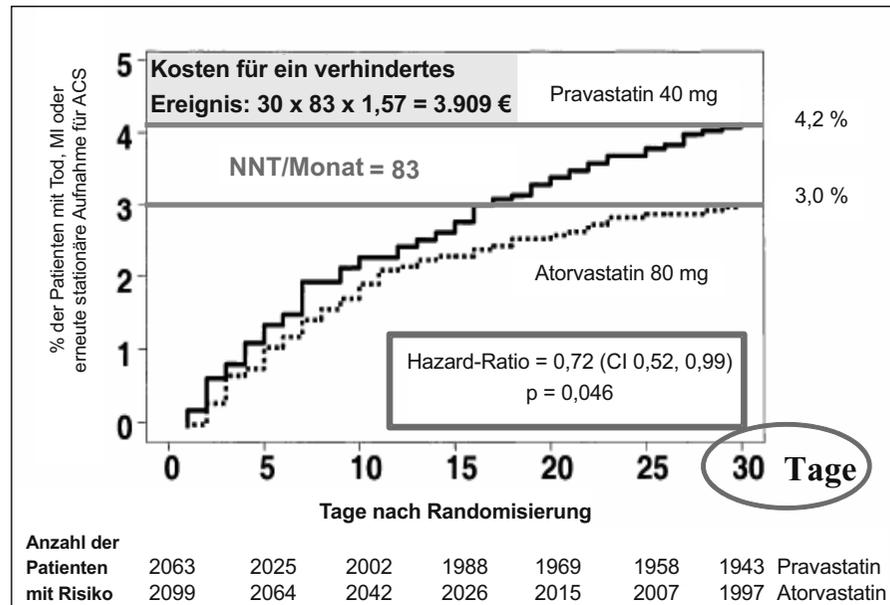


Abbildung: Tod, MI oder KH-Aufnahme mit erneutem ACS

Statine im höheren Lebensalter

Die Lebenserwartung von älteren Patienten wird gemeinhin unterschätzt. Ein 65-jähriger männlicher Patient hat in Europa eine Lebenserwartung zwischen 17 und 19 Jahren, eine gleichaltrige Frau eine solche zwischen 20 und 23 Jahren. Auch eine 80-jährige männliche Person hat noch eine mittlere Lebenserwartung von 8 bis 8,5 Jahren, eine gleichaltrige weibliche eine solche von 9 bis 11 Jahren. Es ist somit noch genügend Lebenszeit übrig, damit präventive Maßnahmen auch bei einem 80-jährigen Patienten noch wirksam werden können, da die meisten Präventionsstudien nur über fünf Jahre gelaufen sind.

Das Ausmaß der Lipidsenkung zeigt eine deutliche Korrelation zum Ausmaß der Verminderung der kardiovaskulären Ereignisse und dies gilt bei unter 60-jährigen Patienten genauso wie bei über 75-jährigen Patienten, wobei bei über 75-jährigen Patienten die Kosteneffektivität und Wirksamkeit der Statin-Therapie noch besser ist als bei den jüngeren (9).

Wenn wir das kardiovaskuläre Risiko durch die Statin-Therapie vermindern, erhebt sich häufig die Frage, ob wir dadurch das Krebsrisiko erhöhen. Dies wurde in einer umfangreichen Studie in Schweden untersucht und hier zeigte sich, dass auch das Krebsrisiko eher günstig beeinflusst wurde. Somit ist die Statin-Therapie bei sehr alten Patienten mit einer niedrigeren kardiovaskulären Letalität verbunden, ohne das Risiko für eine Karzinomentwicklung zu erhöhen (10).

Welche Schlussfolgerungen lassen sich aus diesen neueren Studien ziehen?

- Die Daten-Basis für den Nutzen der empfohlenen Allgemeinmaßnahmen zu den Bereichen Ernährung, Nicht-rauchen und körperliche Aktivität hat sich erheblich verbessert.
- Der relative Nutzen der LDL-Cholesterinsenkung ist proportional zum Ausmaß der LDL-Senkung und beim älteren und jüngeren Patienten vergleichbar; der objektive Nutzen ist bei der höheren Ereignisrate im Alter größer.
- Die intensive Cholesterinsenkung unmittelbar nach einem akuten Koronarsyndrom ist in hohem Maße kosteneffektiv und kostensparend.
- Die Cholesterinsenkung vermindert nicht nur kardiale Ereignisse, sondern auch das Schlaganfallrisiko.
- Das Karzinomrisiko wird durch die Statin-Therapie nicht erhöht.

H. Gohlke

Literatur

- (1) Mohiuddin et al. *Chest* 2007;131:446-452
- (2) Rigotti et al. *Circulation* 2010;121:221-229
- (3) Shai et al. *Circulation* 2010;121:1200-1208
- (4) Chow et al. *Circulation* 2010;121:750-758
- (5) Gibson et al. *JACC* 2009;54:2290-2295
- (6) Murphy et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2358-62
- (7) Ray et al. *JACC* 2005;46:1405-10
- (8) De Caterina et al. *JACC* 2010;55:198-211
- (9) Rahilly-Tierney et al. *Circulation* 2009;120:1491-1497
- (10) Gränsbo et al. *JACC* 2010;55:1362-9

Neue Entwicklungen bei der Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse

Chronische Koronarverschlüsse (CTO = Chronic Total coronary Occlusions) sind definiert als komplette Verschlüsse (TIMI-0-Fluss) von mindestens 3 Monaten Dauer und gehören zu den technisch anspruchsvollsten Katheterinterventionen. Bei 20 - 30 % der perkutanen Koronarinterventionen (PCI) sind CTOs nachweisbar mit zu meist noch gut erhaltener Myokardfunktion im Versorgungsbereich des Gefäßes. In spezialisierten Zentren sind die Erfolgsraten bei der kathetertechnischen Rekanalisation hoch und haben sich durch die Einführung retrograder Rekanalisationstechniken und neuer Technologien insbesondere auch bei komplexen Koronarverschlüssen weiter verbessert. Die Eingriffe sind allerdings hiermit auch technisch anspruchsvoller geworden und erfordern eine spezielle interventionelle Ausbildung. Wir bieten in Bad Krozingen regelmäßig

CTO-Rekanaliskursen für fortgeschrittene Interventionskardiologen an und führen infolge zahlreicher, auch überregionaler Zuweisungen europaweit die meisten CTO-Interventionen durch.

Indikationen

Die Rekanalisation von CTOs führt zu einer Besserung der Angina pectoris-Symptomatik und einer selteneren Notwendigkeit einer Bypassoperation. Bei bereits abgelaufener Infarzierung im Versorgungsgebiet kann durch eine Rekanalisation eine Besserung der regionalen linksventrikulären Funktion in Abhängigkeit von der Transmuralität der Narbe nachweisbar sein. Ob dies prospektiv gezeigt werden kann, untersuchen wir derzeit in unserer randomisierten REVASC-Studie (Abb. 1), bei der 200 CTO-Patienten nach Durchführung eines Kardio-MRT zu einer Rekana-

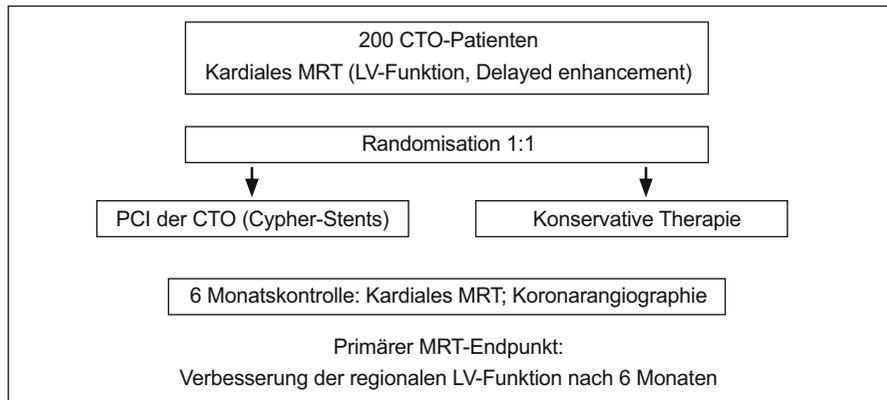
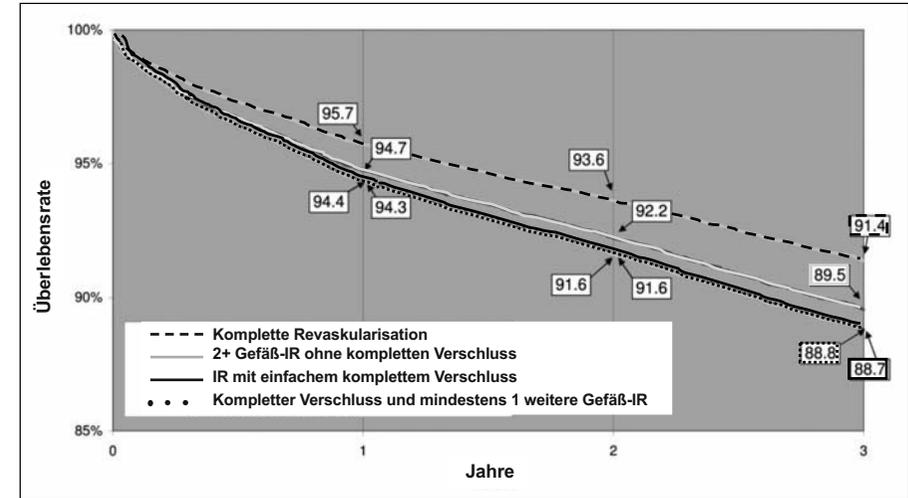


Abbildung 1: REVASC: Verbesserung der LV-Funktion?



Hannan EL, Circulation 2006;113:2406-12

Abbildung 2: Adjustiertes Überleben nach Stentimplantation: Komplette vs. inkomplette Revaskularisation (IR)

lisation des CTO-Gefäßes oder einer weiteren konservativen Therapie randomisiert werden, mit dem primären Studienendpunkt einer Besserung der regionalen linksventrikulären Funktion im Kardio-MRT nach 6 Monaten. Zu der Frage einer Prognoseverbesserung liegen bislang nur retrospektive Kohortenstudien vor. In der New York State Registry (Abb. 2) konnte bei einem Kollektiv von über 21.000 PCI-Patienten gezeigt werden, dass das adjustierte Überleben nach Stentimplantation nach 3 Jahren bei den komplett revaskularisierten Patienten (obere Linie) besser war als bei inkompletter Revaskularisation inklusive eines nicht eröffneten CTO-Gefäßes (untere Linie). Diese Ergebnisse sprechen für das Konzept einer möglichst kompletten Revaskularisation unter Einbeziehung eines CTO-Gefäßes, wie wir es seit langem im

Herz-Zentrum verfolgen. Eine prospektive Studie mit dem klinischen Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt wird derzeit von den Mitgliedern des Euro-CTO-Clubs, eines Zusammenschlusses europäischer CTO-Experten, konzipiert.

Morphologie

Im CTO-Bereich sind histologisch neovaskuläre Mikrokanäle nachweisbar (Abb. 3), die für die Passage mit speziellen Rekanalisationsdrähten mit reduziertem Spitzendurchmesser („Tapered tip“-Drähte) genutzt werden können. Bei der Koronarangiographie müssen in zahlreichen Projektionen der proximale Verschlusspunkt, der wahrscheinliche Verlauf des Gefäßes im Verschlussbereich (z. B. durch Nativkalk) und das distale Verschlussende über Kollateralanfärbung dargestellt und ana-

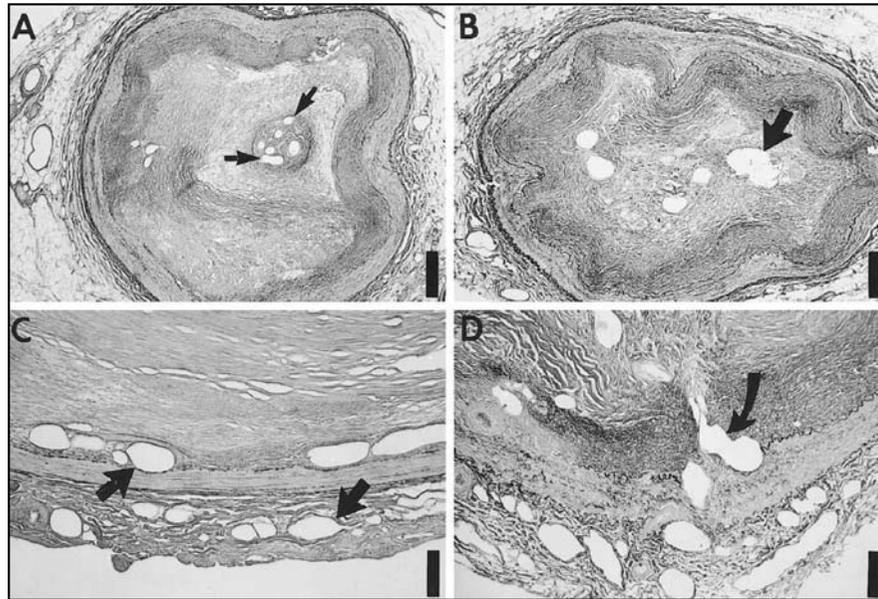
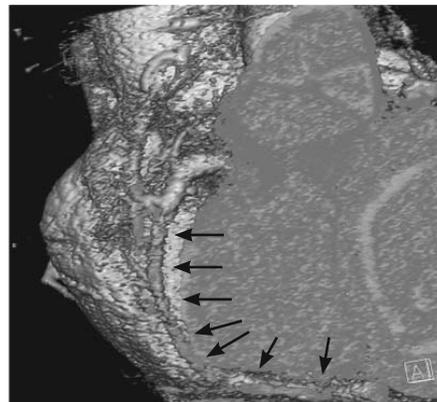


Abbildung 3: Neovaskuläre Mikrokanäle

Srivatsa et al. JACC 199;29:955-63



CTO der rechten Koronararterie



Verlauf des Verschlusses im CT

Abbildung 4: Mehrschicht-CT bei CTO

lysiert werden für die Planung der technischen Vorgehensweise. Bei unklarem Gefäßverlauf im Verschlussbereich kann das Mehrschicht-CT zusätzliche Informationen liefern (Abb. 4). In Kooperation mit der Fir-

ma Siemens führen wir derzeit ein wissenschaftliches CT-Projekt durch, bei dem die dreidimensionale Rekonstruktion des CTO-Gefäßes die Rekanalisation im Katheterlabor unterstützt.

Antegrade Rekanalisationstechniken

Primäre Aufgabe ist es, einen Koronardraht durch den Verschluss in das wahre distale Gefäßlumen vorzubringen. Wir setzen hierzu spezielle „Tapered tip“-Rekanalisationsdrähte mit unterschiedlicher Spitzenhärte ein. Falls Mikrokanäle im Verschlussbereich vorliegen, kann die Passage mit einem relativ weichen Rekanalisationsdraht gelingen. Bei harten, verkalkten Verschlüssen müssen harte Rekanalisationsdrähte mit hydrophiler Beschichtung eingesetzt werden.

Falls nach der Passage des Verschlussbereichs der Draht eintritt in das distale Gefäßende nicht gelingen sollte, kann eine Paralleldrahttechnik erfolgen, bei der der erste Draht den falschen Weg markiert und ein zweiter, zumeist härterer Draht parallel eingeführt und in das distale Lumen gesteuert wird (Abb. 5). Elementarer technischer Bestandteil sind Mikrokatheter, kleine, im Spitzenbereich sehr schmal geformte Hohlkatheter zur Unterstützung der Drahtpassage bei harten Verschlüssen und zum besseren Einwechseln der Rekana-

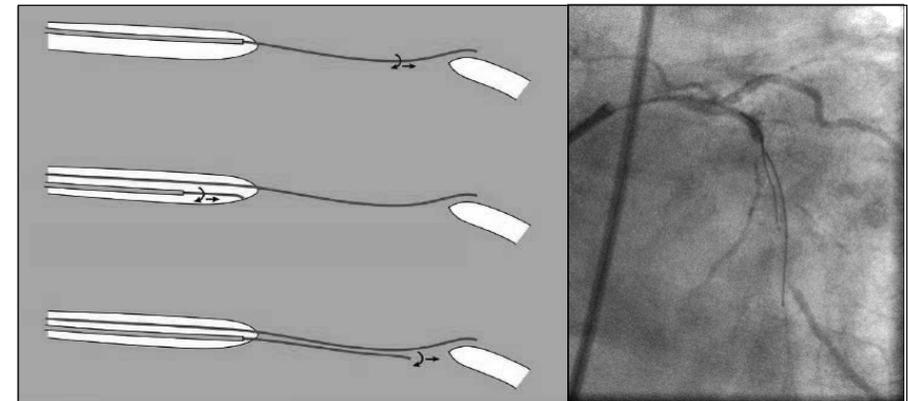


Abbildung 5: Paralleldrahttechnik

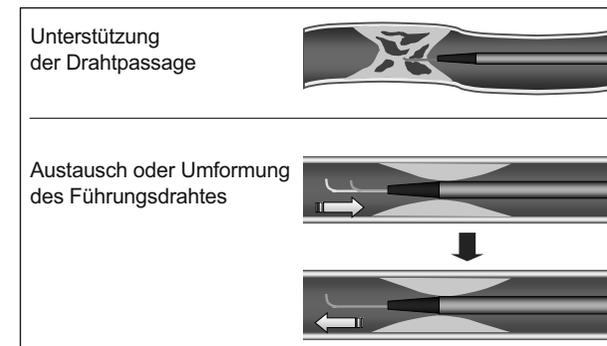


Abbildung 6: Mikrokatheter

lisationsdrähte (Abb. 6). Nach erfolgreicher Drahtpassage des Verschlusses wird die korrekte Drahtlage im distalen Gefäß durch Kontrastmittelinjektion in das Kollateralen abgebende Gefäß verifiziert. Mit einem zunächst sehr kleinen, 1,25 mm durchmes-

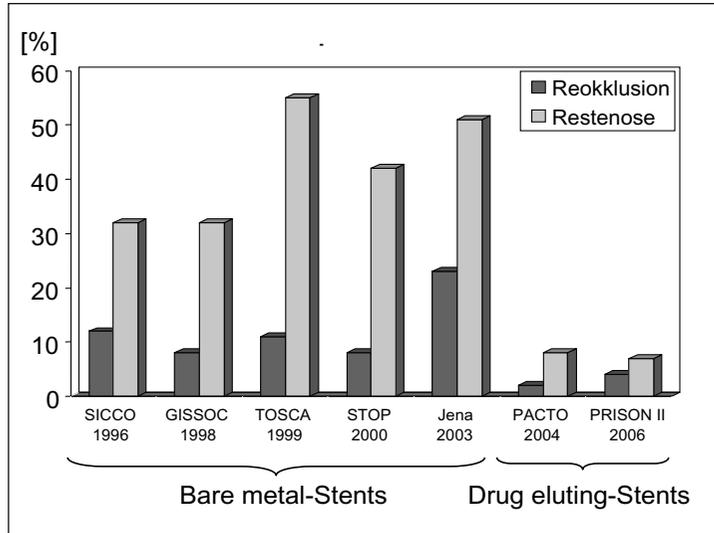


Abbildung 7: Stentimplantation bei CTOs

senden Ballon und dann ansteigenden Ballongrößen wird der Verschlussbereich dilatiert mit nachfolgender Stentimplantation. Da neben dem Verschlussbereich oft weitere Gefäßveränderungen vorliegen, muss häufig eine langstreckige Implantation medikamentenfreisetzender Stents erfolgen, die bei CTOs sehr gute Langzeitergebnisse zeigen (Abb. 7). Mit antegraden Rekanalisationstechniken ließen sich in verschiedenen Serien in Abhängigkeit von Patienten- und Läsionscharakteristika sowie der Erfahrung der Untersucher prozedurale Erfolgsraten zwischen 55 und 80 % erzielen. In einer eigenen Serie aus den frühen 2000er Jahren mit 210 konsekutiven CTOs und einer Verschlusslänge von 24±13 mm lag die Erfolgsrate bei 80 % und die Komplikationsrate niedrig (kein Todesfall, periinterventioneller CK-/CK-MB-Anstieg über das Dreifache der Norm 1 %, Perikardtamponade mit Perikardpunktion 1 %). In

den antegraden Rekanalisserserien waren die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für ein Misslingen des Rekanalisationsversuchs die Verschlusslänge, ausgeprägte Verkalkungen im Verschlussbereich und ein glatter Gefäßabbruch am proximalen Verschlusspunkt.

Retrograde Rekanalisationstechniken

Bei ca. 20 % der CTOs liegen komplexe Verschlüsse vor mit langstreckigem Verschlusssegment, ausgeprägtem Nativkalk, diffusen Veränderungen des distalen Gefäßes oder vorangegangenen frustranen Rekanalisationsversuchen. Die von den japanischen Kollegen 2005 eingeführten retrograden Rekanalisationstechniken haben die Erfolgsrate bei diesen komplexen CTOs deutlich verbessert. Grundprinzip der retrograden Techniken ist das Vorbringen eines sehr weichen, polymerbeschichteten Koronardrah-

tes an das distale Verschlussende durch Kollateralverbindungen, die zumeist vom kontralateralen Gefäß ausgehen. In Abb. 8 und 9 ist schematisch ein Verschluss des Ramus interventricularis anterior dargestellt und die Positionierung eines über septale Kollateralen von der rechten Koronararterie vorgebrachten Drahtes am distalen Verschlussende (Abb. 8). Dieser retrograde Draht markiert exakt das distale Verschlussende und kann jetzt mit einem Rekanalisationsdraht von antegrad präzise angesteuert werden, der dann parallel zum re-

trograden Draht in das distale Gefäß vorgeführt wird (Abb. 9). Diese sogenannte „Kissing wire“-Technik ist die in unserer Abteilung am häufigsten durchgeführte retrograde Methode. Am Beispiel eines chronischen Verschlusses der proximalen rechten Koronararterie (Abb. 10) lässt sich gut darstellen, dass im Vergleich zur kontralateralen Kontrastmittelinjektion, die das distale Gefäß bis in den Bereich der Crux cordis anfärbt, ein retrograder Draht bis in die Mitte der rechten Koronararterie vorgeführt werden kann und sich der Verschluss somit deutlich kurzstreckiger darstellt. Der retrograde Draht lässt sich mit dem harten antegraden Rekanalisationsdraht exakt ansteuern (Abb. 11) und in das wahre distale Lumen

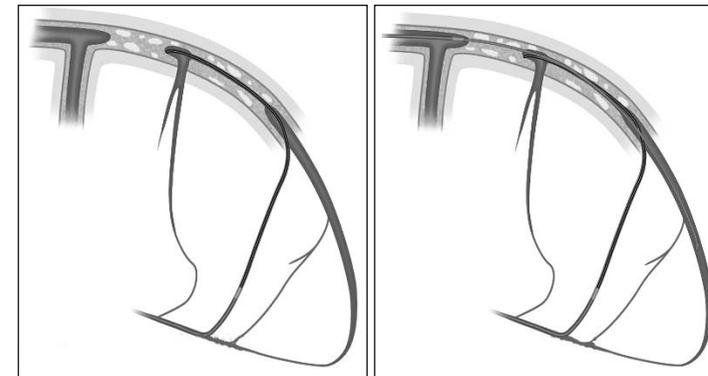
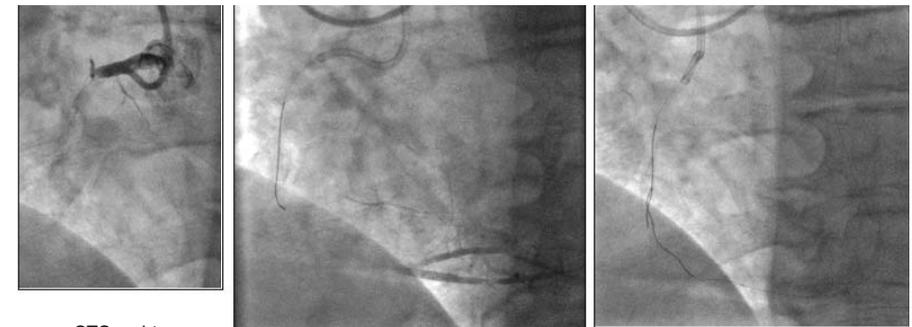
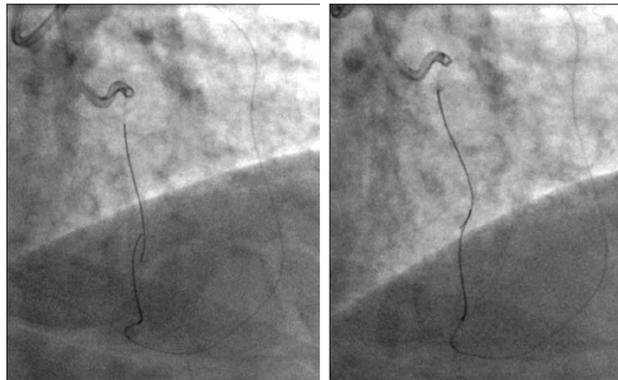


Abbildung 8+9: „Kissing Wire“-Technik



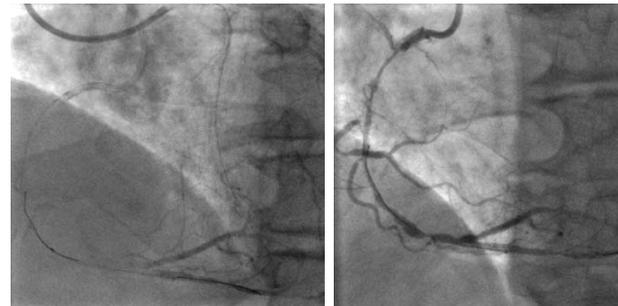
CTO rechte Koronararterie Kontralaterale Injektion Retrograder Draht

Abbildung 10: Markierung des distalen Verschlussendes



vor Korrektur nach Korrektur

Abbildung 11: Korrektur der antegraden Drahtposition



antegrader Draht in distalem Lumen nach 1,5 mm Ballon

Abbildung 12

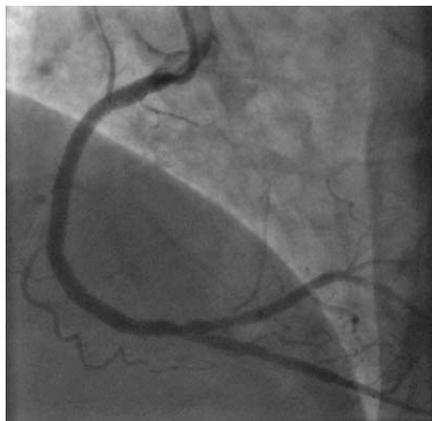


Abbildung 13: Nach Implantation von vier Drug eluting-Stents

vorbringen (Abb. 12). Nach Vordilatation mit ansteigenden Ballongrößen können dann medikamentenbeschichtete Stents implantiert werden (Abb. 13). Im Bedarfsfall können auch aufwändigere retrograde Techniken durchgeführt werden, wie die CART-Technik (Controlled Antegrade and Retrograde Tracking), die in Abb. 14 bis 16 schematisch dargestellt ist. Durch Ballondilatation im Verschlussbereich über den retrograden Draht (Abb. 14) kann die Eintrittsöffnung für den antegraden Draht vergrößert

werden, der dann nach distal vorgebracht werden kann (Abb. 15) mit nachfolgender Stentimplantation, die bei hartem Verschlussbereich eventuell auch im subintimalen Gefäßbereich liegen kann (Abb. 16). In Abb. 17 ist die Anwendung der CART-Technik bei einer CTO der rechten Koronararterie dargestellt. Seit 2007 haben wir bei 170 CTO-Patienten mit komplexer Verschlussmorphologie (knapp 20 % unserer CTO-Interventionen) eine retrograde Rekanalisationstechnik durchgeführt. Ein Drittel der Patienten hatte eine vorangegangene Bypassopera-

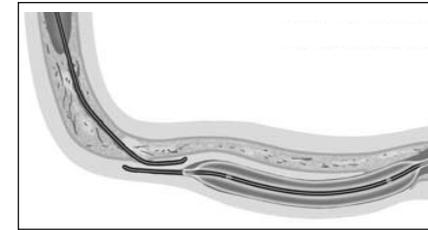


Abbildung 14: CART-Technik (1)

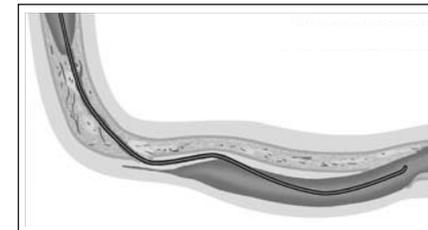


Abbildung 15: CART-Technik (2)

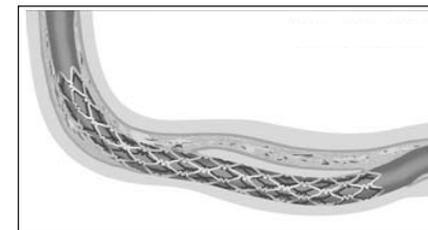
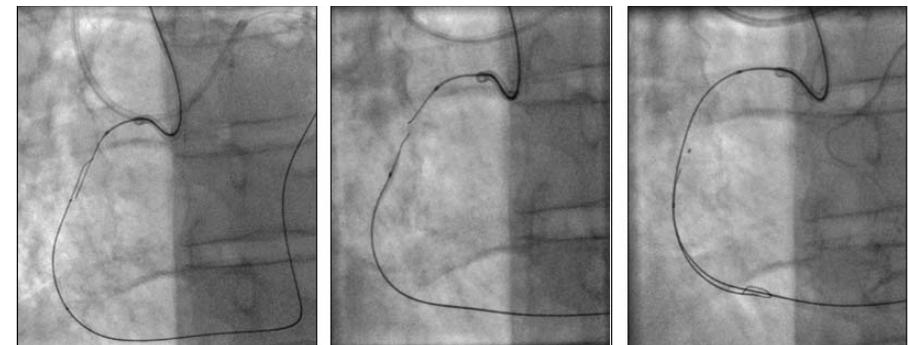


Abbildung 16: CART-Technik (3)

tion und bei 54 % waren bereits frustrane Rekanalisationsversuche erfolgt. Die mittlere Verschlusslänge lag mit 49 ± 25 mm doppelt so hoch wie bei unserem historischen Kollektiv (s. o.). Die Kollateralpassage mit Platzierung des retrograden Drahtes am distalen Verschlussende war bei 80 % der Patienten erfolgreich. Im Falle einer erfolgreichen Kollateralpassage konnte die Rekanalisation dieser komplexen Verschlüsse dann in 89 % erfolgreich durchgeführt werden mit Einsparung von Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelmenge im Vergleich zu der Gruppe mit frustrierender Kollateralpassage (Abb. 18). Eine erfolgreiche Kollateralpassage war ein starker unabhängiger Prädiktor für den Rekanalisationserfolg (Odds ratio 10,7; 95 % CI 2-57; $p = 0,005$). Die Verschlusslänge war, im Gegensatz zu den antegraden Serien, nicht mehr unabhängig prädiktiv (Odds ratio 1,0; 95 % CI 0,96-1,02; $p = 0,630$). Trotz hoher Komplexität der Interventionen lag die Komplikationsrate niedrig (kein Todesfall, periinterven-



Kissing wire-Technik nicht erfolgreich Retrograde Ballondilatation Antegrader Draht tritt in distales Lumen ein

Abbildung 17: CART Technik: CTO der rechten Koronararterie, ♂ 61 Jahre

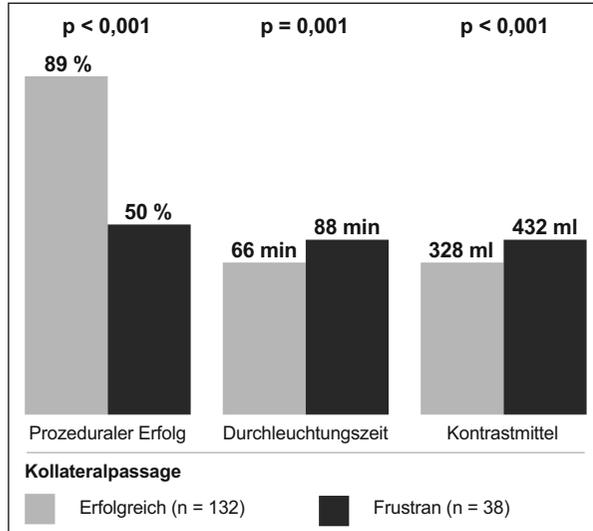


Abbildung 18: Kollateralpassage und prozeduraler Erfolg

tioneller CK-/CK-MB-Anstieg über das Dreifache der Norm 2,3 %, Perikardtamponade mit Punktion 1,2 %).

Rekanalisationsstrategie

Dreiviertel der CTOs können mit antegrader Technik rekanalisiert werden unter Einbeziehung der kontralateralen Kontrastmittelinjektion zur

Antegrade Vorgehensweise und sollten wegen des höheren Risikopotentials nur von Interventionskardiologen mit großer Erfahrung in den antegraden Techniken nach zusätzlicher Schulung durchgeführt werden.

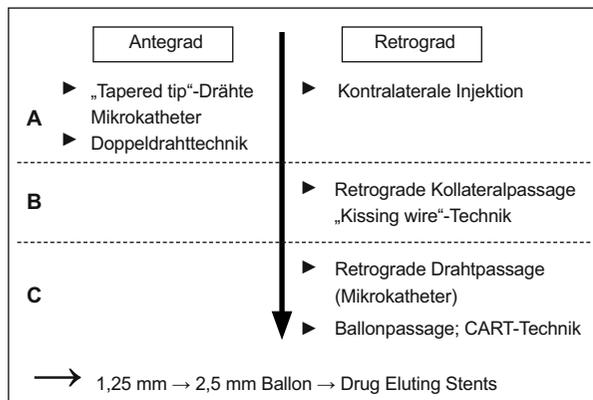


Abbildung 19: Rekanalisationsstrategie (eskalierend)

kollateralen Darstellung des distalen Gefäßes (Stufe A in Abb. 19). Nur bei ca. 25 % der CTOs ist wegen komplexer Verschlussmorphologie eine retrograde Technik erforderlich, die bei erfolgreicher retrograder Kollateralpassage die Rekanalisationserfolgsraten deutlich verbessert. Zumeist führt dann bereits die „Kissing wire“-Technik zum Erfolg (Stufe B in Abb. 19) und nur selten müssen weiterführende retrograde Techniken einge-

Bei Expertise mit allen Rekanalisationstechniken und Verfügbarkeit der speziellen Materialien lassen sich auch bei erweiterter Indikationsstellung bis zu 90 % der CTOs erfolgreich rekanalisieren. Der zumeist hohe technische Aufwand ist allerdings nur bei einem erkennbaren klinischen Nutzen für den Patienten gerechtfertigt.

A. Büttner

Pulmonalarterielle und pulmonale Hypertonie

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) und die pulmonale Hypertonie (PH) sind Krankheiten unterschiedlicher Pathogenese, denen gemeinsam ist, dass sie auch nach den neuen Leitlinien der ESC/ERS über eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) in Ruhe auf Werte > 25 mmHg definiert sind. Da bekannt ist, dass der mPAP in Abhängigkeit des Alters ansteigt, entfällt die frühere Definition über eine pulmonale Belastungshypertonie (mPAP > 30 mmHg). Dies wurde durch Untersuchungen von Badesch et al. 2009 (1) noch einmal bestätigt. Neu ist der Begriff der Borderline-Hypertonie, die den mPAP zwischen 21 und 25 mmHg definiert. Einen Überblick über die hämodynamische Definition der PAH und der PH gibt Tabelle 1. Zur Wahrung der Übersicht bleibt die Klassifikation der pulmonalen

Hypertonie in 5 Klassen erhalten, wobei sich jedoch einige Neuerungen in der Klasse 1 ergeben (s. Tabelle 2). Wegen einer kausal zugrunde liegenden Genmutation, die den „bone morphogenetic protein receptor type II“ (BMPR 2) und die „activin receptor like kinase I (ALK 1)“ betrifft, spricht man jetzt an Stelle der familiären PAH von der hereditären PAH. Des Weiteren sind eine Schistosomiasis und eine chronisch hämolytische Anämie in die Gruppe 1 der PAH assoziierten Krankheiten aufgenommen worden. Die Klassen 2 bis 5 sind unverändert geblieben.

Genetische Ursachen der hereditären PAH

Das BMPR 2-Gen gehört zur „transforming growth factor β-Genfamilie“, die über Bindung und Aktivierung von Serin-Threonin-Kinasen eine

Tabelle 1

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppe(n)
Pulmonale Hypertonie	mPAP > 25 mmHg	Alle
Präkapilläre PH	mPAP > 25 mmHg PAWP < 15 mmHg HZV normal oder reduziert	PAH PH bei Lungenerkrankung CTEPH* PH unklarer Ursache
Postkapilläre PH	mPAP > 25 mmHg PAWP > 15 mmHg HZV normal oder reduziert	PH bei Linksherzerkrankung
Passiv	Transpulmonaler Gradient < 12 mmHg	
Reaktiv	Transpulmonaler Gradient > 12 mmHg	

* CTEPH = Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

wichtige Rolle in der Wachstumsregulierung und Differenzierung vieler Zelltypen spielt. Noch ist unklar, wie genau eine BMPR 2-Mutation eine pulmonalarterielle Hypertonie verursacht. Man geht aber davon aus, dass durch eine Mutation ein Ungleichgewicht von Zellproliferation und Apoptose entsteht, sodass es netto zu einer Zellzahlzunahme kommt. Auch eine Mutation der ALK 1 und die Polymorphie des Promotors des Serotonin-Transporters (SERT) sind Ursachen für die Entwicklung einer hereditären PAH.

Gemeinsame Ursachen der PAH

Erhöhte Konzentrationen von Wachstumsfaktoren wie „platelet derived growth factor“ (PDGF), „epidermal growth factor“ (EGF) und „fibroblast

growth factor“ (FGF) können Ursache einer PAH sein. Des Weiteren liegt ein Ungleichgewicht zwischen Vasodilatoren (Stickstoffmonoxid und Prostazyklin) und Vasokonstriktoren (Thromboxan, Endothelin und Serotonin) vor. Das Zusammenspiel dieser Faktoren führt im Verlauf der Erkrankung nicht nur zu einer pulmonalen Vasokonstriktion, sondern zu einem ausgeprägten pulmonalvaskulären Remodelling, das eine Intima- und Mediahypertrophie sowie die Ausbildung plexiformer Läsionen beinhaltet.

Epidemiologie

Die PAH ist eine Erkrankung mit einer recht geringen Prävalenz von ca. 0,05 %, sodass in Deutschland ungefähr 4000 Patienten erkrankt sind. Die

Tabelle 2

1. Pulmonalarterielle Hypertonie	3. Pulmonale Hypertonie auf Grund von Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathische PAH • Hereditär - BMPR 2 - ALK 1, endoglin - Unbekannt • Medikamenten- und giftinduziert • Assoziiert mit: - Bindegewebskrankung - HIV-Infektion - Portaler Hypertonie - Systemisch-pulmonalen Shunts - Schistosomiasis - Chronisch hämolytischer Anämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung • Interstitielle Lungenerkrankung • Atemstörungen während des Schlafes • Hohe chronische Exposition • Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) • Wachstumsauffälligkeiten
1.2 Pulmonalvenöse Verschlusskrankheit (PVO) und / oder pulmonalkapillare Hämangiomatose (PCH)	4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
	<ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Störungen - Myeloproliferative Störungen; Splenektomie • Systemische Störungen - Vasculitis sarcoidosis, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH), Neurofibromatose • Metabolische Störungen - Glykogenspeicherkrankheit, Gaucher-Krankheit, Schilddrüsenstörungen • Kongenitale Herzerkrankung - außer systemisch-pulmonalem Shunt • Andere: - Obstruktion durch Tumore, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz bei Dialyse
2. Pulmonale Hypertonie auf Grund von Linksherzerkrankung	
<ul style="list-style-type: none"> • Systolische Dysfunktion • Diastolische Dysfunktion • Klappenerkrankung 	

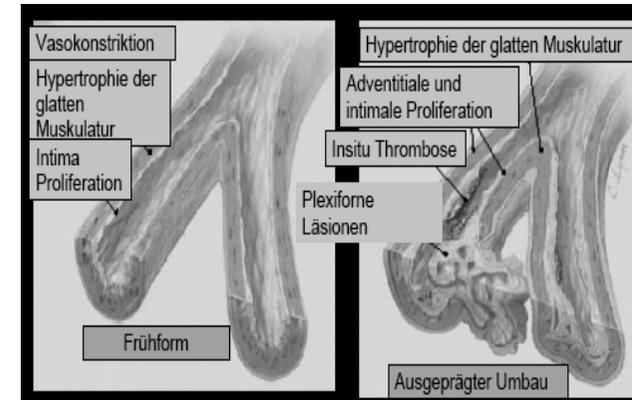


Abbildung 1: Morphologische Komponente, pulmonal vaskuläres Remodelling

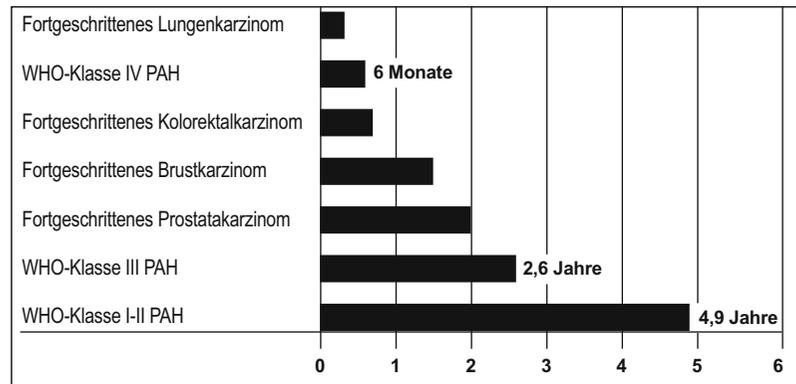
PH auf Grund einer Linksherzerkrankung oder einer Lungenerkrankung ist wesentlich häufiger anzutreffen. So liegt bei ca. 70 % aller Patienten mit einer systolischen/diastolischen Herzinsuffizienz oder einem Aortenklappenventium und bei praktisch allen Patienten mit einem Mitralklappenventium eine pulmonale Hypertonie vor. Auch 20-40 % aller Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder einer Lungenfibrose leiden zusätzlich an einer pulmonalen Hypertonie (2). Die Inzidenz einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie nach Lungenembolie liegt bei fast 4 % (3). Die Prognose einer PAH ist trotz Therapie weiterhin schlecht. So liegt die mittlere Überlebenszeit bei Patienten in der WHO-Beschwerdeklasse I-II bei 4,9 Jahren und sinkt bis auf 6 Monate für Patienten der WHO-Beschwerdeklasse IV.

Diagnose der pulmonalarteriellen und der pulmonalen Hypertonie

Neben einer körperlichen Untersuchung und Anamneseerhebung spielt

die Echokardiographie eine wichtige Rolle bei der Diagnose einer PAH oder einer PH. Aufgrund einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von nur 55 % gilt sie weiter als Screeningmethode der Wahl. Neben der Bestimmung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) können wichtige Verlaufs- und Prognoseparameter wie der Tei-Index und die „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) bestimmt werden (4). Informationen können zusätzlich aus einem konventionellen Röntgenbild des Thorax, einem 12-Kanal-EKG und einer Spiroergometrie gewonnen werden. Spezielle Fragestellungen können auch mit Hilfe einer Magnetresonanztomographie beantwortet werden. Der Goldstandard zur Diagnose einer PAH ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung, diese wird zur Abgrenzung gegenüber einer PH sogar gefordert (5). Bei Verdacht auf eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie ist eine kombinierte Lungenperfusionsszintigraphie diagnostisches Mittel der Wahl.

Tabelle 3



Medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit PAH der Klasse 1 wird seit langem eine aktivierte plasmatische Blutgerinnung und eine vermehrte Inzidenz von Thrombosen in den Pulmonalgefäßen beobachtet (pathologische Befunde). Es wird daher grundsätzlich eine orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0 - 3,0 empfohlen, auch wenn überzeugende Daten fehlen (6). Bei allen Patienten mit einer idiopathischen PAH oder einer hereditären PAH sollte vor Beginn einer medikamentösen Therapie eine Vasoreagibilitätstestung im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgen. Durchgeführt wird sie durch inhalative Applikation von Stickstoffmonoxid (NO) oder Iloprost und dient zur Identifizierung sogenannter „Responder“. Hierunter versteht man Patienten, bei denen es nach Inhalation zu einem Abfall des mPAP um mindestens 10 mmHg kommt. Der mPAP sollte nach Inhalation bei Werten unter 40 mmHg liegen und das Herzzeitvolumen sollte sich normalisieren. Bei solchen Respondern kommt es gelegentlich un-

ter Kalzium-Kanal-Blockern zu einer deutlichen klinischen und hämodynamischen Verbesserung, wie sie mit anderen PAH-Medikamenten selten gesehen wird. Es ist jedoch anzumerken, dass auch solche Akut-Responder engmaschig überwacht werden müssen, da ein Teil nicht längerfristig auf die Kalzium-Kanal-Blocker-Therapie anspricht. Diese Patienten, wie auch die große Mehrzahl der PAH-Patienten, die in der Akuttastung keine Responder sind, werden mit Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren behandelt (7, 8, 9). Ein wichtiger Unterpunkt der neuen Therapieempfehlungen ist, dass jetzt eine Behandlungsempfehlung für Patienten ab dem funktionellen Stadium NYHA II mit einer gezielten medikamentösen Therapie ausgesprochen wird. Diese Empfehlung beruht auf drei plazebokontrollierten randomisierten Studien.

Die EARLY-Studie konnte erstmalig belegen, dass durch eine gezielte Therapie mit Bosentan, einem nicht-selektiven Endothelin-Rezeptor-Ant-

agonisten (ERA), in früheren Stadien die Progression der PAH verlangsamt werden kann (10).

In der ARIES-Studie konnte gezeigt werden, dass Ambrisentan, ein selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist, die körperliche Leistungsfähigkeit, definiert durch einen 6-Minuten-Gehtest, signifikant verbessert (11).

Gleiches konnte auch für den Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5I) Sildenafil in der SUPER 1-Studie gezeigt werden (12).

Für Patienten im Stadium NYHA III werden Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Hemmer und Iloprost mit dem höchsten Evidenzgrad empfohlen. Für Patienten im Stadium NYHA IV sind neben kontinuierlich verabreichtem Epoprostenol auch andere intravenös oder subkutan verabreichte Prostanoiden sowie Kombinationen mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren Mittel der Wahl. Eine weitere wichtige Neuerung ist, dass bei fehlendem Therapieerfolg eine frühzeitige Kombinationstherapie aus diesen drei Substanzklassen erfolgen soll.

Zukünftige Therapieoptionen

Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Serotonin-Rezeptorantagonisten

Die vasodilatierende Wirkung von NO ist seit langem bekannt. Durch Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase (sGC) erhöht NO die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) in den glatten Gefäßmuskulzellen und bewirkt dadurch

eine Vasodilatation. Bei PAH-Patienten findet man eine geringe Bioverfügbarkeit von NO, sodass sie einen limitierenden Faktor bei der Behandlung darstellt. SGC-Stimulatoren können cGMP durch direkte Stimulation der sGC unabhängig von NO freisetzen. Ein weiterer Therapieansatz ist der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren. In den fortgeschrittenen Stadien der PH findet sich histologisch ein ausgeprägtes pulmonalvaskuläres Remodelling durch eine Wachstumsfaktoren-induzierte Stimulation von glatten Muskelzellen und deren Schutz vor programmiertem Zelltod (Apoptose). Diese Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel der „platelet derived growth factor“, vermitteln ihre Effekte durch die Aktivierung spezifischer Rezeptor-Tyrosinkinasen, die eine intrinsische Tyrosinkinase-Aktivität besitzen. Durch Hemmung dieser Tyrosinkinase-Aktivität mittels spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie z. B. Imatinib, können Wachstumsfaktoren-vermittelte Effekte wie Proliferation, Migration und Schutz vor Apoptose verhindert und zum Teil rückgängig gemacht werden (13). Auch der kombinierte Tyrosin- und Serin-/Threoninkinase-Inhibitor Sorafenib wird bezüglich seiner Wirksamkeit bei PH untersucht. Erste tierexperimentelle Studien zeigten bereits eine günstige Wirkung (14). Das Serotonin-System spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PH. Serotonin führt über 5-HT_{1B}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren zur pulmonalen Vasokonstriktion, Proliferation und Muskelzellhyperplasie. Zurzeit

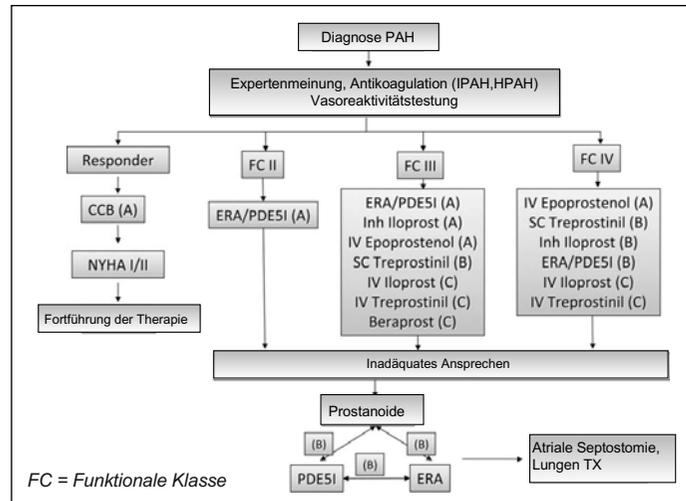


Abbildung 2

läuft eine Phase-II-Studie (TERAPH) mit dem 5-HT_{1B}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren-Inhibitor Terguride. Für die pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankung oder durch Lungenerkrankung gibt es keine Empfehlung für eine spezifische Therapie (15, 16, 17). Im Vordergrund steht jeweils eine optimale Therapie der Grunderkrankung. Eine Ausnahme bildet die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie. Bei nachgewiesenen zentral lokalisierten Thromben ist die chirurgische Endarterektomie Therapie der Wahl. Bei inoperablen Patienten auf Grund von Kontraindikationen oder distalen Embolien kann ein Therapieversuch mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten erfolgen (18).

O. Riedel, W. Zeh

Literatur

(1) Badesch DB et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-66

(2) Galiè N. et al. *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537

(3) Pengo V et al. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64

(4) Ghio S et al. *Int J Cardiol* 2008, in press

(5) Chin KM et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1527-1538

(6) Fuster V et al. *Circulation* 1984; 70: 580-587

(7) Gombert-Maitland M et al. *Eur Respir J* 2008;31:891-901

(8) Wilkins MR et al. *Eur Respir J* 2008;32:198-209

(9) Dupuis J et al. *Eur Respir J* 2008;31:407-15

(10) Galiè N et al. *Lancet* 2008;371:2093-100

(11) Galiè N et al. *Circulation* 2008;117:3010-9

(12) Galiè N et al. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57

(13) Ghofrani HA et al. *N Engl J Med* 2005;353:1412-3

(14) Klein M et al. *Circulation* 2008;118:2081-90

(15) Packer M et al. *J Card Fail* 2005;11:12-20

(16) Kalra PR et al. *Int J Cardiol* 2002;85:195-197

(17) Riterna H et al. *Eur Respir J* 2008;31:759-764

(18) Ulrich S et al. *Swiss Med Wkly* 2007;137:573-80

Antikoagulation bei Patienten mit einem CHADS-2-Score von ≥ 2 nach „erfolgreicher“ Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern

Normalerweise wird die Indikation zur Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern heutzutage nach dem CHADS-2-Score gestellt (Gage BF et al. *JAMA* 2001). Bei einem CHADS-2-Score von ≥ 2 besteht die Indikation zur Antikoagulation mit Marcumar. Es stellt sich die Frage, wie nach der Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern zu verfahren ist. In der Regel ist vor dem Eingriff für mindestens 4 Wochen eine Antikoagulation notwendig, die auch 8 Wochen nach dem Eingriff fortgeführt werden muss. Bei Patienten mit einem CHADS-2-Score von < 2

kann die Antikoagulation dann abgesetzt und z. B. durch Aspirin 100 mg ersetzt werden. Bei Patienten mit einem CHADS-2-Score von ≥ 2 bestehen auch nach „erfolgreicher“ Vorhofflimmerablation noch einige offene Fragen.

Asymptomatische Rezidive von Vorhofflimmern

Seit der Einführung von transtelefonischen EKG-Kontrollen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist bekannt, dass bis zu 50 % der Vorhofflimmerepisoden asymptomatisch verlaufen. Dies ist auch nach der Vorhofflimmerablation der Fall. In einer Studie von Hindricks (Hindricks G et al. *Circulation* 2005) konnte durch den systematischen Einsatz eines 7-Tage-EKGs gezeigt werden, dass die Anzahl der Patienten mit ausschließlich asymptomatischen Episoden von Vorhofflimmern von 5 % vor der Ab-

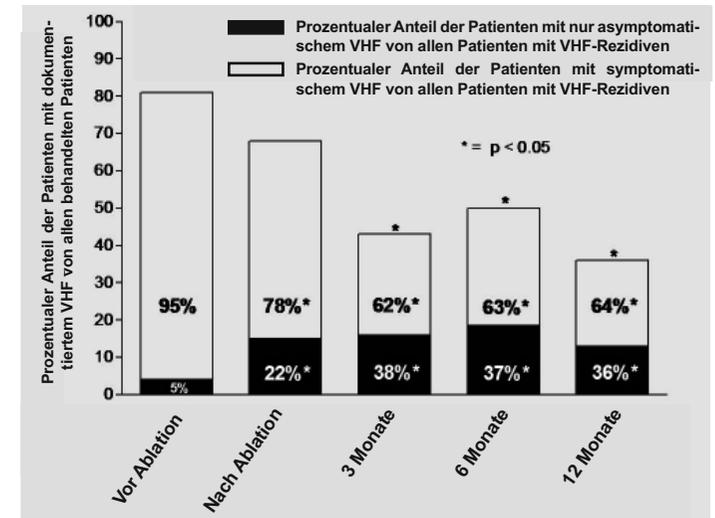


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der Patienten mit nur asymptomatischem Vorhofflimmern (schwarzer Balken) von allen Patienten mit Vorhofflimmerrezidiven vor und nach Ablation.

lation auf bis zu 37 % nach der Ablation sogar ansteigt (Abb. 1). Dies wird dadurch erklärt, dass durch die Vorhofflimmerablation auch vegetative Nervenenden an der Hinterwand des linken Vorhofs ablatiert werden und der Patient somit unempfindlicher für Vorhofflimmern wird. Auch hat man bei Durchsicht der Literatur den Eindruck, dass die Erfolgsquote nach einer Vorhofflimmerablation davon abhängt, wie intensiv man nach Vorhofflimmern fahndet. Die zurzeit beste Methode zur Detektion von Vorhofflimmern scheint neben einem Schrittmacher mit entsprechender Diagnostikfunktion der implantierbare Event-Rekorder zu sein, der automatisch Vorhofflimmern über 3-5 Jahre aufzeichnen kann.

Linksatriale mechanische Pumpfunktion nach Vorhofflimmerablation

Zu diesem Thema gibt es nur sehr wenige Untersuchungen bei einer kleinen

Zahl von Patienten mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und relativ kurzem Follow-up (siehe Tabelle). Auch sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen bezüglich der linksatrialen Pumpfunktion sehr unterschiedlich. Nach Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern fanden Reant et al. und Verma et al. keinen negativen Einfluss auf die linksatriale Pumpfunktion, während diese in den Arbeiten von Lemola et al. und Wyle et al. im Verlauf reduziert war. Zu erwähnen ist, dass die beiden letzten Untersuchungen nur ein sehr kurzes Follow-up hatten und eventuelle Remodelling-Effekte noch nicht abgeschlossen waren. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und Ablationsmaßnahmen zusätzlich zu einer Pulmonalvenenisolation gibt es nur wenige Daten. In der Arbeit von Takai et al., die als Abstrakt auf dem letzten amerikanischen Herzrhythmus-Kongress vorgestellt wurde, fand sich bei 85 %

Tabelle: Übersicht über Studien zur linksatrialen Funktion nach Vorhofflimmerablation

	Ablation	VHF/ N Patienten	Methode	LA- Funktion	Follow-Up (Monate)
Reant P. Circ. 2005	PVI	Paroxys./37 Persist./11	Echo TTE	+/- +	11
Verma A. JCE 2006	PVI circ.	Paroxys./40 Persist./27	CT	+/-	6
Lemola K. HR 2005	PV A	Paroxys./27 Persist./9	CT/TEE	- +/-	5
Wyle JV. HR 2008	PVI circ.	Paroxys./24 Persist./9	MRT	-	1,5
Takei A. HRS 2009	PVI+ Linien	Persist./85	TEE	+ aber - in 15 %	10

der Patienten im Verlauf eine Verbesserung der linksatrialen Pumpfunktion im Sinusrhythmus. Bei 15 % fand sich jedoch auch im Sinusrhythmus eine deutliche Reduktion mit Vorhof-ohrflussgeschwindigkeiten von unter 40 cm/sec.

Spätrezidive

Auch gibt es nur wenige Untersuchungen zu Spätrezidiven nach einer Vorhofflimmerablation, da es sich um eine noch junge Technik handelt. Sieht man Daten z. B. der Mayo-Klinik aus Rochester über einen Verlauf von 3 Jahren an, so erkennt man, dass die Rezidivquote nach einer Vorhofflimmerablation insbesondere in den ersten 6 Monaten relativ hoch ist (ca. 28 %). Im weiteren Verlauf nimmt die

Rezidivquote auf ca. 10 %/Jahr ab, flacht aber im weiteren Verlauf nicht weiter ab. Unterscheidet man Patienten mit persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern, so zeigt sich, dass nach einer Ablationsmaßnahme wegen paroxysmalen Flimmerns die Prävalenz von Arrhythmien im Verlauf der Jahre relativ stabil ist, jedoch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern auch nach einem Jahr wieder ansteigt.

Vorliegende Studien zum thromboembolischen Risiko nach Vorhofflimmerablation

Eine erste Arbeit wurde von Oral (Oral H. et al. Circulation 2007) veröffentlicht (Abb. 2). Betrachtet man

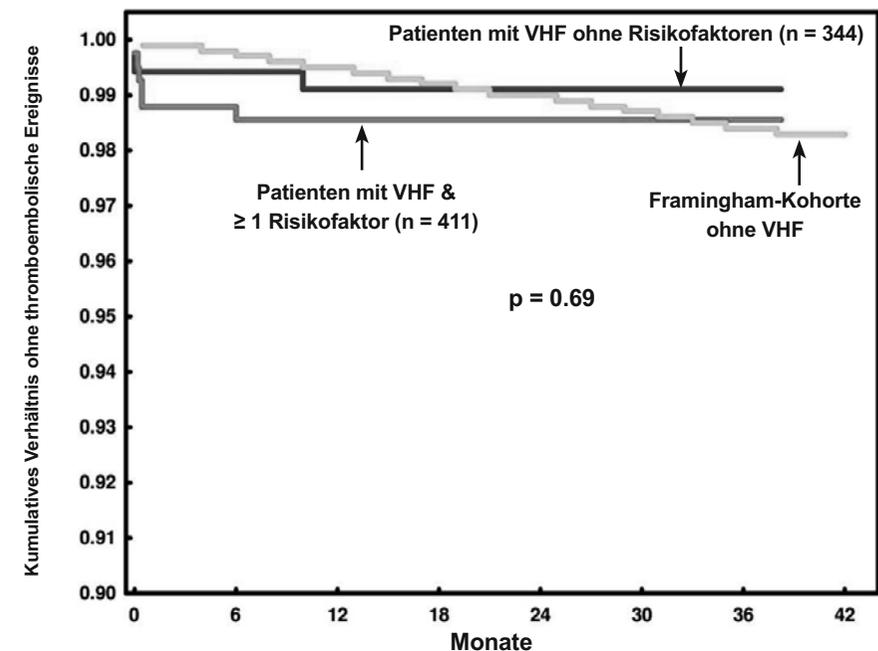


Abbildung 2: Freiheit von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten nach Vorhofflimmerablation mit einem CHADS-2-Score von 0, ≥ 1 und der Framingham-Kohorte ohne Vorhofflimmern.

die Abbildung, hat man den Eindruck, dass bei Patienten nach einer Vorhofflimmerablation ohne Risikofaktor oder auch mit mehr als einem Risikofaktor das thromboembolische Risiko mit dem der Framingham-Kohorte ohne Vorhofflimmern vergleichbar ist. Betrachtet man jedoch die Daten im Einzelnen, so erkennt man, dass nur 18 % der 755 Patienten einen CHADS-2-Score von ≥ 2 hatten und dass alle Patienten nach einer TIA oder einem Schlaganfall und alle Patienten, die älter waren als 65 Jahre, weiter antikoaguliert wurden. Auch war das Follow-up mit 25 ± 8 Monaten zu kurz, um die Frage zu beantworten, ob beim Risikopatienten für einen Schlaganfall Marcumar nach einer Vorhofflimmerablation gestoppt werden kann.

Neuere Daten zu diesem Thema wurden aktuell im Journal of the American College of Cardiology 2010 veröffentlicht (Themistoclakis S.). Es handelte sich hier um ein retrospektives Register von 5 Zentren, die 3355 Patienten nach einer Vorhofflimmerablation eingeschlossen haben. Bei 2692 Patienten wurde die orale Antikoagulation 3-6 Monate nach Vorhofflimmerablation gestoppt und Aspirin gegeben, wenn:

- keine Vorhofflimmerepisoden von mehr als 1 Minute auftraten (kontrolliert mit Holter und Tele-EKG über 6 Monate),
- eine A-Welle im transthorakalen Echo nachweisbar war und
- keine Pulmonalvenenstenose in der Computertomographie nach 3 Monaten nachzuweisen war.

Bei 636 Patienten wurde die orale Antikoagulation fortgeführt, und zwar:

- in 72 % wegen Vorhofflimmerrezidiven
- in 10 % wegen Hinweisen für eine linksatriale Dysfunktion
- in 3 % wegen einer Pulmonalvenenstenose
- in 15 % wegen anderer Gründe für eine Antikoagulation.

Das Follow-up erfolgte alle 6 Monate regelmäßig telefonisch. In den Baseline-Charakteristika ist zu erkennen, dass die beiden Gruppen mit und ohne Koagulation natürlich sehr unterschiedlich waren. Patienten mit fortgeführter Antikoagulation hatten häufiger eine strukturelle Herzkrankheit. Sie hatten häufiger Herzinsuffizienz, waren älter und hatten insgesamt auch einen höheren CHADS-2-Score. Immerhin war aber auch bei 347 Patienten (13 %) mit einem CHADS-2-Score von ≥ 2 die Antikoagulation nach 3-6 Monaten gestoppt worden. Bei keinem dieser Risikopatienten trat während des Follow-up-Zeitraums von 24 ± 15 Monaten ein thromboembolisches Ereignis auf, wobei natürlich bei Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflimmern sofort wieder antikoaguliert wurde.

Zusammenfassung

Die Daten zeigen, dass wir unter gewissen Voraussetzungen Marcumar auch bei Patienten mit einem CHADS-2-Score von ≥ 2 3-6 Monate nach dem Eingriff absetzen und durch Aspirin ersetzen können. Voraussetzung ist, dass wir uns zum einen sicher sind, dass der Patient kein Rezidiv von

Vorhofflimmern hat. Hier bietet sich der implantierbare Event-Rekorder an, der es uns heute ermöglicht, automatisch Episoden von Vorhofflimmern über einen Zeitraum von 3-5 Jahren zu detektieren. Zum anderen müssen wir uns sicher sein, dass die linksatriale Pumpfunktion erhalten ist. Hier sollte bei Risikopatienten neben einem transthorakalen Echokardiogramm auch ein transösophageales Echokardiogramm (TEE) zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof durchgeführt werden.

In den nächsten Jahren werden noch die Ergebnisse verschiedener prospektiver randomisierter Studien (EAST- und CABANA-Studie) bei Risikopatienten veröffentlicht werden, die weitere Antworten zu den noch offenen Fragen geben werden.

In den nächsten Jahren werden noch die Ergebnisse verschiedener prospektiver randomisierter Studien (EAST- und CABANA-Studie) bei Risikopatienten veröffentlicht werden, die weitere Antworten zu den noch offenen Fragen geben werden.

T. Arentz

Literatur auf Anfrage beim Autor

ST-Hebungsinfarkt bei einem 32-jährigen Mann

Ein 32-jähriger männlicher Patient wurde auf Grund thorakaler Schmerzen mit Ausstrahlung in den linken Arm notärztlich zugewiesen. Die Beschwerden hätten 2 Stunden vor der Aufnahme während der Gartenarbeit begonnen und sich nach Einnahme eines Nitropräparates gebessert. In den vorangegangenen 6 Wochen sei es wiederholt zu retrosternalen Beschwerden während körperlicher Belastung gekommen.

Bei der Aufnahme präsentierte sich der Mann in akut reduziertem Allgemein- und normalem Ernährungszustand (174 cm, 76 kg, BMI 25,1 kg/m²) bei stabiler Hämodynamik (Blutdruck 123/74 mmHg, Herzfrequenz 57/min). Herz und Lunge stellten sich auskultatorisch und perkutorisch unauffällig dar, die Herzenzyme waren in der ersten Blutprobe nicht pa-

thologisch erhöht (Troponin T 0,016 ng/ml; CK 162 U/l, CK-MB 14 U/l). Im initialen 12-Kanal-EKG zeigte sich ein normofrequenter Sinusrhythmus mit signifikanten ST-Streckenhebungen bis maximal 0,7 mV in den Ableitungen I, aVL und V2 bis V5 (Abb. 1). Es wurde unverzüglich eine Koronarangiographie durchgeführt, welche einen kompletten thrombotischen Verschluss des proximalen Ramus interventricularis anterior (Abb. 2a) sowie eine 25%ige ostiale Stenosierung der rechten Kranzarterie zeigte. Es erfolgte eine perkutane koronare Intervention mit T-Stentimplantation des proximalen Ramus interventricularis anterior und des ersten Ramus diagonalis unter Verwendung zweier Sirolimus-beschichteter Stents (Abb.



Abbildung 1

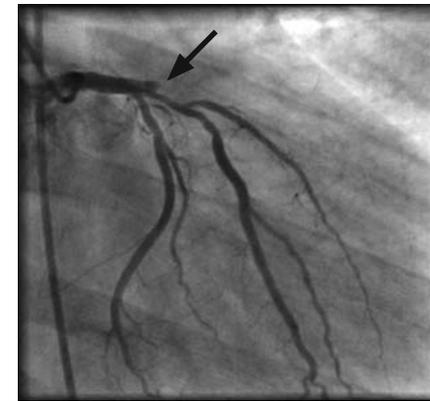


Abbildung 2a

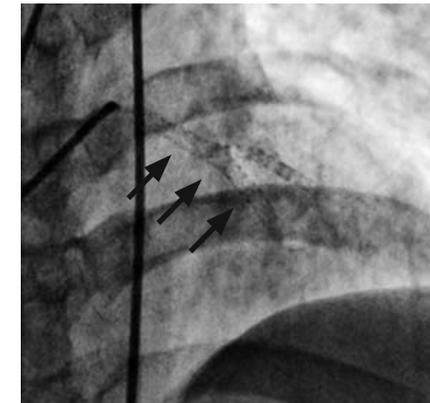


Abbildung 2b



Abbildung 2c

2b und 2c). 8 Stunden nach Aufnahme waren die Herzenzyme in einer zweiten Blutentnahme deutlich erhöht (Troponin T 21,960 ng/ml; CK 6472 U/l, CK-MB 444 U/l).

In einem Verlaufs-EKG 3 Tage nach dem akuten Ereignis hatten sich die ST-Streckenhebungen vollständig zurückgebildet, stattdessen fielen Q-Zacken in den Ableitungen I und aVL sowie ein R-Verlust in V1 bis V3 auf. Eine Langzeit-EKG-Aufzeichnung 5 Tage nach dem Infarkt ergab einen stabilen Sinusrhythmus ohne Nachweis maligner Rhythmusstörungen oder relevanter Pausen. In einer transthorakalen echokardiographischen Untersuchung fiel eine große Vorderwand-Akinesie mit einer insgesamt mittelgradig beeinträchtigten linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion 35 %) auf. Die rechtsventrikuläre Funktion stellte sich unauffällig dar, es bestand initial kein Anhalt für ein hämodynamisch relevantes Vitium.

Echokardiographische Verlaufskontrollen bestätigten in den folgenden Wochen die linksventrikuläre Funktionseinschränkung bei konstant herabgesetzter Ejektionsfraktion. Des Weiteren fielen 3 Wochen nach dem akuten Ereignis erstmals eine mittelschwere bis schwere Mitralinsuffizienz sowie eine schwere pulmonale Hypertonie (berechneter systolischer Pulmonarteriendruck 65 mmHg) auf.

Der einzige klassische kardiovaskuläre Risikofaktor des Patienten war neben dem männlichen Geschlecht eine Hypercholesterinämie. Bei Aufnahme betrug das Gesamtcholesterin 230 mg/dl, das LDL-Cholesterin

160 mg/dl und das HDL-Cholesterin 54 mg/dl.

Der Mann hatte vor dem Myokardinfarkt bereits eine lange Krankengeschichte. Diese begann 2006, als bei ihm im Alter von 29 Jahren ein Hodgkin-Lymphom vom nodulär-sklerosierenden Typ Stadium IIB nach Ann Arbor diagnostiziert wurde mit links zervikalem, infra- und supraklavikulärem Tumorbefall. Zu diesem Zeitpunkt waren EKG, Echokardiographie und Stress-Echokardiographie bis 200 Watt unauffällig. Der Patient erhielt eine kombinierte Radiochemotherapie bestehend aus 4 Zyklen ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) sowie eine adjuvante Involved-Field-Bestrahlung mit einer kumulativen Strahlendosis von 30 Gray. Vier Monate nach Abschluss der Therapie zeigte eine PET-Untersuchung eine komplette Remission an.

In den folgenden 2 ½ Jahren war der Patient völlig beschwerdefrei. Er arbeitete wieder in seinem erlernten Beruf als Installateur und trieb regelmäßig 3-4 Mal pro Woche Sport (Joggen, Fußball, Rad fahren). Die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen in der Hämatologie/Onkologie und der Strahlenklinik nahm er allesamt wahr, zuletzt 2 Monate vor dem Herzinfarkt. Bis heute wurde ihm von den behandelnden Ärzten eine komplette Remission bescheinigt.

Diskussion

Dank ständiger Fortschritte in der Krebstherapie steigt die Lebenserwartung onkologischer Patienten stetig an. Leider geht die verbesserte Prog-

nose bei vielen Tumorerkrankungen mit einer Zunahme therapieassoziiertter Komplikationen einher. Insbesondere beim Hodgkin-Lymphom, einer malignen Erkrankung des lymphatischen Systems mit exzellenten Heilungsraten, wird das langfristige Überleben stark durch die Spätfolgen der Behandlung beeinflusst. Da Patienten bei der Erstdiagnose dieser Erkrankung in aller Regel jung sind, erleben sie langfristige Nebenwirkungen der Therapie häufig.

Beim Hodgkin-Lymphom handelt es sich um eine chemotherapie- und strahlensensible Erkrankung. Die Standardbehandlung besteht aus einer kombinierten Radiochemotherapie, deren Intensität an das individuelle Risikoprofil des Patienten angepasst wird. Insbesondere bei Patienten in frühen Erkrankungsstadien trägt eine adjuvante Strahlentherapie im Anschluss an die chemotherapeutische Behandlung zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei.

Das Herz ist jedoch ein strahlensensibles Organ, welches gerade bei der Radiatio des Hodgkin-Lymphoms nahezu in allen Fällen im Strahlenfeld liegt. Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten nach thorakaler Bestrahlung ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Hierzu zählen insbesondere die koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Klappenvitien und kardiale Leitungsstörungen (1). Nach dem Hodgkin-Lymphom selbst und Zweittumoren stellen kardiovaskuläre Komplikationen immer noch die

häufigste Todesursache in diesem Patientenkollektiv dar (2).

Aleman et al. fanden ein im Vergleich zur Normalbevölkerung 4fach erhöhtes Risiko für die koronare Herzerkrankung und ein 3,6fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt bei 5-Jahres-Überlebenden nach thorakaler Bestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms (3). Glanzmann et al. konnten zeigen, dass das Risiko für kardiale Komplikationen am größten und deren Auftreten am frühesten ist bei Patienten, die zusätzlich klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen (4). Das Risiko strahlenassoziiertter Spätfolgen steigt außerdem mit der Höhe der Strahlendosis und dem Zeitintervall seit der Behandlung (5). Bis heute ist der Pathomechanismus der strahleninduzierten koronaren Herzerkrankung nicht vollständig verstanden. Histologisch führt die Radiatio zu einer Proliferation von Fibroblasten mit Kollagen-Ablagerungen und Fibrose aller Wandschichten (1). Die Prädispositionsstellen bei der strahleninduzierten koronaren Herzerkrankung sind die Ostien und proximalen Gefäßabschnitte (6), da sie die maximale Strahlendosis erhalten. Die distalen Segmente der Koronarien weisen typischerweise keine pathologischen Veränderungen auf. Demgegenüber sind bei der klassischen atherosklerotischen koronaren Herzerkrankung häufig alle Gefäßabschnitte miteinbezogen.

Zur Prävention der strahleninduzierten koronaren Herzerkrankung gibt es mehrere Ansätze. An erster Stelle stehen die Minimierung der appli-

zierten Strahlendosis sowie die effektive Abschirmung des Herzens. Des Weiteren findet man in der Literatur medikamentöse Therapieansätze für Patienten nach erfolgter mediastinaler Strahlentherapie. Chen et al. konnten zeigen, dass ein regelmäßiges Lipid-Screening nach Bestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms sowie eine Statin-Therapie bei Patienten mit auffälligen Ergebnissen nicht nur das Langzeit-Überleben verbessern, sondern auch kosteneffektiv sind (7). Es wird außerdem darüber spekuliert, ob eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg ASS täglich das Risiko thromboembolischer Infarkte zusätzlich vermindern kann (8), allerdings liegen hierfür bisher keine Daten vor.

In einer 2007 veröffentlichten Studie von Heidenreich et al. (9) wurden bei 294 asymptomatischen Hodgkin-Lymphom-Patienten nach thorakaler Bestrahlung mit ≥ 35 Gray ohne bekannte koronare Herzerkrankung verschiedene kardiale Ischämietests durchgeführt (Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie und Myokardszintigraphie). Bei 42 Patienten (14 %) war mindestens einer dieser Tests auffällig. Koronarangiographisch konnte bei 22 dieser Patienten (55 %) eine koronare Herzerkrankung nachgewiesen werden. Auf Grund der hohen Prävalenz der Belastungskoronarinsuffizienz bei asymptomatischen Patienten setzen sich die Autoren für regelmäßige kardiologische Untersuchungen bei Patienten nach erfolgter thorakaler Bestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms ein.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Überlebende eines Hodgkin-Lymphoms nach mediastinaler Bestrahlung ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufweisen. Gerade bei jungen Patienten ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren ist das Herzinfarkt-Risiko deutlich erhöht.

Überlebende eines Hodgkin-Lymphoms müssen deshalb auf die Notwendigkeit einer Nikotinkarenz sowie einer strikten Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren hingewiesen werden. Regelmäßige kardiologische Untersuchungen könnten dazu beitragen, Personen mit einem hohen Risiko für einen kardiovaskulären Tod frühzeitig zu identifizieren. Der potentielle Nutzen sowohl im Hinblick auf gewonnene Lebensjahre als auch auf eine verbesserte Lebensqualität erscheint bei diesen oft jungen Patienten immens. Zusätzlich sind derartige kardiologische Screening-Untersuchungen wahrscheinlich auch kosteneffektiv. Fallen im Rahmen der ärztlichen Vorstellungen erhöhte Cholesterinwerte auf, sollte eine medikamentöse Therapie mit Statinen initiiert werden. Die Frage, ob Patienten nach mediastinaler Bestrahlung generell auch von einer präventiven thrombozytenaggregationshemmenden Therapie mit ASS profitieren, kann auf Grund der aktuellen Studienlage noch nicht hinreichend beantwortet werden.

Zurück zum Fall

Außergewöhnlich an diesem Fall ist, dass bei einem 32-jährigen Patienten mit nur einem klassischen kardio-

vaskulären Risikofaktor (Hypercholesterinämie) bereits weniger als drei Jahre nach mediastinaler Bestrahlung eines Hodgkin-Lymphoms ein ST-Hebungsinfarkt aufgetreten ist. Normalerweise liegt das Zeitintervall zwischen Radiotherapie und koronaren Komplikationen bei deutlich mehr als 10 Jahren (3).

Bemerkenswert ist außerdem die vergleichsweise geringe Strahlendosis von 30 Gray, die der Patient erhielt. Hancock et al. haben gezeigt, dass eine mediastinale Bestrahlung mit 30 Gray und weniger das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko nicht erhöht (10). In Anbetracht des jungen Alters des Patienten, des Risikoprofils (nur ein klassischer Risikofaktor) und der typischen Lokalisation der koronaren Läsionen im proximalen Gefäßsystem ist dennoch von einer radiogenen Ursache dieses Infarktes auszugehen.

S. Ophoven

Literatur:

- (1) Friedländer AH et al. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(12):1615-20.
- (2) Andersson A et al. *Int J Cancer.* 2009; 124(8):1914-1917.
- (3) Aleman BM et al. *Blood.* 2007;1; 109(5):1878-86.
- (4) Glanzmann C et al. *Radiother Oncol.* 1998;46(1):51-62.
- (5) Mauch PM et al. *Cancer J Sci Am.* 1995;1(1):33-42.
- (6) Notaristefano S et al. *Ital Heart J.* 2003;4(5):341-4.
- (7) Chen AB et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5383-9.
- (8) Zevering L et al. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998;142(9):468-72.
- (9) Heidenreich PA et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):43-9.
- (10) Hancock SL et al. *JAMA* 1993;270:1949-55.