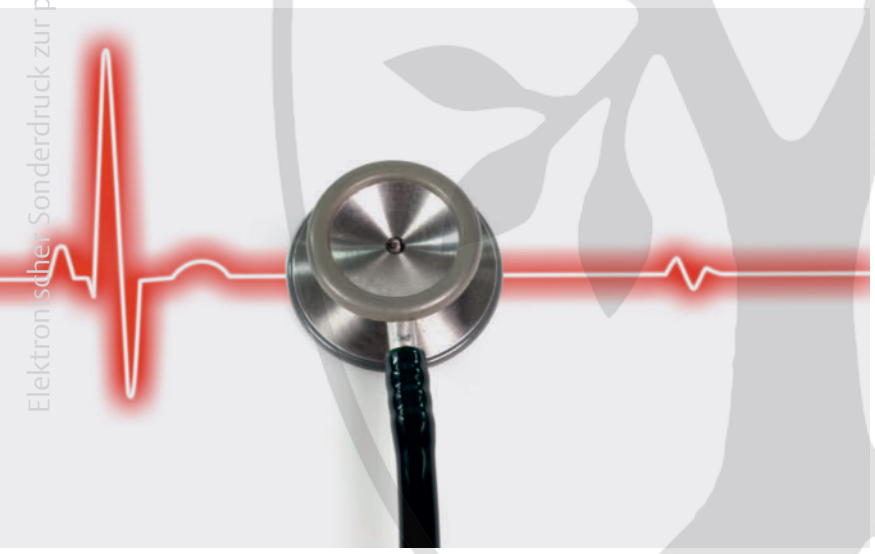
85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Current congress

Congress Center Rosengarten, Mannheim | 24.–27. April 2019



Quellen: shutterstock; Fotolia, spinetta; Fotolia, freshidea

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

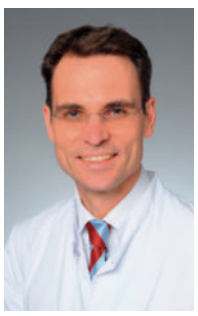
Liebe Kolleginnen und Kollegen,

es ist mir eine besondere Freude, Sie zur 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim begrüßen zu dürfen. Mit auch in diesem Jahr erwarteten mehr als 8000 Teilnehmern und der erneut so hohen Zahl an eingereichten wissenschaftlichen Beiträgen unterstreicht diese Tagung ihre Bedeutung für die Herz- und Kreislaufmedizin auch über die Grenzen Deutschlands hinaus.

Die diesjährige Tagung ist mit dem Thema „kardiovaskuläre Inflammation“ überschrieben und gibt der Bedeutung von Entzündungsprozessen für die Entstehung und Propagation von Herz- und Kreislauferkrankung besonderen Raum: Lange angesehen als rein gewebedestruierender Prozess und Epiphänomen von Alterung gewinnen Entzündungsvorgänge kontinuierlich an Bedeutung für das Verständnis der Arteriosklerose, der Funktionsstörung von Herzmuskelzellen, aber für Herzklappenerkrankungen und für die Entstehung von Arrhythmien. Allerdings übersetzen sich die Befunde hierzu bestenfalls langsam in entsprechende Therapien, was die Bedeutung von Grundlagen- und klinischer Forschung unterstreicht. In den kommenden Tagen finden Sie hierzu Sitzungen, die von zellulären Mechanismen hin zu therapeutischen Ansätzen über das gesamte Spektrum der kardiovaskulären Medizin reichen. Aber natürlich finden Sie auch dieses Jahr wieder alles zu den großen Themen unseren Faches - von der koronaren Herzkrankheit über Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern bis hin zu strukturellen Herzerkrankungen.

Partnerland in diesem Jahr ist die Schweiz, deren Vertreter ich genauso wie unsere weiteren internationalen Gäste ebenfalls herzlich begrüßen möchte.

Ich wünsche Ihnen einen informativen und inspirierenden Kongress in Mannheim und freue mich auf Ihre aktive Teilnahme.



Prof. Dr. Stephan Baldus
Kongresspräsident 2019

KARL Demeter Verlag

Entstehung der arteriellen Hypertonie

Die Rolle der angeborenen Immunantwort

P. Wenzel

Bluthochdruck gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Das Immunsystem spielt eine herausragende Rolle sowohl für die Entstehung der arteriellen Hypotonie als auch für die Folgeerkrankungen wie Niereninsuffizienz, Schlaganfall, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz, berichtet Prof. Dr. Philip Wenzel, Mainz. Insbesondere die Rolle der angeborenen Immunantwort (innate immunity) erfährt in den letzten Jahren eine gesteigerte Aufmerksamkeit.

Vor Kurzem sorgten die ersten randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien, die eine unmittelbare antiinflammatorische Therapie mit anti-Interleukin (IL) 1beta zur Sekundärprophylaxe bei koronarer Herzkrankheit testeten, für Aufsehen in der Kardiologie [1]. Damit rückte ein Therapiekonzept in den Fokus der Fachöffentlichkeit, das seit den Anfangstagen der Atheroskleroseforschung prinzipiell das Naheliegenste war: Bereits Rudoph Virchow beschrieb die Atherosklerose als „Endarteriitis deformans“ und hob damit den entzündlichen Charakter stark hervor.

Dass es mehr als 150 Jahre dauerte, bis die erste große Phase-III-Studie zur direkten antiinflammatorischen Therapie publiziert wurde und damit das historische Konzept indirekt belegen konnte, hängt mit der großen Komplexität der chronischen Entzündungsvorgänge in der Gefäßwand zusammen, die metabolische Aspekte wie Dyslipidämie oder Diabetes mellitus, biomechanische Aspekte (Stichwort Bifurkationen als Prädilektionsstellen atherosklerotischer Läsionen) und den Einfluss exogener Noxen wie zum Beispiel Zigarettenrauchen umfasst.

Interessanterweise spielt für die arterielle Hypertonie als epidemiologisch gesehen wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine chronische Aktivierung des Immunsystems eine zentrale Rolle. Zentrale neurohumorale Aktivierung mit Erhöhung des Sympatikotonus, Rechtsverschiebung der Blutdruck-Natriurese-Kurve in der Niere mit konsekutiver Volumenretention sowie vaskuläres Remodelling etwa im Rahmen der Alterung steuern alle zu einer Erhöhung der vaskulären Wiederstände und zur Entstehung der arteriellen Hypertonie bei, sind aber alle gleichsam wie siamesische Zwillinge an eine Immunaktivierung gekoppelt.

Immunzellaktivierung im Zentrum der Pathogenese

Im Zuge einer NLRP3-Inflammasom-Aktivierung in vaskulären aber auch Immunzellen kommt es bei arterieller Hypertonie zu einer Steigerung der Zytokin und Chemokinfreisetzung, vor allem IL-1 beta, IL-6, IL-17 und Interferon gamma. Durch reziproke Amplifikationsmechanismen werden CD4, CD8 und gamma/delta T-Zellen, NK Zellen und Monozytenmakrophagen aktiviert, die durch ihre speziellen Eigenschaften zu chronischen zellulären Infiltrationen und Maladaptationen im kardiovaskulären System führen [2]. Dies führt nicht nur zu Remodelling des Gefäßbettes mit konsekutiv erhöhter vaskulärer Steifigkeit, sondern auch zu Funktionseinschränkung der Niere, Hypertrophie und Fibrosierung des Herzsmuskels und der Vorhöfe und degenerativen zerebrovaskulären Erkrankungen.

Vor allem die Zellen des angeboren Immunsystems sind zentral für das Verständnis dieses Pathomechanismus. Diese myloiden Zellen sind mit Rezeptoren und Liganden ausgestattet, die eine unmittelbare Antwort auf unspezifische Gefahrensignale erlauben und kein immunologisches „Training“ voraussetzen. Sie zeichnen sich durch eine hohe Plastizität und Enzymaktivität (NADPH-Oxidasen, Matrixmetalloproteinasen) aus und sind deshalb der Motor für den oxidativen Stress, der kardiovaskuläre Erkrankungen klassischerweise auszeichnet. Außerdem sind sie die Antreiber des Umbauprozesses der Vaskulatur, der die Grundvoraussetzung für Endotheldysfunktion, und Atheromentstehung ist. Des Weiteren sind sie Vorläufer von myeloiden dendritischen Zellen und bilden damit ein zellbiologisches Interface zu den T-Zellen, die die Zytokinbildung maßgeblich anheizen [3].

Ausblick

Ein neuer Aspekt ist die Verflechtung der Immunantwort bei arterieller Hypertonie mit einer Aktivierung von Plättchen und Gerinnungsfaktoren, die zu lokalisierten Thrombinbildung auf der Plättchenoberfläche führt und damit einen Mechanismus der Thromboinflammation im Gefäßbett in Gang setzt, der noch nicht in letzter Konsequenz verstanden ist [4]. Möglicherweise liegt hier ein Beitrag zur erhöhten Suszeptibilität für thrombembolischen Schlaganfall mit und ohne Vorhofflimmern bei Patienten mit arterieller Hypertonie versteckt.

All diese Aspekte lassen vermuten, dass antiinflammatorische Therapieansätze nicht nur bei der etablierten atherosklerotischen Herzkrankheit, sondern auch bei der arteriellen Hypertonie wirksam sein könnten. Bis zu einer maßgeschneiderten Immuntherapie des Bluthochdrucks ist es allerdings noch eine gewisse Entwicklung translationaler Studienkonzepte erforderlich, deren Umsetzung aber als machbar und umsetzbar angesehen wird [5].

Prof. Dr. med. Philip Wenzel
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Zentrum für Kardiologie – Kardiologie I,
Centrum für Thrombose und Hämostase und Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung, Standort Rhein-Main

Literatur

[1] Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med 2017; 377: 1119–1131
[2] Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. J Exp Med 2018; 215: 21–33
[3] Kirabo A, Fontana V, de Faria AP et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. J Clin Invest 2014; 124: 4642–4656
[4] Kossmann S, Lagrange J, Jäckel S et al. Platelet-localized FXI promotes a vascular coagulation-inflammatory circuit in arterial hypertension. Sci Transl Med 2017; 9. pii: eaah4923
[5] Leslie M. Restraining immunity could lower high blood pressure. Science 2018; 359: 966–967

MITTWOCH, 24.04.2019

Molecular mechnisms of cardiovaskular disease

13:30–15:00 Uhr, Saal 13

14:40–14:55 Uhr: Hypertension and the role of the innate and adaptive immune system

Wirkung von Empagliflozin im Mausmodell

Bessere linksventrikuläre diastolische Funktion und Reduktion der Mortalität

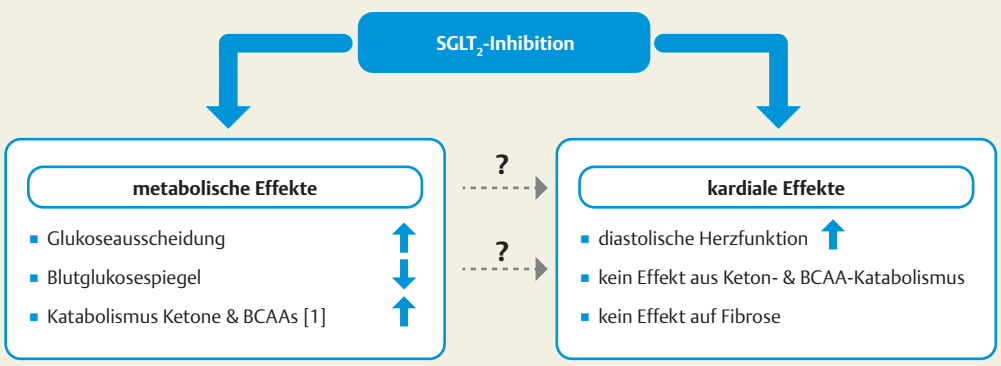
Eine Behandlung mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin führt zu einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion und zu einer Reduktion der Mortalität im diabetischen Modell der db/db-Mäuse, berichten Julia Möllmann, Prof. Dr. Michael Lehrke und Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen. Dies ging mit einer verbesserten kardialen Insulinsensitivität einher, war jedoch nicht von einer veränderten Expression von Enzymen des kardialen Keton- oder BCAA-Katabolismus begleitet.

Hintergrund

In der EMPA-REG OUTCOME®-Studie konnte gezeigt werden, dass der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin die kardiovaskuläre Mortalität und die Krankenhauseinweisung aufgrund einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes signifikant reduziert [1]. Der zugrunde liegende Mechanismus für diese günstige kardiale Wirkung ist bisher nicht verstanden. Als eine mögliche Erklärung wird ein Wechsel der kardialen Substratutilisation mit Reduktion der Glukoseoxidation bei verstärktem Katabolismus von Keton- und verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA) diskutiert.

Methoden

Um zu untersuchen, welche Wirkung Empagliflozin auf die kardiale Funktion und den Substratmetabolismus unter diabetischen Bedingungen hat, wurden 6 Wochen alte db/db-Mäuse auf einer Hochfettdiät mit und ohne Empagliflozin (150 mg/kg Diät) im Vergleich zu nicht diabetischen, heterozygoten (db/wt) Kontrolltieren (n = 12/Gruppe) behandelt.



▶ **Abb. 1** Grafische Darstellung der metabolischen und kardialen Effekte unter $SGLT_2$-Inhibition [2].

Ergebnisse

Wie erwartet, erhöhte Empagliflozin die Glukoseausscheidung der db/db-Mäuse signifikant, was mit einer Reduktion der gefasteten Blutglukosewerte einherging, während das Körpergewicht unverändert blieb. Nach einer Behandlungszeit von 4,5 Wochen verstarben 46 % der db/db-Kontrollgruppe jedoch keines der Empagliflozin behandelten db/db-Mäuse beziehungsweise der heterozygoten (db/wt-) Kontrolltiere. Empagliflozin behandelte db/db-Mäuse wiesen im Vergleich zu db/db-Kontrollmäusen eine verbesserte linksventrikuläre diastolische Funktion auf (▶ **Abb. 1**).

Auf molekularer Ebene zeigte sich, dass Empagliflozin die kardiale Akt-Phosphorylierung als Hinweis für eine verbesserte Insulinsensitivität signifikant erhöht sowie die kardiale Expression des Fettsäuretransporters CD36 steigert. Es ließ sich jedoch kein Unterschied in der Expression von Schlüsselenzymen des Keton- (BDH-1, SCOT) und BCAA-Katabolismus (p-BCKDHA) unter der Behandlung mit Empagliflozin nachweisen.

Julia Möllmann,
Prof. Dr. med. Michael Lehrke,
Prof. Dr. med. Nikolaus Marx
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin,
Uniklinik RWTH Aachen

Literatur

[1] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–2128
[2] Kappel BA, Lehrke M, Schütt K et al. Effect of Empagliflozin on the Metabolic Signature of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Circulation 2017; 136: 969–972

MITTWOCH, 24.04.2019

Lipids and Carbohydrates Fueling the Heart

13:30–15:00 Uhr, Saal 9

14:15–14:25 Uhr: Empagliflozin improves left ventricular diastolic function in db/db mice without altering cardiac expression of enzymes relevant for ketone body or branched chain amino acid catabolism

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Leukozytenheterogenität in der Atherosklerose

Liquid biopsies als zukünftige Risikomarker?

H. Horstmann

D. Wolf

In der Atherosklerose kommt es zur Akkumulation von pro- und antiinflammatorischen Leukozyten in der geschädigten Arterienwand. Traditionell werden vor allem Makrophagen als der dominierende Zelltyp in atherosklerotischen Plaques wahrgenommen. Jüngste Daten aus der Einzelzell-RNA-Sequenzierung zeigen jedoch, dass das Repertoire an Immunzellen in der erkrankten Gefäßwand unerwartet divers ist und stark lymphoiden Organen ähnelt. Das Vorkommen von atherosklerosespezifischen Zelltypen mit distinkter Genexpression und speziellen Oberflächenmarkern könnte die Basis für zukünftige transkriptionelle Risikomarker darstellen, berichten Hauke Horstmann und Dr. Dennis Wolf, Freiburg

Entgegen der traditionellen Sichtweise (Sklerose der Arterien) handelt es sich bei der Atherosklerose nicht um eine passive Lipidspeichererkrankung, die ausschließlich zu einer das Gefäß einengenden Verkalkung führt, sondern um eine aktive immunologisch-vermittelte Entzündung der Gefäßwand. Diese geht mit dynamischen zellulären Infiltraten einher, die maßgeblich zum Entstehen und zur Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion in der atherosklerotischen Plaque beitragen.

In der manifesten Atherosklerose korreliert die Morphologie und Stabilität atherosklerotischer Plaques in der intravaskulären Sonografie (IVUS) mit dem Gehalt und dem Phänotyp der dort angesiedelten Leukozyten.

Entzündungszellen in der Plaque

Bereits in gesundem arteriellem Gewebe finden sich T-Zellen, B-Zellen und Zellen myeloiden Ursprungs und stellen prozentual jeweils etwa ein Drittel aller Leukozyten. Noch vor der Entstehung einer manifesten Atherosklerose beginnt die Einwanderung von Immunzellen in die Gefäßwand, was sich bereits in Arterien von Jugendlichen zeigt, die einen erhöhten Gehalt von Monozyten in „fatty streaks“ – den Vorreitern atherosklerotischer Plaques – aufweisen. Die Komplexität solcher Immuninfiltrate nimmt in der manifesten Atherosklerose zu: Während das Zentrum atherosklerotischer Läsionen (nekrotischer Kern) vor allem aus absterbenden Makrophagen besteht, finden sich in der fibrösen Kappe atherosklerotischer Plaques vor allem T-Zellen. B-Zellen findet man nur in der Adventitia der Arterie in relevanter Anzahl. Die zelluläre Heterogenität und Lokalisation von Leukozyten schwankt stark in verschiedenen Phasen der Atherosklerose (▶ **Abb. 1**).

Nicht alle Leukozyten sind gleich

Klassische Verfahren zur Identifikation der zellulären Infiltrate in atherosklerotischen Läsionen, etwa die Durchflusszytometrie (FACS), sind in der Lage, hämatopoetische Zelllinien wie B-, T- oder myeloide Zellen anhand von einigen Oberflächenmarkern zu unterscheiden, wozu eine Anzahl von 13–15 Zellmarkern üblicherweise ausreicht. In modernen Verfahren, wie der Time-of-flight-Zytometrie (CyTOF) können 30–40 solcher Marker kombiniert werden, was die Identifikation zusätzlicher Subpopulationen erlaubt, die zwar zur selben Zelllinie zu rechnen sind, sich aber dennoch anhand zusätzlich exprimierter Oberflächenmarker unterscheiden. B-Zellen und Monozyten können so in Subpopulationen unterteilt werden, die einen im Tiermodell nachgewiesenen protektiven oder pathogenen Effekt in der Atherosklerose haben. Auf genetischer Ebene erlaubt die Einzelzell-RNA-Sequenzierung (scRNAseq) eine parallele Testung von mehreren tausend Parametern/transkribierten Genen pro Zelle und macht es damit möglich, die vollständige phänotypische und funktionelle Diversität von Immunzellen abzubilden und neue Subpopulationen zu identifizieren.

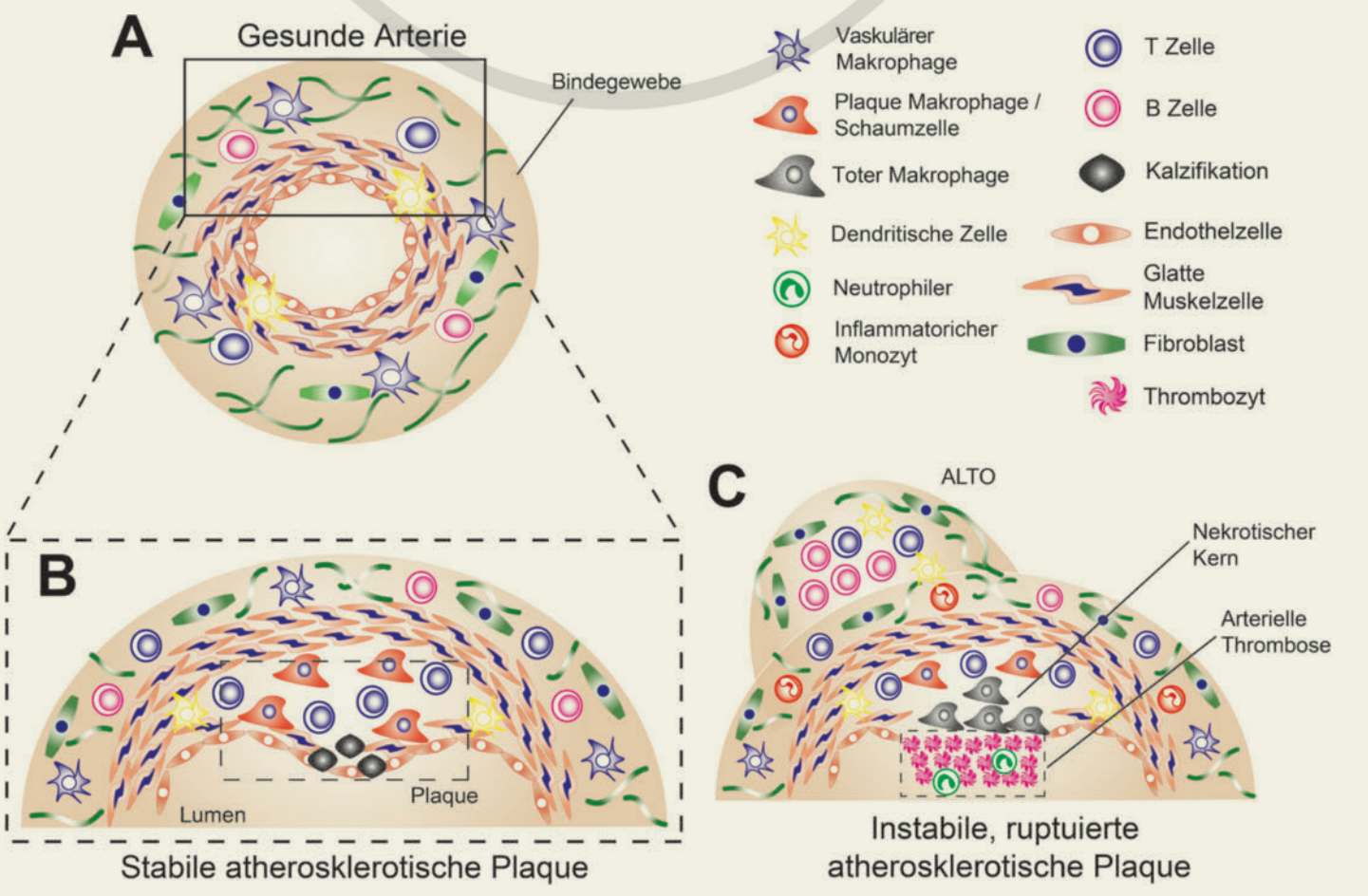
Einzelzelltranskriptome: Neue Einblicke in die Leukozytenbiologie

Die Anwendung von CyTOF oder scRNAseq erlaubt folglich neue Einblicke in die Heterogenität von Leukozyten und erlaubt Rückschlüsse auf neuartige Mechanismen [1]. Exemplarisch haben wir dies kürzlich an der ersten scRNAseq-Analyse in atherosklerotischen Plaques von Mäusen gezeigt: Hier konnten mit CyTOF und scRNAseq bis zu 28 unterschiedliche Leukozytensubpopulationen mit eigenen phänotypischen und transkriptionellen Profilen identifiziert werden [2]. Damit zeigten atherosklerotische Plaques ein unerwartet diverses Immunzellrepertoire, ähnlich dem in lymphoiden Organen. Andere Untersuchungen [3] legen zudem nahe, dass sich per scRNAseq-identifizierte Subpopulationen auch funktionell unterscheiden. Obgleich diese bislang als eine homogene Population wahrgenommen wurden, konnten etwa Plaquemakrophagen per scRNAseq in 3 Subtypen aufgegliedert werden:

- Vaskuläre, gewebsständige Makrophagen, wie sie in der gesunden Arterie zu finden sind,
- solche mit inflammatorischer Genexpression sowie
- einen dritten Suptypen, dessen Genexpression eine Beteiligung an der Verkalkung von Plaques nahelegt.

Ausblick: Liquid biopsies als neue Risikomarker?

Inwieweit solch distinkte Zelltypen die Entstehung der Atherosklerose definitiv modulieren, ist momentan noch nicht abschätzbar. Aufgrund der bisweilen gegenläufigen Zu- oder Abnahme bestimmter Subtypen innerhalb einer hämatopoetischen Linie und distinkter pro- und antiinflammatorischer Genexpressionsprofile erscheinen differenzierte atheroskleroserelevante Funktionen jedoch hochwahrscheinlich. Dies wird auch durch unsere Beobachtung unterstützt, dass die mittels einer bioinformatischen Schätzung (genetische Dekonvolution) ermittelte Frequenz bestimmter T-Zell-Subtypen in Genexpressionsanalysen humaner Karotisplaques aus der Karolinska-Biobank (BiKE) mit dem Auftreten ischämischer Ereignisse korreliert [1]. Dies weckt die Hoffnung, zukünftig „liquid biopsies“ aus RNA-Sequenzierungen von peripherem Blut oder atherosklerotischen Plaques zu entwickeln, bei denen die errechneten zellulären Frequenzen zur Stratifizierung des immunologischen Risikos dienen könnten.



▶ **Abb. 1** Änderungen in der Leukozytenheterogenität und -lokalisation in verschiedenen Stadien der Atherosklerose. Geringe Leukozyteninfiltrate finden sich bereits in gesunden Arterien (A). Die Ausbildung atherosklerotischer Plaques führt zu einer Zunahme der Anzahl aller Leukozyten und zum Einwandern von atherosklerosespezifischen Zellen. Die Besiedlung stabiler Plaques (B) unterscheidet sich zudem relevant von alten, instabilen Plaques (C). Letztere zeigen einen hohen Gehalt an abgestorbenen Leukozyten im nekrotischen Kern und die Ausbildung von arteriellen tertiären lymphoiden Organen (ATLO) in der Adventitia.
Quelle: Dr. Dennis Wolf

Hauke Horstmann,
Dr. med. Dennis Wolf
Klinik für Kardiologie und Angiologie I,
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen, Medizinische Klinik III,
Universitätsklinik Freiburg

Literatur

[1] Winkels H, Ehinger E, Ghosheh Y et al. Atherosclerosis in the single-cell era. Curr Opin Lipidol 2018; 29: 389–396

[2] Winkels H, Ehinger E, Vassallo M et al. Atlas of the Immune Cell Repertoire in Mouse Atherosclerosis Defined by Single-Cell RNA-Sequencing and Mass Cytometry. Circ Res 2018; 122: 1675–1688

[3] Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzi P et al. Single-Cell RNA-Seq Reveals the Transcriptional Landscape and Heterogeneity of Aortic Macrophages in Murine Atherosclerosis. Circ Res 2018; 122: 1661–1674

DONNERSTAG, 25.04.2019

Cellular and molecular mechanisms in atherogenesis

11:00–12:30 Uhr, Saal 13

11:00–11:15 Uhr: Leukocyte heterogeneity in atherosclerosis

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Troponin-I-induzierte Autoimmunmyokarditis

Aktuelle Forschung zur Rolle von LMP7

M. Bockstahler

A. Beling

Z. Kaya

Eine gegen kardiale Strukturen gerichtete Aktivierung unseres Immunsystems kann zu einer Entzündung des Herzmuskels führen und Auslöser einer chronischen inflammatorischen Kardiomyopathie sein, berichten Dr. Mariella Bockstahler, Heidelberg, Prof. Dr. Antje Beling, Berlin, und Prof. Dr. Ziya Kaya, Heidelberg. Unser klassisches Verständnis der Aktivierung einer derartigen Autoimmunreaktion beinhaltet primär eine kardiale Zerstörung von zellulären Strukturen beispielsweise im Rahmen einer Infektion oder einer Ischämie. Trotz wegweisender präklinischer und klinischer Studien sind die derzeitig verfügbaren Behandlungsoptionen für Patienten begrenzt. Unsere Arbeitsgruppen verfolgen das Forschungsziel, die der Aktivierung von Autoimmunität zugrunde liegenden Pathomechanismen zu identifizieren und darauf basierend Strategien für neue Therapieoptionen zu entwickeln.

Aktuelle Herausforderungen

Die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern, die bestimmte Immuncheckpoints wie den Rezeptor Programmed cell Death protein 1 (PD-1) blockieren, hat die Behandlung von soliden malignen Tumoren revolutioniert.

Andererseits stellt die klinische Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) die Kardio-Onkologie vor neue Herausforderungen. ICI blockieren intrinsische Immunsuppressoren und wecken im Schlummerschlaf befindliche Effektor-T-Zellen, die dann einen Angriff auf Tumorzellen starten können. Werden Kontrollmechanismen des adaptiven Immunsystems durch ICI beeinflusst, kann dies zu überschießenden Reaktionen des Immunsystems führen und eine autoimmunbedingte fulminante Myokarditis bei Patienten auslösen.

Abbildung des menschlichen Krankheitsverlaufs im Tiermodell

Derartige schwerwiegende Nebenwirkungen beispielsweise nach Gabe von anti-PD-1-Antikörpern ähneln dem Phänotyp von Mäusen mit einer PD-1-Deletion. Der Nobelpreisträger für Medizin Tasuko Honjo berichtete 2001 über das Auftreten einer autoimmunen dilatativen Kardiomyopathie bei Mäusen mit einer PD-1-Defizienz [1], deren Entstehung durch gegen kardiales Troponin I (cTnI) gerichtete Autoantikörper bedingt ist [2]. Viele präklinische und klinische Studien zeigen, dass gegen das cTnI-Protein gerichtete humorale Immunantworten zur progressiven Herzinsuffizienz beitragen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen haben wir ein Tiermodell entwickelt, bei dem durch cTnI-Immunisierung eine Autoimmunmyokarditis ausgelöst wird, die dem menschlichen Krankheitsverlauf hinsichtlich der Entzündungsreaktion im Herzmuskel, der Ausbildung von Fibrose und dem kardialen Remodeling sowie der kardialen Dysfunktion gleicht [3].

Translationaler Forschungsansatz

Aktuell haben wir erstmals die pathophysiologische Rolle der zellulären Proteolyse in Immunzellen bei der Entwicklung der cTnI-Autoimmunmyokarditis untersucht. Der geregelte Abbau von falsch gefalteten, beschädigten oder kurzlebigen Proteinen wird im Zytoplasma von Immunzellen insbesondere durch das Ubiquitin-Proteasom-System bewerkstelligt und dieser Prozess ist für die Zelle lebenswichtig.

Inhibitoren des Proteasoms haben einen festen Stellenwert bei der Behandlung von maligen hämatologischen Erkrankungen wie dem multiplen Myelom [4, 5]. Der Therapieerfolg der Proteasominhibitoren basiert dabei auf der Blockade der zellulären Proliferation und Aktivierung der Apoptose von Krebszellen. Immunzellen sind insofern besonders, als dass in diesen Zellen verschiedene Proteasomisoformen mit jeweils unterschiedlichen katalytischen Aktivitäten vorkommen. Erst kürzlich stellte sich heraus, dass selektive Inhibitoren, die vordergründig das Immunoproteasom – eine in Immunzellen lokalisierte Proteasomisoform – blockieren, die inflammationsbedingte Karzinogenese des Kolons hemmen können.

Die biologische Funktion des Immunoproteasoms umfasst vielfältige zentrale Aspekte der Immunantwort und dementsprechend hat die Protease eine zentrale Bedeutung bei anderen entzündlichen Erkrankungen. Basierend auf diesen Erkenntnissen haben wir in einem translationalen Forschungsansatz die Funktion der verschiedenen katalytischen Untereinheiten des Immunoproteasoms – LMP2, LMP7 und Mecl-1 – bei der cTnI-induzierten experimentellen Autoimmunmyokarditis untersucht.

Dr. rer. nat. Mariella Bockstahler[1],
Prof. Dr. med. Antje Beling[2],
Prof. Dr. med. Ziya Kaya[1]
1 Innere Medizin III, Kardiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
2 Institut für Biochemie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Literatur

[1] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. Science 2001; 291: 319–322

[2] Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. Nat Med 2003; 9: 1477–1483

[3] Kaya Z, Göser S, Buss SJ et al. Identification of cardiac troponin I sequence motifs leading to heart failure by induction of myocardial inflammation and fibrosis. Circulation 2008; 118: 2063–2072

[4] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005; 352: 2487–2498

[5] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372: 142–152

MITTWOCH, 24.04.2019

Neue translationale Ansätze bei akuter Herzinsuffizienz

13:30–15:00 Uhr,
Translational Science Box

14:20–14:26 Uhr: Genetic ablation as well as pharmacological inhibition of LMP7 protects from cardiac troponin I Induced autoimune myocarditis

Eosinophile Granulozyten beeinflussen kardiales Remodeling nach akutem Myokardinfarkt

Studienergebnisse legen neuen Therapieansatz in der Postinfarktheilung nahe

T. Weinberger

Dr. Tobias Weinberger und Dr. Konstantin Stark, München, berichten über ihre Studie, die die Rolle von eosinophilen Granulozyten beim Myokardinfarkt untersuchte. Ihre Ergebnisse legen nahe, dass eosinophile Granulozyten die Infarktheilung negativ beeinflussen und somit einen potenziellen neuen Ansatzpunkt in der Therapie des Myokardinfarktes und des kardialen Remodelings darstellen.

Prozesse bisher nicht erforscht

Die Rolle von eosinophilen Granulozyten, welche in erster Linie mit allergischen Reaktionen und der Abwehr parasitärer Infektionen in Verbindung gebracht werden, ist bei kardialen Erkrankungen weitestgehend unverstanden. Jedoch legen klinische und präklinische Befunde eine Rolle dieser Zellpopulation nahe. In einer retrospektiven Studie konnte beobachtet werden, dass eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität nach katheterbasierten Koronarinterventionen ist [1]. Des Weiteren konnte in einem murinen autoimmunen Myokarditismodell gezeigt werden, dass eine Defizienz von eosinophilen Granulozyten einen positiven Effekt auf die kardiale Pumpfunktion hat [2].

Rolle von eosinophilen Granulozyten im Herzinfarkt

Bei einem akuten Herzinfarkt kommt es zum Untergang von Herzmuskelzellen, wodurch eine sterile Inflammationsreaktion auslöst wird. Hierbei ist bekannt, dass verschiedene Immunzellen, insbesondere neutrophile Granulozyten und Makrophagen, eine wichtige Rolle bei der Infarktheilung spielen. Unsere tierexperimentelle Studie hatte zum Ziel, die Rolle von eosinophilen Granulozyten beim Myokardinfarkt zu untersuchen.

Eosinophile beeinträchtigen die myokardiale Heilung

Histologische Untersuchungen in der Maus zeigten, dass eosinophile Granulozyten nach einem akuten Myokardinfarkt in das Herzgewebe rekrutiert werden. Insbesondere in der Infarktgrenzzone kam es zu einer ausgeprägten Einwanderung dieser Zellen. Um deren Funktion zu untersuchen, nutzten wir die eosinophilendefiziente Mauslinie ΔdblGATA1 [3] und führten eine Positronemissiontomografie zur Beurteilung der LV-Funktion sowie der Infarktgröße nach einem Myokardinfarkt durch. Trotz gleicher Infarktgröße wiesen eosinophilendefizienten Tiere im Vergleich zu Wildtyptieren eine deutlich bessere LV-Funktion über 30 Tage nach Infarkt auf. Auch das kardiale Remodeling (gemessen am enddiastolischen Volumen) war bei den eosinophilendefizienten Tieren verbessert. Übereinstimmend mit den funktionellen Ergebnissen, zeigte sich eine verbesserte Vaskularisierung der Infarktgrenzzone sowie eine verminderte Fibrose. Auch die Anzahl an Makrophagen, als Maß einer fortbestehenden Inflammationsreaktion, war bei den ΔdblGATA1 im Vergleich zu den Wildtyptieren vermindert.

Ausblick

Ob eine Inhibition von eosinophilen Granulozyten auch in der klinischen Anwendung von Nutzen ist, werden weitere translationale Studien zeigen müssen.

Dr. med. Tobias Weinberger,
Dr. med. Konstantin Stark
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Campus Großhadern

Literatur

[1] Sakai T, Inoue S, Matsuyama TA et al. Eosinophils may be involved in thrombus growth in acute coronary syndrome. Int Heart J 2009; 50: 267–277

[2] Diny NL, Baldeviano GC, Talor MV et al. Eosinophil-derived IL-4 drives progression of myocarditis to inflammatory dilated cardiomyopathy. J Exp Med 2017; 214: 943–957

[3] Yu C, Cantor AB, Yang H et al. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage in vivo. J Exp Med 2002; 195: 1387–1395

MITTWOCH, 24.04.2019

Basic science:
Cardiac inflammation

15:30–17:00 Uhr, Saal 11

16:45–16:55 Uhr: Eosinophils impair cardiac redmodeling after acute myocardial infarction

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Langzeiteffekte onkologischer Therapien

Zeitbomben für das kardiovaskuläre System?

T. Pfeffer

S. Pietzsch

D. Hilfiker-Kleiner

Mit einer zunehmenden Anzahl von Langzeitüberlebenden nach onkologischer Behandlung, steigt auch die Relevanz nebenwirkungsbedingter subklinischer Organtoxizitäten, berichten Dr. Tobias Pfeffer, Stefan Pietzsch M. Sc. und Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner, Hannover. Diese können im Fall des Herzens akut auftreten oder durch ein späteres kardiales Belastungsereignis, wie etwa eine Schwangerschaft, demaskiert werden. Das interdisziplinäre Forschungsfeld der Kardio-Onkologie befasst sich klinisch und wissenschaftlich mit dieser Problematik.

Aufgrund weitreichender Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung maligner Erkrankungen, hat sich in den letzten Jahren die Prognose für betroffene Patienten deutlich verbessert. Mit zunehmender Lebenserwartung gewinnen auch die kardiovaskulären Nebeneffekte der onkologischen Therapie an Bedeutung. Akute Effekte treten in den ersten 12 Monaten nach einer Therapie auf [1] und können in der Regel frühzeitig mithilfe klinischer-, laborchemischer- und bildgebenden Untersuchungsmethoden diagnostiziert werden. Anzeichen für kardiovaskuläre Nebeneffekte treten bei fast der Hälfte der Patienten nach Anthracyclinbehandlung auf, wobei etwa 9 % dieser Patienten im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln [2].

Neben den akuten kardiotoxischen Nebenwirkungen onkologischer Therapien gewinnen auch Langzeiteffekte an Bedeutung. So treten zum Beispiel bei vielen pädiatrischen Patienten nach Behandlung der malignen Erkrankung kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben als Folge der Tumortherapie auf. Herzinsuffizienz als Spätfolge von Krebstherapien ist in der Regel mit einer schlechten Prognose verbunden und für die Hälfte der frühzeitigen Todesfälle von Patienten mit pädiatrischen Tumorerkrankungen verantwortlich [2].

Präklinische und prophylaktische Behandlung

Aktuell werden kardiovaskuläre Komplikationen meist erst nach klinischer Manifestation behandelt. Da insbesondere die Behandlung einer chemotherapieassoziierten Kardiomyopathie nach Anthracyclingabe mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, wäre ein Behandlungsansatz, der in einem präklinischen Stadium der Erkrankung oder sogar prophylaktisch ansetzt, vielversprechend. Ein Beispiel für einen solchen präventiven Ansatz stellt die begleitende Behandlung mit Dexrazoxan bei Anthrazyklintherapie dar [3].

Beurteilung des persönlichen Patientenrisikos

Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch genetische Prädispositionen für die individuelle Toleranz chemotherapeutisch eingesetzter Agenzien eine Rolle spielen könnten. Varianten im Gen CUGBP Elav-like family member 4 (CELF4) prädisponieren beispielsweise für einen kardialen Schaden nach anthracyclinhaltiger Chemotherapie. Versuche an humanen Kardiomyozyten, welche aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC-CM) verschiedener Patienten gewonnen wurden, zeigten außerdem, dass individuelle Unterschiede in Bezug auf die Chemotherapeutikatoleranz in iPSC-CM experimentell reproduziert werden konnten [4].

Zur Beurteilung des persönlichen Risikos einzelner Patienten für kardiotoxische Spätfolgen einer onkologischen Behandlung müssen auch individuelle Unterschiede in der Lebensweise, respektive individuelle Lebensereignisse, berücksichtigt werden. Erste Berichte und Fallbeispiele deuten darauf hin, dass eine Schwangerschaft nach einer malignen Erkrankung und stattgehabter Chemotherapie tatsächlich ein Risiko für die peripartale Kardiomyopathie darstellen könnte [5]. Die durch eine Schwangerschaft hervorgerufenen physiologischen Veränderungen im Herzen umfassen neben strukturellen Anpassungen des Herzmuskels auch die Regulation kardioprotektiver Signalwege. Solche kardioprotektiven Signalwege werden von Chemotherapeutika im Herzen langfristig epigenetisch verändert und könnten für die Entstehung einer späten Kardiotoxizität verantwortlich sein.

Behandlungsstrategien weiter verbessern

Sowohl das Wissen um die akute, dosisabhängige Kardiotoxizität, als auch die vielfachen Beobachtungen spät auftretender kardiovaskulärer Komplikationen, haben zur Entwicklung des interdisziplinären Forschungsfelds der Kardio-Onkologie beigetragen. Der interdisziplinäre Erfahrungsaustausch, welcher sowohl die klinische Bearbeitung der sich ergebenden Anforderungen, als auch die wissenschaftlichen Fragestellungen in der Erforschung der für die kardiotoxischen Langzeitschäden verantwortlichen molekularen Mechanismen betrifft, ist hierbei von essenzieller Bedeutung für die weitere Verbesserung kardio-onkologischer Behandlungsstrategien.

Dr. med. Tobias Pfeffer,
Stefan Pietzsch M. Sc.,
Prof. Dr. phil. Denise Hilfiker-Kleiner, PhD
Molekulare Kardiologie,
Klinik für Kardiologie und Angiologie,
Medizinische Hochschule Hannover

Literatur

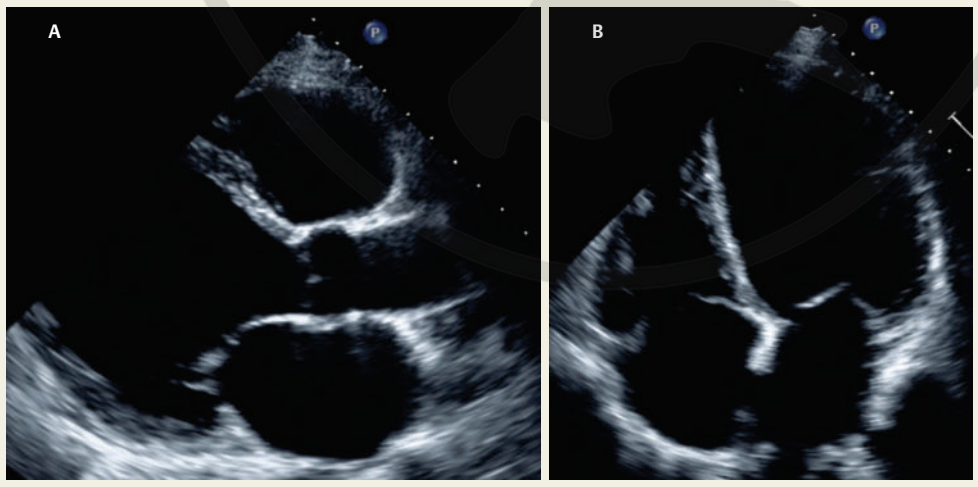
[1] Pareek N, Cevallos J, Moliner P et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. Eur J Heart Fail 2018; 20: 1721–1731

[2] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015; 131: 1981–1988

[3] Reichardt P, Tabone MD, Mora J et al. Risk-benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. Future Oncol 2018; 14: 2663–2676

[4] Burridge PW, Li YF, Matsa E et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med 2016; 22: 547–556

[5] Haghikia A, Podewski E, Libhaber E et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. Basic Res Cardiol 2013; 108: 366



▶ **Abb. 1** Transthorakale Echokardiografie einer Patientin mit peripartaler Kardiomyopathie (PPCM) zum Zeitpunkt der Diagnose in parasternal langer Achse (A) und apikalem 4-Kammerblick (B). Es zeigt sich eine schwer reduzierte systolische links- und rechtsventrikuläre Pumpfunktion (LVEF: 26 %; biplan nach Simpson) und ein dilatierter linker Ventrikel (LVEDD: 68 mm). Die Patientin erkrankte in der Kindheit an einem Hodgkin-Lymphom, welches mit einer Polychemotherapie behandelt wurde. Einen Monat nach Entbindung entwickelte die Patienten ausgeprägte Herzinsuffizienzsymptomatik. Bei o.g. Befund konnte die Diagnose einer PPCM gestellt werden.
Quelle: Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover

SAMSTAG, 27.04.2019

Kardiologische Onkologie: Bei Nebenwirkungen kardiotoxischer onkologischer Therapien fragen Sie Ihren Kardiologen

08:30–10:00 Uhr,
Translational Science Box

08:30–08:50 Uhr: Lecture:
Langzeiteffekte onkologischer Therapien: Zeitbomben für das kardiovaskuläre System

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Impressum

Redaktion
Beate Schweizer (V.i.S.d.P.)
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Tel. 0711/8931-356
Beate.Schweizer@thieme.de

Produktion
Werner Schulz
Werner.Schulz@thieme.de

Satz
Fotosatz Buck,
Kumhausen/Hachelstuhl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme Media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Conny.Winter@thieme-media.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 17, gültig seit 1.1.2019

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Hinweis
Gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Eine Haftung für die Richtigkeit der Veröffentlichung können Verlag und Redaktion trotz sorgfältiger Überprüfung nicht übernehmen. Anzeigen und Fremdbeilagen stellen allein die Meinung der dort erkennbaren Auftraggeber dar.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden.

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums. Einzelne Beiträge sind ganz oder teilweise von einem Unternehmen gesponsert und separat gekennzeichnet.

Demeter Verlag

Subanalyse der randomisierten TROPICAL-ACS Studie

Einfluss des Raucherstatus in der Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom

M. Orban

D. Sibbing

Eine plättchenfunktionstestgesteuerte Deeskalation der antithombozytären Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und nach Koronarintervention hat sich in der randomisierten TROPICAL-ACS Studie als sichere Therapiestrategie erwiesen, berichten PD Dr. Martin Orban und Prof. Dr. Dirk Sibbing, München. Ob diese Therapiestrategie auch für Raucher sicher und effektiv ist, war bisher nicht klar. Zugleich war Ziel dieser Substudie die Untersuchung der Plättchenreagibilität in Abhängigkeit vom Raucherstatus.

Hintergrund

Die primäre Koronarintervention ist das Mittel der Wahl zur Reperfusion verschlossener Koronargefäße bei Patienten mit ACS [1]. Diese Patienten benötigen eine duale antithrombozytäre Therapie bestehend aus ASS lebenslang und einem potenten P2Y12-Rezeptor-Inhibitor (Prasugrel oder Ticagrelor) für ein Jahr. Beide potenten P2Y12-Rezeptor-Inhibitoren führen zu einer Erhöhung der Blutungsrate während der einjährigen Behandlung im Vergleich mit der Behandlung mit dem schwächeren Clopidogrel. Kürzlich wurde eine plättchenfunktionstestgesteuerte Deeskalationstherapie der P2Y12-Rezeptor-Inhibitoren – getestet in der TROPICAL Studie – bei Patienten mit ACS und nach perkutaner Koronarintervention publiziert [2]. Diese Therapiestrategie erhielt auch Einzug in die aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Revaskularisation von Herzkranzgefäßen [1]. Unterschiede in der Plättchenreagibilität in Abhängigkeit vom Nikotinabusus sind in der Literatur beschrieben und klinische Endpunkte von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die einer Koronarintervention zugeführt wurden, werden durch den Raucherstatus beeinflusst. Daher war das Ziel dieser Subanalyse der TROPICAL-ACS Studie herauszufinden, ob die Sicherheit und Wirksamkeit einer plättchenfunktionstestgesteuerten Deeskalation vom Raucherstatus abhängt. Zugleich war Ziel dieser Substudie die Untersuchung der Plättchenreagibilität in Abhängigkeit vom Raucherstatus.

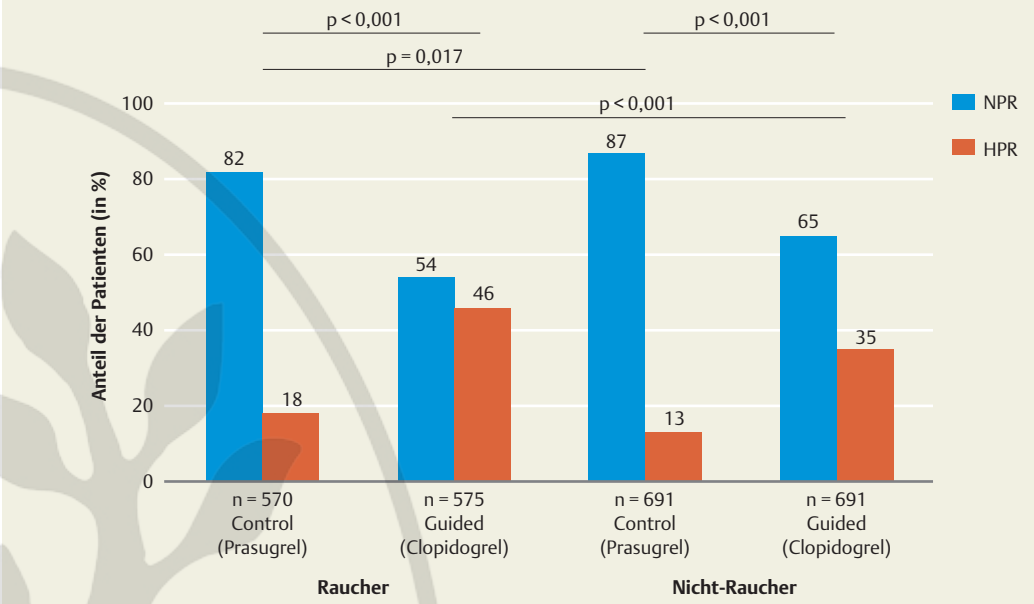
Methoden

Die TROPICAL-ACS Studie randomisierte 2610 troponinpositive Patienten mit ACS 1 : 1 in die Standardtherapie mit Prasugrel für 12 Monate (Kontrollgruppe) oder in eine plättchenfunktionstestgesteuerte Deeskalation der dualen antithrombozytären Therapie mit Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel nach einer Woche (Studiengruppe). Für diese Post-hoc-Analyse wurde eine multivariate Cox-Analyse durchgeführt, um die Assoziation und Interaktion des Raucherstatus auf die klinischen Endpunkte zu untersuchen. Der Plättchenfunktionstest wurde 2 Wochen nach Randomisierung unter der Dauertherapie der jeweiligen Gruppe mittels Vollblutaggregometrie gemessen.

Ergebnisse

In der Gruppe der Nichtraucher (n = 1428) war eine gesteuerte Deeskalation mit einer niedrigeren Rate des primären Endpunkts nach einem Jahr (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Blutungen nach der „bleeding academic research classification“, BARC ≥ Grad 2) im Vergleich zur Kontrollgruppe assoziiert (7,9 vs. 11,0 %; HR 0,71, 95 %-KI 0,50–0,99, p = 0,048). Raucher (n = 1182) zeigten ähnliche Eventraten zwischen den Studiengruppen (6,6 vs. 6,6 %; HR 1,95 %-KI 0,64–1,56; p > 0,99) (▶ **Abb. 1**). Den Hauptanteil der Reduktion des primären Endpunkts bei Nichtrauchern in der Deeskalationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe machte die Reduktion der Blutungen aus (BARC ≥ Grad 2) (5,2 vs. 7,7 %; HR 0,68, 95 %-KI 0,45–1,03, p = 0,066). Die Cox-Regressionsanalyse zeigte keine signifikante Interaktion des Raucherstatus mit dem Behandlungseffekt der Deeskalation (p value for interaction = 0,23).

Bezüglich des Effekts des Rauchens auf die Plättchenreaktivität wurden in der Vergangenheit gegensätzliche Daten publiziert (gesteigerte Wirksamkeit von Clopidogrel [3] vs. kein nachgewiesener Effekt auf die Plättchenreaktivität [4]). Wir zeigen in einer der bisher größten untersuchten Kohorten, dass Rauchen mit einer erhöhten Rate an „high on-treatment platelet reactivity“ – unter der Therapie mit Clopidogrel (Deeskalation) und sogar Prasugrel (Kontrollgruppe) – einhergeht (▶ **Abb. 2**).



▶ **Abb. 2** Raucherstatus und die Rate an Patienten mit „high on-treatment platelet reactivity“ in der Kontroll- und Studiengruppe. Gezeigt ist der Anteil an Patienten mit „high on-treatment platelet reactivity“ (HPR, rot) und „normal on-treatment platelet reactivity“ (NPR, blau) in Anhängigkeit vom Raucherstatus und der Studiengruppenzuteilung.
Quelle: PD Dr. Martin Orban

Schlussfolgerung

Eine plättchenfunktionstestgesteuerte Deeskalation der antithombozytären Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und nach Koronarintervention erweist sich bei Rauchern und Nichtrauchern als gleich sicher und effektiv. Unabhängig vom Raucherstatus kann diese alternative Therapiestrategie bei Patienten, die nicht für eine einjährige potente antithrombozytäre Therapie geeignet sind, eingesetzt werden.

PD Dr. med. Martin Orban,
Prof. Dr. med. Dirk Sibbing
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern

Literatur

[1] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165

[2] Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2017; 390: 1747–1757

[3] Berger JS, Bhatt DL, Steinhubl SR et al. Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease. Circulation 2009; 120: 2337–2344

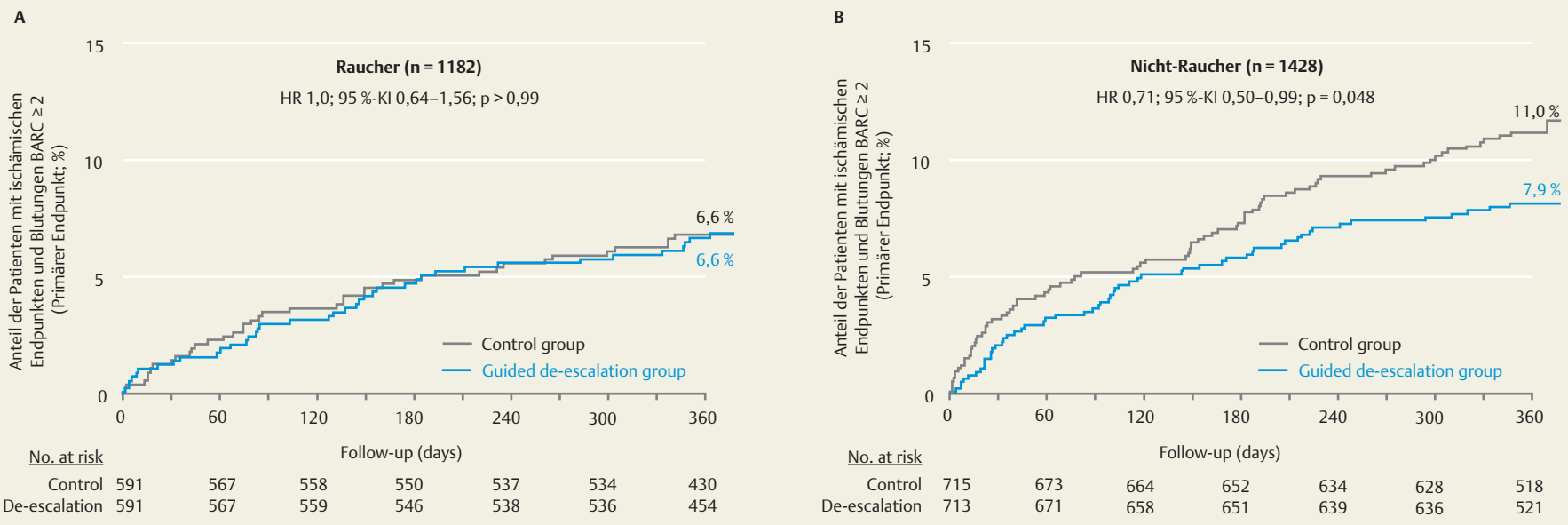
[4] Hochholzer W, Trenk D, Mega JL et al. Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. Am Heart J 2011; 162: 518–526.e5

FREITAG, 26.04.2019

AGIKscience: Probleme mit Plättchen und Gerinnung

11:30–13:00 Uhr,
Clinical Science Box

12:30–12:36 Uhr: Smoking and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients: The TROPICAL-ACS Smoking Substudy



▶ **Abb. 1** Raucherstatus und Ein-Jahres-Rate des primären Endpunkts (ischämische Ereignisse und Blutungen BARC ≥ 2). Die Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Inzidenz von ischämischen Ereignissen und Blutungen nach der „bleeding academic research classification“ (BARC ≥ 2) des Ein-Jahres-Zeitraums von Patienten, die mit der Standardtherapie mit Prasugrel (Kontrollgruppe, schwarze Linie) oder mit der deeskalierten dualen antithrombozytären Therapie (blaue Linie) behandelt wurden.
Quelle: PD Dr. Martin Orban

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

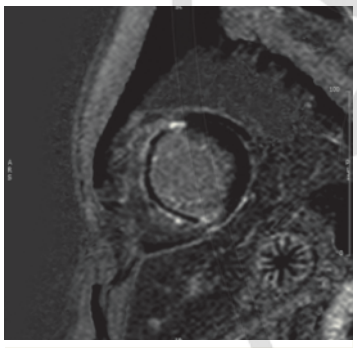
Prognose bei akuten Koronarsyndromen

Kardiale Magnetresonanztomografie ermöglicht individuelle Risikoabschätzung

T. Stiermaier

I. Eitel

Die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) ermöglicht eine umfassende Beurteilung funktioneller und morphologischer Schäden nach einem akuten Myokardinfarkt. Klinische Studien zeigen die prognostische Bedeutung dieser Parameter und belegen das Potenzial der kardialen MRT zur individuellen Risikoabschätzung, berichten PD Dr. Thomas Stiermaier und Prof. Dr. Ingo Eitel, Lübeck.



▶ **Abb. 1** Transmuraler Infarkt mit ausgeprägter mikrovaskulärer Obstruktion (Kurzachsenschnitt, Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz). Quelle: PD Dr. Thomas Stiermaier

Die Fortschritte im Bereich der Therapie des Myokardinfarkts führten in den letzten Jahrzehnten zu einer stetigen Abnahme der akuten Mortalitätsraten. Dennoch bleibt das Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse hoch und insbesondere die Zahl an Patienten mit infarktbedingter, chronischer Herzinsuffizienz nimmt zu. Die aktuellen Leitlinien empfehlen daher, bereits in der Akutphase eine individuelle Risikoabschätzung vorzunehmen. In der Praxis werden hierfür meist klinische Faktoren und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion herangezogen.

Beurteilung der Prognose mittels MRT

Die kardiale MRT ermöglicht mithilfe der „Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenzen" die direkte Visualisierung und Quantifizierung des Myokardschadens (Infarktgröße) und darüber hinaus den Nachweis von Veränderungen auf mikrovaskulärer Ebene (mikrovaskuläre Obstruktion) (▶ **Abb. 1**). Die prognostische Bedeutung dieser Parameter zusätzlich zu den etablierten Risikofaktoren wurde in klinischen Studien mehrfach nachgewiesen [1, 2].

Zudem bieten technische Weiterentwicklungen und neue, innovative MRT-Sequenzen noch umfangreichere Einblicke, auch in mögliche pathophysiologische Prozesse. T1-Mapping-Squenzen erlauben den Nachweis diffuser Myokardschäden und die Berechnung des Extrazellulärvolumens. Dies ist insbesondere im Hinblick auf Veränderungen im vermeintlich gesunden Myokard (remote myocardium) hilfreich. Abseits des eigentlichen Infarkts können mitunter strukturelle Veränderungen, die mit einem ungünstigen Remodeling des Ventrikels und einer schlechten Prognose assoziiert sind, nachgewiesen werden [3].

Ebenfalls prognostisch relevant sind Einblutungen in den Infarktkern (intramyocardial hemorrhage), die in T2*-Sequenzen zuverlässig dargestellt werden können [4]. Auch zur Beurteilung funktioneller Veränderungen ist man nicht mehr ausschließlich auf die Bestimmung der globalen Ejektionsfraktion angewiesen. MRT-gestützte Strainanalysen mittels Feature Tracking ermöglichen die multidirektionale Quantifizierung kontraktiler Funktionsstörungen auch auf regionaler Ebene. Eine große Studie konnte kürzlich belegen, dass insbesondere der longitudinale Strain zur Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt herangezogen werden kann [5].

Mangelhafte Implementierung in klinische Praxis

Trotz der überzeugenden Datenlage, optimierter Scanprotokolle mit einer Dauer unter 30 Minuten und einer steigenden lokalen Verfügbarkeit wird die kardiale MRT im klinischen Alltag kaum zur Prognoseabschätzung nach akutem Myokardinfarkt eingesetzt. Auch in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien spiegelt sich die wissenschaftliche Evidenz nicht adäquat wider. Mögliche Gründe hierfür sind:

- die Vielzahl an Parametern mit prognostischer Relevanz,
- das Fehlen eindeutiger Grenzwerte,
- die fehlende Standardisierung der MRT-Protokolle und
- die fehlende Evidenz für MRT-gesteuerte Therapieansätze.

Ausblick

Erste Lösungsansätze für die genannten Defizite wurden bereits erarbeitet. Risikoscores fassen die prognostische Information mehrerer Parameter zusammen und ermöglichen die einfache Kommunikation der Risikobeurteilung auch an „Nicht-MRT-Experten" [2]. Standardisierte Protokolle werden diskutiert, wobei insbesondere der ideale Zeitpunkt der Untersuchung vor dem Hintergrund der zum Teil dynamischen Veränderungen nach dem Myokardinfarkt ein entscheidender Faktor ist. Klinische Studien zur Untersuchung MRT-gesteuerter Therapieansätze erfordern ein multizentrisches Vorgehen und stellen sicherlich eine Herausforderung dar. Vermutlich ist jedoch der Nachweis einer therapeutischen Konsequenz aus der kardialen MRT der notwendige und entscheidende Schritt zur Implementierung in die klinische Praxis. Parallel werden auch die technischen Möglichkeiten stetig weiterentwickelt, beispielsweise im Hinblick auf kontrastmittelfreie Untersuchungen.

PD Dr. med. Thomas Stiermaier,
Prof. Dr. med. Ingo Eitel
Universitäres Herzzentrum Lübeck,
Medizinische Klinik II (Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin),
Universitätsklinikum Schleswig Holstein

Literatur

[1] Eitel I, de Waha S, Wöhrle J et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 1217–1226

[2] Stiermaier T, Jobs A, de Waha S et al. Optimized Prognosis Assessment in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Using a Cardiac Magnetic Resonance Imaging Risk Score. Circ Cardiovasc Imaging 2017; 10. pii: e006774

[3] Reinstadler SJ, Stiermaier T, Liebetrau J et al. Prognostic Significance of Remote Myocardium Alterations Assessed by Quantitative Noncontrast T1 Mapping in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2018; 11: 411–419

[4] Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019; 20: 138–146

[5] Eitel I, Stiermaier T, Lange T et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2018; 11: 1433–1444

MITTWOCH, 24.04.2019

Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) zur Bestimmung der Prognose kardialer Erkrankungen

13:30–15:00 Uhr, Saal 14

13:35–13:50 Uhr: CMR und Prognose bei akuten Koronarsyndromen (ACS)

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Forum der Industrie

Bei PAH sind frühere Diagnose und Kombinationstherapie gefordert

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Obwohl ihr Verlauf medikamentös positiv beeinflusst werden kann, wird sie häufig zu spät erkannt. Das führt zu einem Verlust an Lebenszeit und -qualität. „Mit dem heute möglichen Therapiemanagement können Morbidität und Mortalität bei PAH deutlich gesenkt werden", so Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Köln. Daher gilt es bei Symptomen wie Dyspnoe und rascher Erschöpfbarkeit genauer hinzuschauen und Hochrisikopatienten, wie zum Beispiel Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH), regelmäßig auf PAH zu screenen.

„Risikogruppen wie EMAH sollten wir als Kardiologen besonders im Fokus haben", rät Prof. Dr. Dr. Harald Kaemmerer, München. Die PAH ist eine Komplikation, von der circa 5–10 % der EMAH betroffen sind. Die Wahrscheinlichkeit, eine PAH zu entwickeln, hängt von der Art und dem Schweregrad des angeborenen Herzfehlers (AHF) ab und steigt in Abhängigkeit vom Alter bei Defektkorrektur und vom Lebensalter an. Eine PAH bei AHF kann noch Jahrzehnte nach erfolgreichem Defektverschluss auftreten, selbst bei einfachen AHF [1].

Regelmäßig Risiko evaluieren und konsequent therapieren

Ob PAH bei AHF oder idiopathische PAH für die Patienten gilt: Die regelmäßige Risikoeinstufung [2, 3] hinsichtlich der zu erwartenden Ein-Jahres-Mortalität und der frühzeitige und konsequente Einsatz der Therapieoptionen müssen Standard werden, um das Outcome weiter zu verbessern, darüber sind sich Prof. Dr. Dirk Skowasch, Bonn und seine Kollegen Kaemmerer und Rosenkranz einig. Bei inadäquatem Ansprechen auf eine Monotherapie sollte zügig die Kombination von weiteren Wirkstoffklassen bei typischen wie auch bei PAH-Patienten mit Komorbiditäten erwogen werden [3]. Dafür infrage kommen Phosphodiesterase-5-Hemmer, Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase, orale Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) wie Macitentan und der orale IP-Rezeptor-Agonist Selexipag, der den Prostacyclinweg adressiert. Um die Morbidität und Mortalität bei EMAH zu senken, ist zu bedenken, dass sich die meisten dieser Patienten nicht in einer EMAH-qualifizierten Nachsorge befinden und daher einer regelmäßigen Kontrolle und gegebenenfalls Behandlung zugeführt werden sollten [4, 5].

Evidenz für Macitentan und Selexipag auch bei PAH-AHF

In der Langzeitstudie SERAPHIN [6] konnte Macitentan (Opsumit®) bei PAH-Patienten mit und ohne vorbestehende spezifische Therapie das Risiko für das Auftreten von Ereignissen[a] eines kombinierten Endpunkts aus Morbidität und Mortalität gegenüber Placebo reduzieren. Dies traf auch auf die Subgruppe der Patienten mit PAH-AHF (ca. 8 % der Studienpopulation) zu. Für Selexipag (Uptravi®) zeigen sich in der Langzeitstudie GRIPHON [7] vergleichbare Daten. Eine Subgruppenanalyse der 110 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit AHF (10 % der Gesamtpopulation) zeigte für Ereignisse[b] des kombinierten Endpunkts aus Morbidität und Mortalität eine Risikoreduktion um 42 % gegenüber Placebo [8][c].

a Kombinierter primärer Endpunkt = Auftreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses bis Behandlungsende; ein Ereignis war definiert als Tod, atriale Septostomie, Lungentransplantation, Notwendigkeit intravenöser bzw. subkutaner Gabe von Prostanoiden, oder eine genau definierte andere Verschlechterung der PAH

b Kombinierter primärer Endpunkt = Auftreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitäts-Ereignisses bis Behandlungsende; ein Ereignis war definiert als Krankheitsprogression, Hospitalisierung aufgrund von PAH-Progression, Einleitung einer parenteralen Prostanoidtherapie oder chronischer O_2-Gabe aufgrund von PAH-Progression, Verschlechterung der PAH mit notwendiger Lungentransplantation oder atrialer Septostomie, Tod (jeglicher Ursache).

c Das Ergebnis für Mortalität war nicht signifikant, die Studie war hierauf auch nicht ausgelegt.

Literatur

[1] van Riel AC et al. Int J Cardiol 2014; 174: 299–305

[2] Rosenkranz S et al. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141: 1778–1782

[3] Galiè N et al. Eur Heart J 2016; 37: 67–119

[4] Neidenbach R et al. Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 301–303

[5] Neidenbach R et al. Cardiovasc 2018; 8: 716–724

[6] Pulido T et al. N Engl J Med 2013; 369: 809–818

[7] Sitbon O et al. N Engl J Med 2015; 373: 2522–2533

[8] Beghetti M et al. Eur J Heart Fail 2019 Jan 11 [Epub ahead of print]

Quelle: nach Informationen der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Freiburg

Demeter Verlag

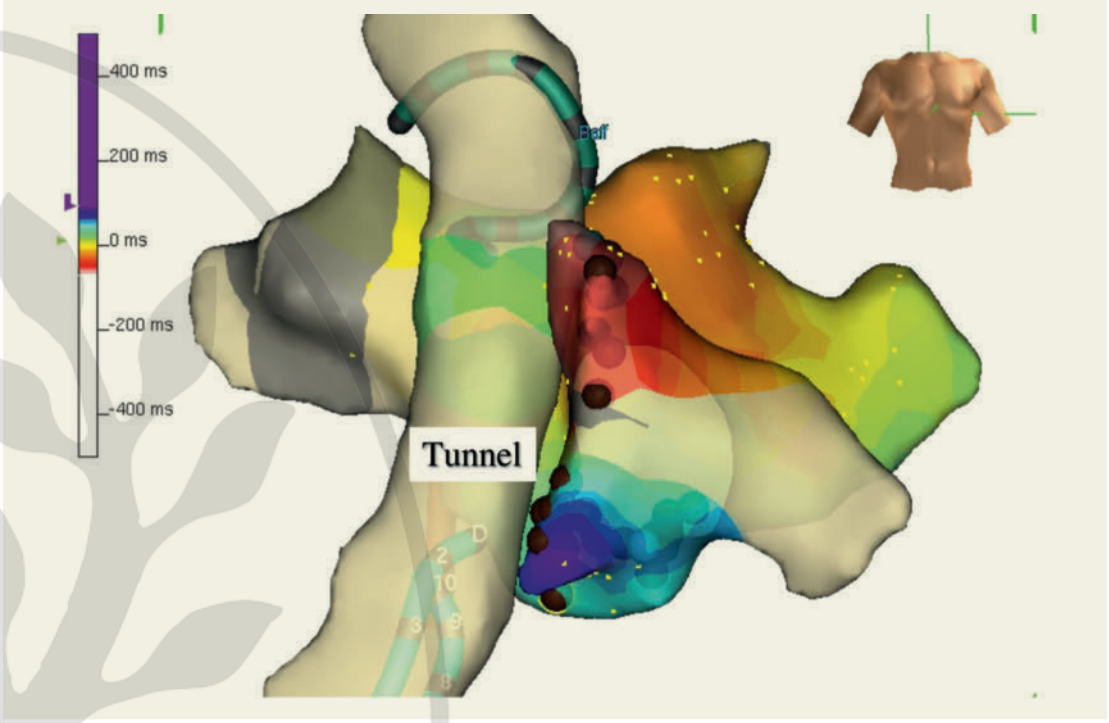
Elektrophysiologische Ablationen bei Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler

Eine Herausforderung

U. Krause

T. Paul

Tachykarde Herzrhythmusstörungen bei Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler sind mit beträchtlicher Morbidität und Letalität assoziiert, berichten PD Dr. Ulrich Krause und Prof. Dr. Thomas Paul, Göttingen. Diese Tachykardien können durch die Anatomie des angeborenen Herzfehlers selbst bedingt sein, bei der Mehrzahl der Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler treten sie nach einem operativen Eingriff auf. In den meisten Fällen liegen intraatriale Reentry-Tachykardien vor, die um Narbenlinien innerhalb der abnormen Anatomie beziehungsweise durch die veränderte postoperative Hämodynamik entstehen. Häufig ist eine medikamentöse Therapie der supraventrikulären Tachykardien bei diesen Patienten nur unzureichend wirksam und führt teilweise auch zu unerwünschten Nebenwirkungen, sodass bei diesen Patienten die Katheterablation der Tachykardien heute an erster Stelle steht [1, 2].

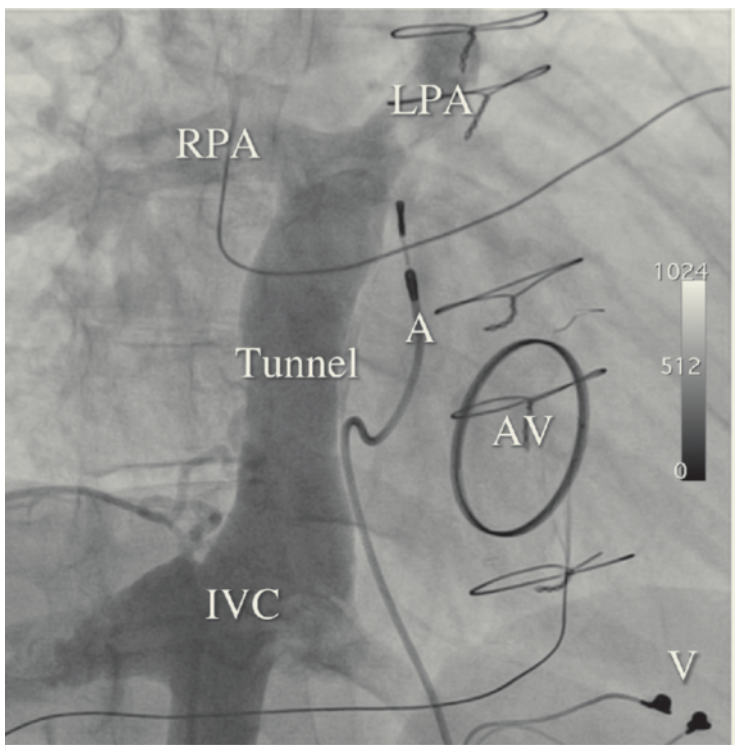


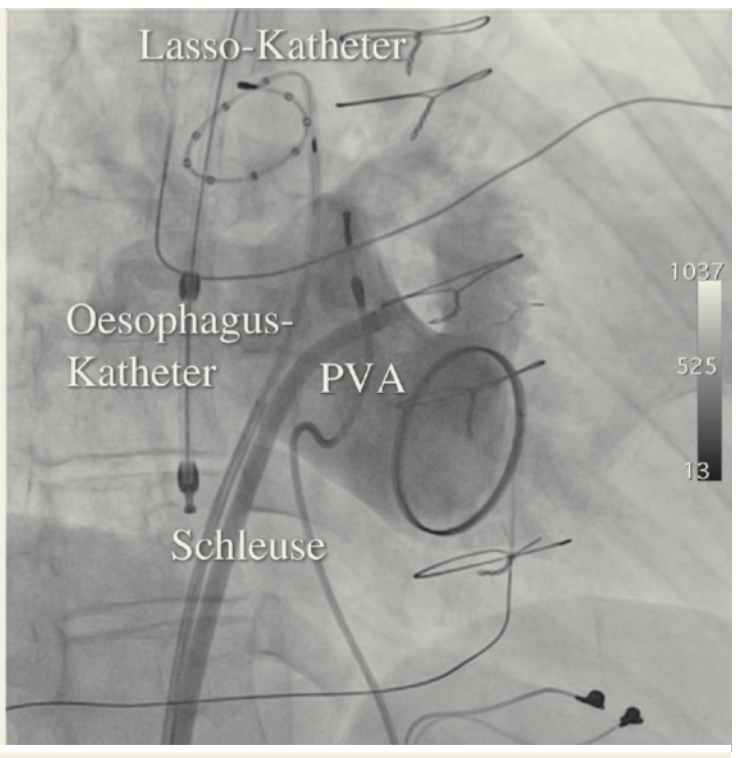
▶ **Abb. 2** Darstellung der Vorhofanatomie nach modifizierter Fontan-Operation mit dem 3D-elektroanatomischen Mappingsystem NavX (Baff = Lasso-Katheter im oberen lateraler Tunnel; AP-Ansicht, Patientin wie in ▶ **Abb. 1**): Die intraatriale Reentry-Tachykardie ist bei dieser Patientin auf den pulmonal-venösen Vorhof beschränkt. Die kritische Zone ist im Isthmus zwischen dem inferioren AV-Klappenannulus und dem unteren Hohlvenentrichter lokalisiert. Die Stimulation in dieser Region führte zu einem positiven Entrainment. Durch die Induktion einer Hochfrequenzstromlinie (rote Punkte) im cavo-AV-Annulus Isthmus konnte die Tachykardie terminiert werden. Quelle: PD Dr. Ulrich Krause, Prof. Dr. Thomas Paul

Eine besondere Herausforderung bei der elektrophysiologischen Untersuchung und Katheterablation stellen Patienten mit einem funktionell singulären Ventrikel nach einer Fontan-Operation dar. Die verschiedenen Modifikationen der Operation sind mit einem spezifischen arrhythmogenen Potenzial sowie einer typischen Lokalisation der Vorhoftachykardien assoziiert. Die initiale Fontan-Operation mit Anlage einer Anastomose zwischen dem rechten Vorhof und dem Pulmonalarterienstamm führte häufig zu einer mitunter massiven Dilatation des rechten Vorhofs, einer Verdickung der Vorhofwand, Entwicklung großer Vorhofbereiche mit niedrig-amplitudigen und fraktionierten Potenzialen sowie zu einer hohen Inzidenz (> 40 %) von intraatrialen Reentry-Tachykardien. Bei diesen Patienten liegen in der Mehrzahl der Fälle multiple Tachykardien vor, die kritischen Zonen dieser intraatrialen Tachykardien können im gesamten Vorhof lokalisiert sein. Der Erfolg der Hochfrequenzstromablation liegt mit circa 50 % deutlich niedriger als bei allen anderen Herzfehlern. Erschwerend kommt hinzu, dass durch die Verdickung der Vorhofwand auf > 10 mm trotz gekühlter Hochfrequenzstromapplikation häufig keine konfluenten und transmuralen Läsionen erzeugt werden können. Der niedrige Blutfluss verhindert zudem eine effektive Energieübertragung an das Gewebe. Aus diesen Gründen wird in einzelnen Zentren bei diesen Patienten eine Fontan-Konversion zu einem extrakardialen Conduit mit Exzision von Vorhofgewebe, einer chirurgischen Maze-Prozedur sowie die Implantation eines epimyokardien DDD-Schrittmachersystems favorisiert.

Die modernen Modifikationen der Fontan-Operation (lateraler Tunnel, extrakardialer Conduit) mit Ausschluss des rechten Vorhofs aus der Fontan-Zirkulation (▶ **Abb. 1**) haben durch die Vermeidung der chronischen Vorhofdilatation zu einer deutlichen Abnahme der Häufigkeit (ca. 2–7 %) von Vorhoftachykardien geführt. Allerdings liegen die kritischen Zonen der intraatrialen Tachykardien bei diesen Patienten überwiegend im pulmonalvenösen Vorhof. Der Zugangsweg zum pulmonalvenösen Vorhof erfolgt am einfachsten – allerdings selten vorhanden – über eine Fenestration beziehungsweise ein Leck. Der retrograde transaortale Zugang erlaubt häufig kein Mapping des gesamten pulmonalvenösen Vorhofs. Die „transseptale“ Punktion des lateralen Tunnels beziehungsweise des extrakardialen Conduits ermöglicht den direkten Zugang (▶ **Abb. 1**), ist mitunter aber eine technische Herausforderung. Der Einsatz der 3D elektroanatomischen Mappingsysteme ermöglicht die Darstellung des pathologischen Erregungsablaufs innerhalb der abnormen postoperativen Anatomie (▶ **Abb. 2**). Die Hochfrequenzstromablation ist bei circa 80 % der Patienten mit einer modernen Fontan-Variante erfolgreich, die Komplikationsrate ist mit circa 3 % niedrig.

Bei vereinzelten Fontan-Patienten kann auch nach wiederholter Katheterablation das erneute Auftreten von Tachykardien nicht verhindert werden. Bei fast all diesen Patienten besteht jedoch nach der Ablationsbehandlung unter Fortführung einer antiarrhythmischen Therapie eine deutliche Abnahme der Häufigkeit der Tachykardieepisoden und eine bessere hämodynamische Toleranz der Tachykardie.





▶ **Abb. 1** Angiografische Darstellung der postoperativen Anatomie einer 22 Jahre alten Frau mit einem singulären Ventrikel, Zustand nach Kreislauftrennung durch eine modifizierte Fontan-Operation (lateraler Tunnel) mit nachfolgendem prothetischem Ersatz der AV-Klappe sowie Implantation eines epimyokardialen DDD-Schrittmachers. Linker Abschnitt: Nach Kontrastmittelinjektion in die untere Hohlvene (IVC) kommt es zur Darstellung des lateralen Tunnels (Tunnel), welcher das Blut durch den Vorhof zur linken (LPA) und rechten Pulmonalarterie (RPA) leitet (A = Vorhofelektrode, AV = AV-Klappenprothese, V = ventrikuläre Elektroden). Rechter Abschnitt: Kontrastmittelinjektion über eine lange 8F-Schleuse in den pulmonalvenösen Vorhof (PVA) nach transseptaler Punktion des lateralen Tunnels mit einer Brockenbrough-Nadel. Ein Lasso-Katheter befindet sich am Übergang von der oberen Hohlvene zum lateralen Tunnel, ein 2-poliger Elektrodenkatheter ist als stabile Referenz in den Oesophagus eingeführt. Quelle: PD Dr. Ulrich Krause, Prof. Dr. Thomas Paul

PD Dr. med. Ulrich Krause,
Prof. Dr. med. Thomas Paul
Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin mit Neonatologie und Pädiatrischer Pneumologie, Universitätsklinikum Georg-August-Universität Göttingen

Literatur

[1] Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. Europace 2018; 20: 1719–1753

[2] Khairy P, Van Hare GF, Balaji S et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Heart Rhythm 2014; 11: e102–e165

DONNERSTAG, 25.04.2019

EMAH eine wachsende Herausforderung

08:00–09:30 Uhr, Saal 14

08:40–08:55 Uhr: Elektrophysiologische Ablationen bei EMAH – eine Herausforderung

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Vorhofflimmern und Koronararteriensklerose

Erkenntnisse aus der LIFE-Heart-Studie

J. Kornej

Es gibt eine signifikante Assoziation zwischen Vorhofflimmern (VHF) und Koronarsklerose, berichtet PD Dr. Jelena Kornej, Leipzig. Proinflammatorische Biomarker sind bei Patienten mit beiden Komorbiditäten signifikant erhöht. Ob die/diese Ergebnisse für die individualisierte VHF-Therapie nützlich sein könnten, sollte in weiteren klinischen und translationalen Studien untersucht werden.

Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist ein relevanter Risikofaktor für Vorhofflimmern (VHF) [1]. Atriale Myokardinfarkte gelten als selten, was wahrscheinlich durch die schwere Detektion der Diagnose erklärbar ist. Allerdings konnte man in einer der größten Autopsiestudien demonstrieren, dass die Prävalenz der atrialen Myokardinfarkte bei circa 17 % liegt [2]. Einige experimentelle Studien konnten zeigen, dass die chronische RCA-Okklusion im Hundemodell sowohl zum elektrischen (Beeinträchtigung des Aktionspotenzials, häufigeres Auftreten von Extrasystolen und leichtere VHF-Induzierbarkeit), als auch zum anatomischen Remodelling (Veränderungen des links-atrialen Myokardes im Sinne von histologisch nachweisbaren fibrotischen Arealen) führt [3]. In einer eigenen klinischen Studie wurde die Rolle der KHK bei Patienten mit VHF analysiert [4]. Knapp 12 % der Patienten hatten eine klinisch relevante KHK, die mittels Stentimplantation oder Bypassoperation behandelt wurde. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass das betroffene Gefäß (RCA versus LAD versus LCX) oder KHK-Ausmaß (Ein-Gefäß-KHK versus Mehr-Gefäß-KHK) eine Rolle für die VHF-Rezidive nach der Katheterablation spielen.

LIFE-Heart-Studie

Ziele

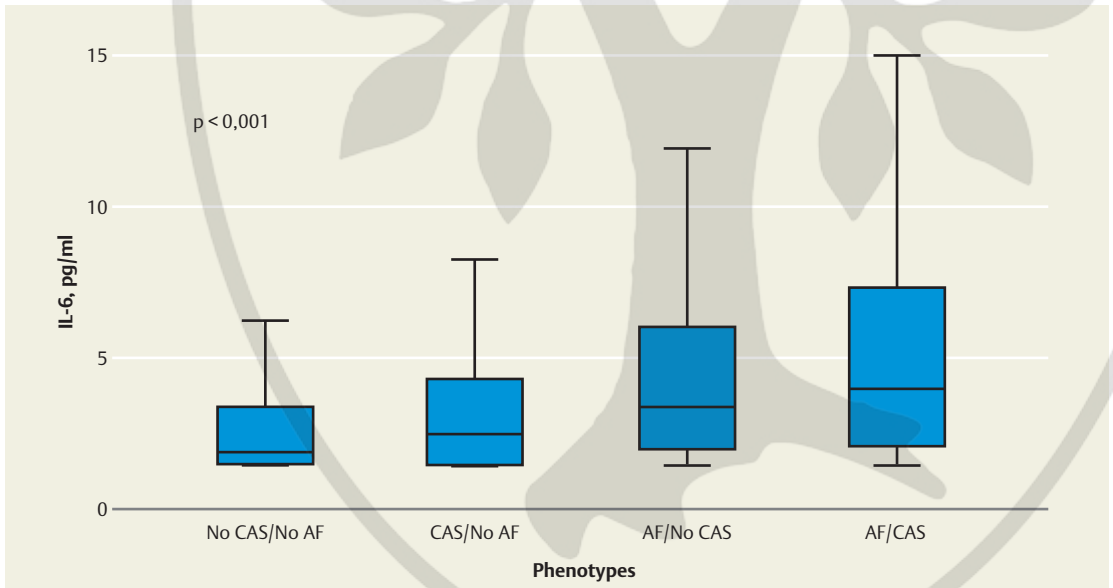
Eine Koronararteriensklerose könnte als eine Vorstufe (sogenannter intermediärer Phänotyp) der klinisch relevanten KHK betrachtet werden und ist als nicht obstruktive Plaques in den Herzkranzgefäßen definiert. Ob die Patienten mit Koronarsklerose vermehrt an VHF leiden, ist jedoch unklar. Nennenswert ist allerdings der Zusammenhang beider Erkrankungen mit Inflammation, die einen möglichen pathophysiologischen Link zwischen beiden Erkrankungen vermuten lässt. Diese Fragestellung wurde in der aktuellen Studie untersucht.

Kohorte

Die LIFE-Heart-Studie umfasst knapp 7000 Patienten, die zwischen 2006 und 2014 im Herzzentrum der Universität Leipzig einer invasiven Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden. Für die vorliegende Analyse wurden 1992 Patienten (Alter 61 ± 11 Jahre, 44 % Männer) analysiert; davon hatten 1279 normale Herzkranzgefäße, und bei 643 zeigte sich eine Koronarsklerose. Patienten, die sich mit einem akuten Myokardinfarkt vorgestellt hatten, wurden ausgeschlossen. In dieser Studie wurden die klinischen (BMI, Blutdruck, eGFR) und echokardiografischen Parameter (v. a. links-atrialer (LA) Diameter, Ejektionsfraktion) sowie die Biomarker (CRP, IL-6) zwischen beiden Gruppen (Koronarsklerose und unauffällige Koronargefäße) verglichen.

Ergebnisse

Ein VHF lag bei 258 Patienten (13 %) vor. Die VHF-Prävalenz bei Patienten mit Koronarsklerose war signifikant höher als bei Patienten ohne (16 vs. 12 %, p = 0,018). Patienten mit Koronarsklerose waren signifikant älter, häufiger männlich und hatten häufiger einen Diabetes, schlechtere Nierenwerte, höheren BMI, LA-Diameter und proinflammatorische Biomarker als Patienten mit gesunden Herzkranzgefäßen (alle p < 0,05). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Patienten mit VHF (alle p ≤ 0,001). In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren Alter, Koronarsklerose, BMI, LA-Diameter, Diabetes, CRP und IL-6 signifikant mit VHF assoziiert. Patienten mit Koronarsklerose und VHF hatten signifikant höhere Entzündungswerte als die Patienten ohne Koronarsklerose und ohne VHF (2,86 vs. 1,74 mg/ml für CRP und 4,02 vs. 1,91 pg/ml für IL-6, p < 0,001). Nach Adjustierung der Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, arterielle Hypertonie) waren sowohl CRP als auch IL-6 signifikant mit VHF assoziiert, während nur CRP signifikant mit einer Koronarsklerose assoziiert blieb (▶ **Abb. 1**).



▶ **Abb. 1** IL-6 Levels entsprechend Vorhandensein/Abwesenheit von Vorhofflimmern (AF) und Koronarsklerose (CAS). Quelle: PD Dr. Jelena Kornej

PD Dr. med. Jelena Kornej, MSc
Herzzentrum an der Universität Leipzig,
Abteilung für Rhythmologie und Universität Leipzig,
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE)

Literatur

[1] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997; 96: 2455–2461

[2] Cushing EH, Feil HS, Stanton EJ et al. Infarction of the cardiac auricles (atria): clinical, pathological, and experimental studies. Br Heart J 1942; 4: 17–34

[3] Nishida K, Qi XY, Wakili R et al. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model. Circulation 2011; 123: 137–146

[4] Kornej J, Hindricks G, Arya A et al. Presence and extent of coronary artery disease as predictor for AF recurrences after catheter ablation: The Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. Int J Cardiol 2015; 181: 188–192

FREITAG, 26.04.2019

Rhythmologie science: Vorhofflimmern und Prognose

08:30–10:00 Uhr, Saal 15

09:30–09:40 Uhr: Atrial fibrillation in patients with coronary artery sclerosis: Insights from the LIFE-Heart Study

Intervention bei chronischem Koronararterienverschluss

Reine Symptomlinderung oder Mortalitätsreduktion?

Die perkutane koronare Intervention (PCI) bei chronischer Koronararterienverschluss (CTO) hat inzwischen eine sehr hohe Erfolgsrate, berichtet Prof. Dr. Gerald Werner, Darmstadt. Trotzdem wird sie in Deutschland häufig nicht durchgeführt. Nach Expertenmeinung sollte die Indikation nicht von der angiografischen Komplexität, sondern von der klinischen Notwendigkeit abhängig gemacht werden.

Eine CTO (chronic total coronary occlusion) ist eine komplette Obstruktion des Blutflusses von mindestens 3 Monaten Dauer. Sie wird durch die Entwicklung von Kollateralen teilweise kompensiert. Die Prävalenz liegt unter Patienten mit stabiler Angina bei 16–18 % laut Auswertungen aus einem kontemporären kanadischen [1] und dem schwedischen SCAAR Register [2]. Trotz der hohen Prävalenz liegt die Zahl der Interventionen an CTOs in Deutschland in einem Bereich von 7 %. Ein Grund für die Diskrepanz zwischen Prävalenz und Therapieentscheidung ist einmal die hohe technische Herausforderung und der Verbrauch an materiellen und zeitlichen Ressourcen für die Wiedereröffnung einer CTO, zum anderen aber die Diskussion über die rechtfertigende Indikation.

Unterschiedliche Indikationen

Obwohl es keinerlei Daten gibt, die nahelegen, dass ein CTO harmloser sei als eine 80–90 % Stenose, wird die Indikation zur Behandlung oft unterschiedlich gestellt. Die irrige Ansicht, dass gute Kollateralen die Revaskularisation überflüssig machen können, wurde durch invasive Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR) widerlegt: Nahezu alle Patienten haben im Durchschnitt eine FFR um 0.4 hinter dem Verschluss und zeigen damit objektive Zeichen einer Belastungsischämie [3].

Eine rein prognostische Indikation zur Rekanalisation einer CTO existiert nicht, obwohl eine große Zahl von Registerstudien im Vergleich der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Intervention einen langfristigen Mortalitätsvorteil gezeigt haben. Allerdings ist bei insgesamt relativ niedriger Mortalität der stabilen Angina eine randomisierte Studie zur Klärung dieser Frage nicht zu erwarten, da sie einen Einschluss von 2500–3500 Patienten erfordern würde.

Beurteilung der klinischen Symptomatik

Hinsichtlich der symptomatischen Kriterien muss beachtet werden, dass durch die lange, oft mehrjährige Verschlussdauer sich die Patienten oft in ihrer Belastungsgrenze adaptiert haben, obwohl ihre Leistungsfähigkeit objektiv eingeschränkt ist. Sie berichten auch nicht immer über typische Angina sondern eher über Dyspnoe. Neuere Register (OPEN-CTO, PROGRESS-CTO) und auch eine europäische randomisierte Studie (EURO-CTO) belegen eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik nach erfolgreicher Eröffnung eines chronischen Koronarverschlusses [4].

Wie für andere, nicht okklusive Läsionen bei stabiler KHK sollte bei zweifelhaften klinischen Symptomen eine Myokardischämie von mehr als 10 % des Myokardareals nachgewiesen werden. Bei eingeschränkter regionaler Wandbewegung im Bereich der CTO kann die Revaskularisation zur Verbesserung der Kontraktilität führen. Dies setzt den Nachweis der Vitalität voraus, was man mittels Magnetresonanztomografie evaluieren sollte. Es sollten auch die anatomischen Kriterien der Läsionslokalisation (proximaler RIVA, Hauptstamm) angewandt werden, und vor allem bei Mehrgefäßerkrankungen das Ziel der kompletten Revaskularisation die Behandlung der CTO einschließen. Hier zeigen die Post-hoc-

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Analysen der SYNTAX-Studie einen günstigen Einfluss der CTO-Eröffnung auf den Langzeitverlauf. Diese Kriterien entsprechen den prognostischen Kriterien der aktuellen ESC-Leitlinien von 2018 [5].

Hohe Erfolgsrate

Aufgrund der enormen Fortschritte der Erfolgsrate der CTO-PCI formulieren Experten der CTO-Intervention inzwischen, dass die Indikation zur Eröffnung nicht von der angiografischen Komplexität diktiert werden sollte, sondern von der klinischen Notwendigkeit. In Expertenhänden ist selbst bei hochkomplexen Interventionen eine Erfolgsquote über 90 % zu erreichen. Die Leitlinien von 2014 erwähnen eine Erfolgsrate von 80 %, die man erwarten sollte, bevor die Intervention indiziert wird, vielleicht sollte man heute diese Quote eher höher setzen. Zur Einschätzung der erwarteten Erfolgsquote und Komplexität existieren verschiedene Risikoscores (J-CTO Score, EURO-CTO Score, PROGRESS-CTO Score), anhand derer abgeschätzt werden kann, ob die Intervention am eigenen Haus durchgeführt oder besser an ein spezialisiertes Zentrum verwiesen werden sollte.

Prof. Dr. med. Gerald Werner, FESC, FACC, FSCAI
Medizinische Klinik I (Kardiologie & Internistische Intensivmedizin), Klinikum Darmstadt

Literatur

[1] Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 991–997

[2] Råmunddal T, Hoebers LP, Henriques JP et al. Prognostic Impact of Chronic Total Occlusions: A Report From SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). JACC Cardiovasc Interv 2016; 9: 1535–1544

[3] Werner GS, Surber R, Ferrari M et al. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. Eur Heart J 2006; 27: 2406–2412

[4] Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. Eur Heart J 2018; 39: 2484–2493

[5] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165

DONNERSTAG, 25.04.2019

AGIKplenum: Maligne Arrhythmien bei Patienten mit chronischem Koronarverschluss – AGIK trifft Rhythymologie

08:00–09:30 Uhr, Saal 22

08:03–08:11 Uhr: CTO-PCI: Reine Symptomlinderung oder Mortalitätsreduktion

KHK und Niereninsuffizienz

Welche Revaskularisationstrategie, welche Plättchenhemmertherapie?

L. Lauder

S. Ewen

F. Mahfoud

Die Niereninsuffizienz ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert. Bei der Diagnostik sind einige Besonderheiten zu berücksichtigen. Ist eine Revaskularisation erforderlich, stehen die perkutane Koronarintervention oder die chirurgische Myokardrevaskularisation zur Verfügung. Die Entscheidung, welches der beiden Verfahren zur Anwendung kommt, sollte unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und der Koronarmorphologie individuell getroffen werden, berichteten Dr. Lucas Lauder, PD Dr. Sebastian Ewen und Prof. Dr. Felix Mahfoud, Homburg/Saar.

Herz und Niere

Zwischen Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen besteht eine enge Interaktion. Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer KHK, andererseits ist eine Niereninsuffizienz eine der häufigsten Komorbiditäten bei KHK [1]. Die Komplikationen der KHK (Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie) stellen häufige Todesursachen von Patienten mit einer CKD dar [1].

Besonderheiten der KHK bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit CKD treten Thoraxschmerzen seltener auf und die Prävalenz von stummer Myokardischämie ist erhöht [2]. Zudem sind die Sensitivität und Spezifität der nicht invasiven und invasiven Ischämiediagnostik reduziert [2]. Es konnte gezeigt werden, dass die Validität von FFR-Messungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance ≤ 45mL/min) eingeschränkt ist [3]. Bei der Wahl der Diagnostik sollte die Nierenfunktion berücksichtigt und die Kontastmittelexposition im Bedarfsfall minimiert werden.

Revaskularisationsstrategie

Patienten mit CKD haben häufiger eine koronare Mehrgefäßerkrankung mit komplexen Koronarläsionen (ausgeprägte Kalzifikationen, kleinere Gefäße und langstreckige Läsionen). Obwohl in einer Vielzahl von Studien die Vorteile einer Koronarrevaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) und operativer Myokardrevaskularisation (CABG) bei Patienten mit CKD dokumentiert wurden, werden Patienten mit CKD seltener einer Revaskularisation zugeführt als nierengesunde Patienten [2].

Im vergangenen Jahr wurden Subgruppenanalysen der prospektiven, randomisierten SYNTAX- [4] und EXCEL-Studien [5] veröffentlicht, im Rahmen derer Patienten mit Mehrgefäß-KHK entweder mittels CABG oder einer PCI mit Drug-eluting Stent (DES) behandelt wurden. Die SYNTAX-Studie zeigte, dass die Koronarrevaskularisation bei Patienten mit CKD (eGFR < 60 mL/min/1,73m²) im Vergleich zu nierengesunden Patienten mit einer deutlich höheren Mortalität nach 5 Jahren assoziiert war (PCI: 26,7 vs. 10,8 %, p < 0,001; CABG: 21,2 vs. 10,6 %, p = 0,005) [4]. Die Rate an schweren kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen (MACCE) war nach PCI, insbesondere aufgrund des erhöhten Risikos für eine erneute Revaskularisation, höher als nach einer Bypassoperation (42,1 vs. 31,5 %, p = 0,019) [4].

Im Gegensatz hierzu zeigte die EXCEL-Studie bei Patienten mit Hauptstammstenose und CKD keinen Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des primären Endpunkts aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall nach 3 Jahren zwischen der PCI- und der CABG-Gruppe[5]. Während in der PCI-Gruppe der kombinierte primäre Endpunkt nach 30 Tagen signifikant seltener, die Krankenhausaufenthaltsdauer kürzer und die Wahrscheinlichkeit eines akuten Nierenversagens geringer war, war die Mortalitätsrate nach 3 Jahren, vor allem bedingt durch den nicht-kardialen Tod, in der PCI-Gruppe höher (5,4 vs. 1,1 %, p = 0,02) [5].

In einer Metaanalyse an 29 246 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und CKD war die DES-PCI im Vergleich zur Bypassoperation mit einem erhöhten Risiko für Langzeitsterblichkeit, Myokardinfarkt, erneuter Revaskularisation und MACCE assoziiert, wohingegen die kurzfristige Sterblichkeit und das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse nach PCI geringer waren [6].

Die Entscheidung für eine PCI oder die CABG-Operation sollte daher unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und der Koronarmorphologie individuell durch das Herz-Team getroffen werden.

Thrombozytenaggregationshemmung nach PCI

Obwohl bei Patienten mit CKD die Koronarläsionen komplexer, die Prognose nach PCI schlechter und thromboembolische Ereignisse häufiger sind als bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion, wird aufgrund eines höheren Blutungsrisikos seltener eine adäquate Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt [7]. Da die Datenlage bei Patienten mit CKD limitiert ist, werden durch die Leitlinien keine gesonderten Therapieempfehlungen ausgesprochen. Wesentliche Besonderheiten zum Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmer bei CKD sind in ▶ **Tab. 1** dargestellt [8].

Dr. med. Lucas Lauder,
PD Dr. med. Sebastian Ewen,
Prof. Dr. med. Felix Mahfoud
Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Literatur

[1] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296–1305

[2] Bangalore S. Diagnostic, Therapeutic, and Clinical Trial Conundrum of Patients With Chronic Kidney Disease. JACC Cardiovasc Interv 2016; 9: 2110–2112

[3] Tebaldi M, Biscaglia S, Fineschi M et al. Fractional Flow Reserve Evaluation and Chronic Kidney Disease: Analysis From a Multicenter Italian Registry (the FREAK Study). Catheter Cardiovasc Interv 2016; 88: 555–562

[4] Milojevic M, Head SJ, Mack MJ et al. The impact of chronic kidney disease on outcomes following percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with complex coronary artery disease: five-year follow-up of the SYNTAX trial. EuroIntervention 2018; 14: 102–111

[5] Giustino G, Mehran R, Serruys PW et al. Left Main Revascularization With PCI or CABG in Patients With Chronic Kidney Disease: EXCEL Trial. J Am Coll Cardiol 2018; 72: 754–765

[6] Wang Y, Zhu S, Gao P et al. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: A meta-analysis. Eur J Intern Med 2017; 43: 28–35

[7] Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S et al. Associations Between Chronic Kidney Disease and Outcomes With Use of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the PROMETHEUS Study. JACC Cardiovasc Interv 2017; 10: 2017–2025

[8] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. EuroIntervention 2019; 14: 1435–1534

▶ **Tab. 1** Wichtige Charakteristika der Thrombozytenaggregationshemmer bei chronischer Niereninsuffizienz (CKD).

	Acetylsalicylsäure (ASS)	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Wirkmechanismus	V. a. COX-1-Inhibition (irreversibel)	P2Y12-ADP-Rezeptor-Antagonist (irreversibel)	P2Y12-ADP-Rezeptor-Antagonist (irreversibel)	P2Y12-ADP-Rezeptor-Antagonist (reversibel)
Prodrug	Nein	Ja	Ja	Nein
Metabolisierung	Hepatisch	Hepatisch (CYP-abhängig)	Hepatisch (CYP-abhängig)	Hepatisch (CYP-abhängig)
Elimination	Renal (80–100 %)	Renal (50 %), fäkal (50 %)	Renal (68 %), fäkal (27 %)	Renal (< 1 %), fäkal
Einfluss auf Nierenfunktion	Nein	Nein	Nein	Kreatininanstieg möglich
Dosisreduktion bei CKD nötig?	Nein	Nein	Nein	Nein

FREITAG, 26.04.2019

Interaktion Herz und Niere

11:30–13:00 Uhr, Saal 8

12:10–12:25 Uhr: KHK und Niereninsuffizienz – Welche Revaskularissationstrategie, welche Plättchenhemmertherapie?

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien

Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie

J-H. van den Bruck

D. Steven

J. Lüker

Die kardiale Resynchronisationstherapie führt in Abhängigkeit vom biventrikulären Stimulationsanteil zu einer Reduktion der Mortalität bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz. Eine Reduktion des biventrikulären Stimulationsanteils unter anderem durch ventrikuläre Tachykardien und Extrasystolie stellt ein häufiges Problem in der Nachsorge dar. Zur Rolle der Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien bei reduziertem biventrikulären Stimulationsanteil berichtet Jan-Hendrik van den Bruck, Köln.

Kardiale Resychronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist ein etabliertes devicebasiertes Verfahren zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion und breitem QRS-Komplex. Die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers (CRT-P) oder Defibrillators (CRT-D) führt, ein Therapieansprechen vorausgesetzt, nicht nur zu einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit und linkventrikulären Funktion, sondern auch zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität [1, 2]. Die Reduktion der Mortalität ist hierbei abhängig von der Höhe des biventrikulären Stimulationsanteils, wobei die effektivste Mortalitätsreduktion ab einer biventrikulären Stimulation über 98 % erreicht werden kann [3].

Reduzierter biventrikulärer Stimulationsanteil

Eine Reduktion des biventrikulären Stimulationsanteils stellt dabei ein häufiges und komplexes Problem in der Nachsorge von CRT-Devices dar. Die Ursachen hierfür sind heterogen. Neben Vorhofflimmern, supraventrikulären Arrhythmien und suboptimaler Programmierung sind vor allem ventrikuläre Extrasystolie (VES) und ventrikuläre Tachykardien (VT) eine häufige Ursache für eine prognostisch relevante Reduktion des biventrikulären Stimulationsanteils und dem damit einhergehenden Risiko für Therapieversagen (▶ **Abb. 1**) [4].

Medikamentöse Therapie vs. Katheterablation

In Anbetracht der prognostischen Relevanz eines reduzierten biventrikulären Stimulationsanteils ist eine zeitnahe Identifizierung der Ursache und eine effektive Therapie entscheidend. Für Patienten mit arrhythmiebedingter Reduktion der biventrikulären Stimulation stehen grundsätzlich 2 Therapieansätze zur Verfügung:

- Einerseits die intensivierte medikamentöse Therapie oder
- andererseits die interventionelle Therapie mittels Katheterablation (▶ **Abb. 2**).

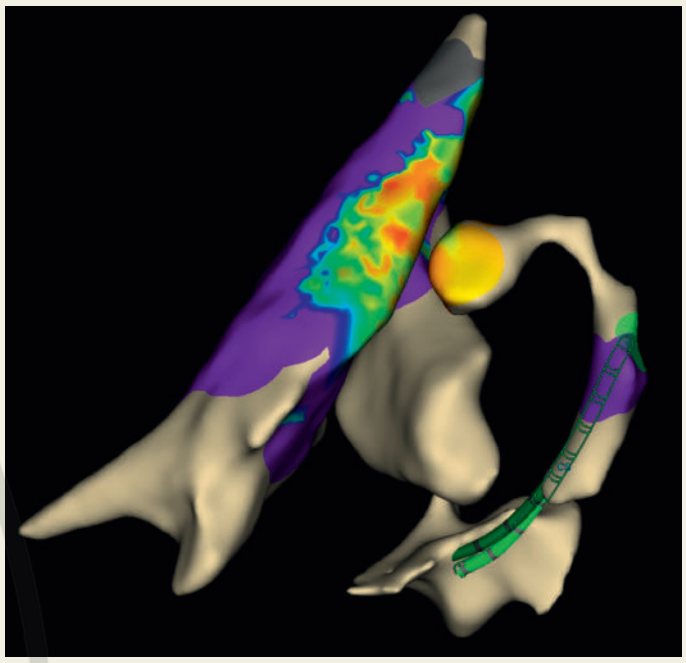
Die medikamentöse Therapie mittels Betablocker, Kalziumantagonisten oder Amiodaron ist, insbesondere beim Vorliegen einer ventrikulären Extrasystolie, die empfohlene Erstlinientherapie. Die Möglichkeiten einer intensivierten medikamentösen Therapie sind jedoch in der klinischen Routine häufig limitiert. Hypotension, Unverträglichkeit oder fehlendes Therapieansprechen stellen die häufigsten Limitationen dar. Der Bedarf an effizienten und sicheren Alternativen ist somit im klinischen Alltag groß.

Die Katheterablation ist, spätestens seit AATAC AF und CASTLE AF, eine wichtige Ergänzung im Armamentarium der Herzinsuffizienztherapie [5, 6]. Sie wurde bisher jedoch vor allem bei Patienten mit Vorhofflimmern in Studien untersucht. Auch im Hinblick auf die Therapie ventrikulärer Arrhythmien ist die Katheterablation mittlerweile ein etabliertes Therapieverfahren, insbesondere im Hinblick auf Mortalitätsreduktion und Reduktion von ICD-Schockentladungen bei ventrikulären Tachykardien [7]. Bei Patienten mit CRT und reduziertem biventrikulären Stimulationsanteil aufgrund von VES und VTs gibt es bisher keine ebenso eindeutigen Studien.

Ausblick

Wissenschaftliche Daten zum Vergleich beider Therapiemöglichkeiten oder eine spezifische Therapieempfehlung zur Wahl eines Verfahrens im Hinblick auf eine Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie liegen bisher nicht vor.

Um die Frage nach der Wahl des optimalen Verfahrens in Zukunft beantworten zu können, analysierten wir die Daten aller CRT-Patienten mit reduziertem biventrikulären Stimulationsanteil < 97 % aufgrund ventrikulärer Arrhythmien. Alle Patienten erhielten entweder eine medikamentöse oder interventionelle Therapie mit dem Ziel der Optimierung der Resynchronisationstherapie. Hierbei zeigte sich eine deutlich effektivere Optimierung der Resynchronisationstherapie durch die Katheterablation, bei niedriger Komplikationsrate. In der Frage der optimalen Therapie von CRT-Patienten mit einem aufgrund von ventrikulären Arrhythmien reduzierten biventrikulären Stimulationsanteil sollte die Katheterablation früh erwogen werden.



▶ **Abb. 2** Hochauflösendes Frühzeitigsmap (Ensite Precision™ mit Advisor™ HD-Grid) von VES aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt. Bilaterale Ablation von endokardial (LVOT) und epikardial (CS).
Quelle: Elektrophysiologie, Herzzentrum Uniklinik Köln

Jan-Hendrik van den Bruck,
Prof Dr. med. Daniel Steven,
Dr. med. Jakob Lüker
Abteilung für Elektrophysiologie,
Medizinische Klinik III,
Herzzentrum der Universität zu Köln

Literatur

[1] Tang AS, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010; 363: 2385–2395

[2] Zeitler EP, Friedman DJ, Daubert JP et al. Multiple Comorbidities and Response to Cardiac Resynchronization Therapy: MADIT-CRT Long-Term Follow-Up. J Am Coll Cardiol 2017; 69: 2369–2379

[3] Hayes DL, Boehmer JP, Day JD et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. Heart Rhythm 2011; 8: 1469–1475

[4] Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012; 5: 884–888

[5] Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S et al. Response by Di Biase et al to Letter Regarding Article, "Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial". Circulation 2016; 134: e189–e190

[6] Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med 2018; 378: 417–427

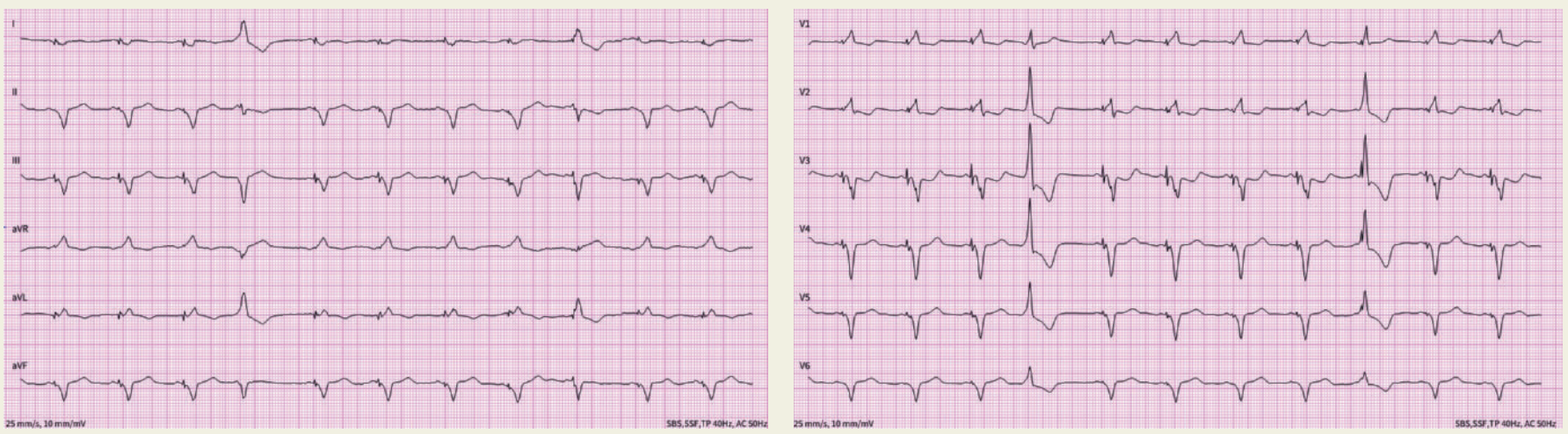
[7] Sapp JL, Wells GA, Parkash R et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. N Engl J Med 2016; 375: 111–121

DONNERSTAG, 25.04.2019

Devicetherapie bei Herzinsuffizienz

11:00–12:30 Uhr, Saal 9

11:30–11:40 Uhr: Impact of catheter ablation of ventricular arrhythmias on suboptimal biventricular pacing in Cardiac Resynchronization Therapy



▶ **Abb. 1** 12-Kanal-EKG eines Patienten mit CRT-D und deutlich reduzierter biventrikulären Stimulation bei hohem Burden ventrikulärer Extrasystolie.
Quelle: Elektrophysiologie, Herzzentrum Uniklinik Köln

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

MRT zur Identifikation eines kardialen Narbensubstrats

Aktuelle Daten weisen auf Zusammenhang zwischen Fibrose und VHF hin

C. Sohns

N. F. Marrouche

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt die kardiale Magnetresonanztomografie (cMRT) ein wichtiges unterstützendes bildgebendes Verfahren bei der Durchführung von komplexen elektrophysiologischen Untersuchungen und Ablationsbehandlungen dar. Durch die Weiterentwicklung der cMRT ist es möglich, den myokardialen Vorschaden im Sinne eines fibrotischen Umbaus zu visualisieren. Aktuelle Daten weisen auf einen starken Zusammenhang zwischen dem individuellen Ausmaß der Fibrose und dem klinischen Verlauf von VHF hin, berichten PD Dr. Christian Sohns, Bad Oeynhausen und Prof. Nassir F. Marrouche, Salt Lake City, USA.

Vorhofflimmern und atriale Fibrose

Bis heute sind die therapeutischen Ansätze für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) durch zum Teil unvollständige Modelle zur Pathogenese und Risikostratifikation sowie durch suboptimale Therapieansätze bei Ablationsbehandlungen eingeschränkt. Das aktuelle Verständnis der zugrunde liegenden Erkrankung beinhaltet neben den vorbeschriebenen Arrhythmietriggern aus dem Bereich der Pulmonalvenen und Pulmonalvenenmündungen zunehmend auch individuelle Arrhythmiesubstrate. Diese Substrate können zum gegenwärtigen Zeitpunkt durch die cMRT als ein wichtiges unterstützendes bildgebendes Verfahren identifiziert werden und somit bei der Durchführung von komplexen elektrophysiologischen Untersuchungen und Ablationsbehandlungen eine relevante Unterstützung darstellen (▶ **Abb. 1**) [1].

Die cMRT wird in der klinischen Routine zur Erstellung von 3-dimensionalen (3D) Rekonstruktionen der kardialen Anatomie genutzt. Durch die Weiterentwicklung der cMRT ist es möglich, den durch VHF verursachten fibrotischen Umbau des Myokards unter Verwendung von sogenannte „Late-Gadolinium Enhancement-Sequenzen“ (LGE-Sequenzen) reproduzierbar zu visualisieren (▶ **Abb. 1**) [1].

Insbesondere die Grenzregionen zwischen gesundem und fibrotischen Myokard spielen vermutlich eine entscheidende Rolle bei der Arrhythmogenese. Aktuelle Daten weisen auf eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der linksatrialen Fibrose und dem Ablationserfolg nach Katheterablation hin und ermöglichen somit potenziell eine individualisierte Behandlung von Patienten mit VHF [1].

In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass die cMRT nichtinvasiv eine hochauflösende und standardisierte Darstellung und Rekonstruktion von vorgeschädigtem beziehungsweise fibrotisch verändertem Myokard ermöglicht und im Gegensatz dazu die derzeit verfügbaren Mappingsysteme den myokardialen Vorschaden primär anhand der bi- und unipolaren Signalamplituden per Katheter invasiv ableiten. Unabhängig von der Akquisition der Mappingpunkte ist die Korrelation zwischen kardialer Fibrose im MRT und „niederamplitudigen“ Arealen aus dem elektroanatomischen Mapping limitiert [2].

Ausbildung einer Ablationsläsion und Sicherheitsaspekte

Zukünftige Entwicklungen versprechen, die Therapie von Patienten mit VHF zu individualisieren, sowie die Ergebnisse nach Vorhofflimmerablation und die Sicherheit bei der Behandlung zu verbessern. Ferner erlaubt die direkte Visualisierung von induzierten Läsionen mithilfe der cMRT nach Ablation, den Erfolg einer Intervention abzuschätzen und mögliche eingetretene Komplikationen frühzeitig zu erkennen [3].

Auch in der Nachbeobachtungsphase nach einer erfolgten Vorhofflimmerablation kann die cMRT einen hohen diagnostischen Stellenwert einnehmen. Mithilfe von T2-gewichteten Sequenzen ist es möglich, die myokardialen Läsionen im Sinne des durch die Ablationsbehandlung induzierten Ödems zu visualisieren [3].

In diesem Zusammenhang konnten mehrere Studien zeigen, dass die Visualisierung von induzierten Läsionen mithilfe der cMRT akut nach der Ablationsbehandlung von VHF dazu verwendet werden kann, permanente Läsionen vorherzusagen und so gegebenenfalls auch den Therapieerfolg frühzeitig abschätzen zu können [3].

Zudem ermöglicht die Durchführung einer cMRT früh nach der Ablationsbehandlung, gefürchtete Komplikationen frühzeitig zu detektieren. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist das Auftreten einer thermischen Verletzung des Ösophagus im Sinne einer atrioösophagealen Fistel. Diese lebensbedrohlichen Komplikationen haben in der Regel einen latenten Verlauf, bevor klinische Symptome auftreten. Auch hinsichtlich einer frühzeitigen Detektion dieser Läsionen zeigen Studien den Nutzen der cMRT im klinischen Alltag [4].

Das primäre Ziel der Ablation von VHF ist die elektrische Isolation der Pulmonalvenen durch induziertes Narbengewebe zirkulär um die Pulmonalvenenostien. Hierzu können unterschiedliche Energiequellen wie Radiofrequenz-, Laser- oder Kälteenergie verwendet werden. Die Darstellung dieser induzierten Läsionen ist mit der bereits beschriebenen Methode unter Verwendung von LGE- Sequenzen möglich und kann ebenso wie die oben genannte atriale Fibrose mithilfe von spezieller Software in einem 3D-Modell visualisiert und quantifiziert werden (▶ **Abb. 1**) [1, 5].

Stellenwert von Fibrose und Narbengewebe

Multiple Studien haben sich in den letzten Jahren kontrovers mit der Visualisierung dieses Narbengewebes unter Verwendung der cMRT auseinandergesetzt. Hierbei konnte reproduzierbar gezeigt werden, dass das individuelle Ausmaß des induzierten Narbengewebes sowie der kontinuierliche zirkuläre Verlauf der Ablationsläsionen um die Pulmonalvenenostien herum mit dem Langzeiterfolg der Ablation von VHF eng verbunden ist [5].

Ferner zeigt sich, dass die Darstellung von induziertem Narbengewebe mittels cMRT dabei hilft, Lücken in den Ablationslinien zu demarkieren und diese Regionen bei einer erneuten Ablationsbehandlung gezielt aufgesucht werden können. Hinsichtlich der Narbenformation nach einer Pulmonalvenenisolation ist es wünschenswert, dass weitere Arbeitsgruppen unseren innovativen Ansatz weiterverfolgen, um das Verständnis des Zusammenhangs von myokardialem Vorschaden und der Ausbildung einer transmuralen Läsion nach der Ablation weiter zu verbessern. Man darf spekulieren, dass dadurch die Erfolgsrate einer Ablationsbehandlung nachhaltig verbessert werden kann.

Die DECAAF II Studie

Viele der hier angesprochenen Methoden haben in den letzten Jahren den Weg in die klinische Routine bei der Behandlung von Patienten mit VHF gefunden. Die cMRT ermöglicht es, eine individualisierte Ablationsbehandlung, im Sinne einer spezifischen Substratmodifikation, additiv zur reinen Pulmonalvenenisolation durchzuführen. Dieses Konzept wird aktuell in einer großen randomisierten Multicenterstudie, der „Efficacy of Delayed Enhancement MRI-Guided Ablation vs Conventional Catheter Ablation of Atrial Fibrillation“ (DECAAF) II Studie, untersucht. Hierbei wird das zu abladierende Substrat per cMRT präprozedural und nichtinvasiv identifiziert. Im Anschluss erfolgt, je nach zufälliger Verteilung, eine reine PVI oder eine Substratmodifikation zusätzlich zur PVI.

PD Dr. med. Christian Sohns, MD, FEHRA[1],
Prof. Nassir F. Marrouche, MD, FHRS[2]

1 Klink für Elektrophysiologie/ Rhythmologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen
2 Comprehensive Arrhythmia and Research Management (CARMA) Center, University of Utah, School of Medicine, Salt Lake City, Utah, United States

Literatur

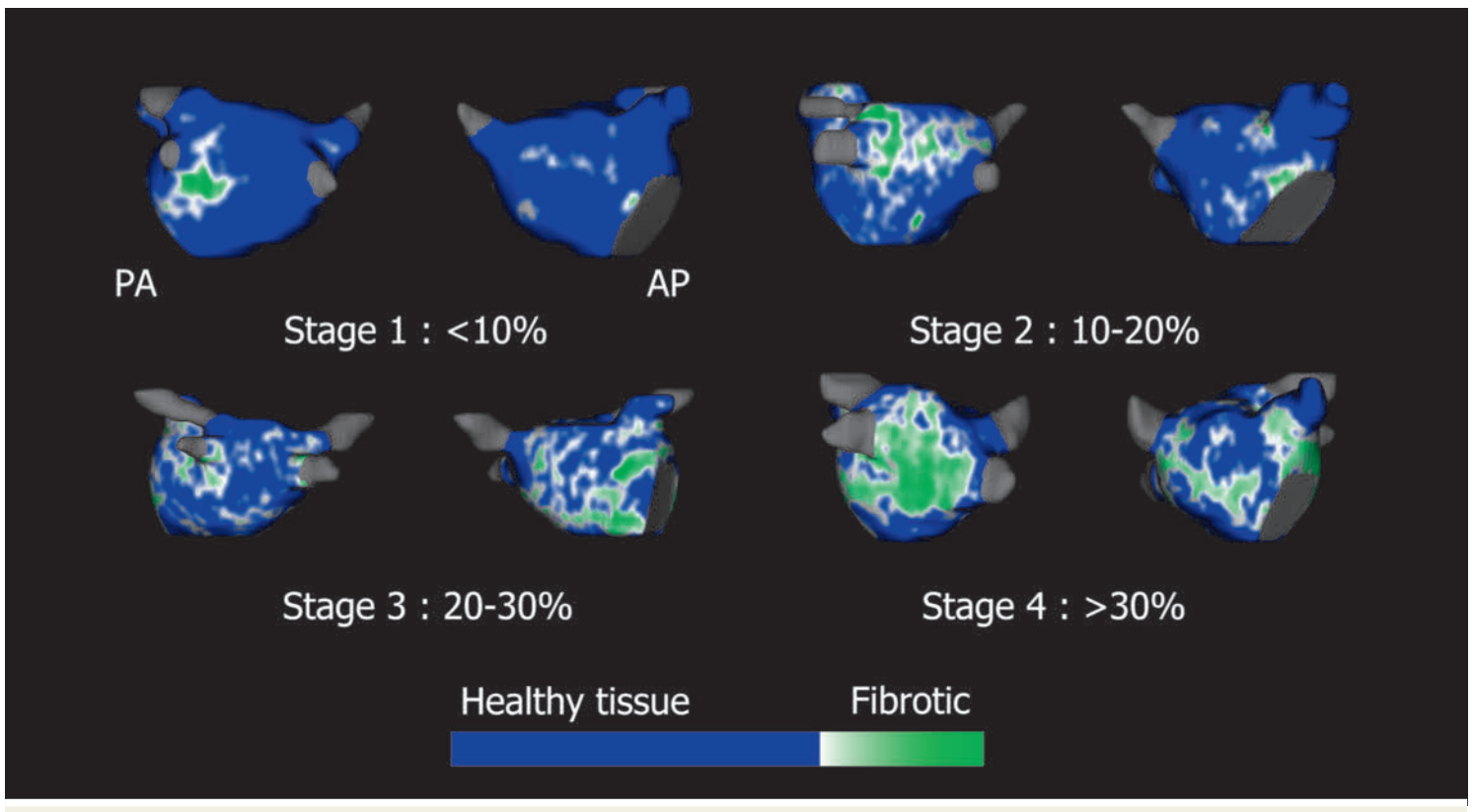
[1] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. JAMA 2014; 311: 498–506

[2] Zghaib T, Keramati A, Chrispin J et al. Multimodal Examination of Atrial Fibrillation Substrate: Correlation of Left Atrial Bipolar Voltage Using Multi-Electrode Fast Automated Mapping, Point-by-Point Mapping, and Magnetic Resonance Image Intensity Ratio. JACC Clin Electrophysiol 2018; 4: 59–68

[3] Harrison JL, Jensen HK, Peel SA et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. Eur Heart J 2014; 35: 1486–1495

[4] Chelu MG, Morris AK, Kholmovski EG et al. Durable lesion formation while avoiding esophageal injury during ablation of atrial fibrillation: Lessons learned from late gadolinium MR imaging. J Cardiovasc Electrophysiol 2018; 29: 385–392

[5] Akoum N, Wilber D, Hindricks G et al. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. J Cardiovasc Electrophysiol 2015; 26 : 473–480



▶ **Abb. 1** Die 4 Utah-Stadien. Blau entspricht normalem/ gesundem Myokard; Grün entspricht atrialer Fibrose. PA: Posterior-anteriore Ansicht; AP: Anterior-posteriore Ansicht; Stage: Studium. Quelle: N. F. Marrouche

MITTWOCH, 24.04.2019

Bildgebung in der Elektrophysiologie – Imaging in EP

13:30–15:00 Uhr, Saal 12

14:10–14:25 Uhr: MRT zur Identifikation eines kardialen Narbensubstrats

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Therapieoptionen bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie

Katheterintervention oder Myektomie? Vieles spricht für die TASH, aber prospektive Daten fehlen

T. Lawrenz

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist mit einer Prävalenz von 1 zu 500 eine häufige erbliche Erkrankung. Über 60 % der Patienten mit HCM entwickeln eine Obstruktion, die meistens im Bereich der linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT), seltener auch mitventrikulär oder apikal lokalisiert ist. Hierdurch entsteht ein Gradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens, der die Symptome der Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) (Dyspnoe, Angina pectoris, Synkopen) verursacht. Außerdem ist eine signifikante Ausflussbahnobstruktion mit einer ungünstigen Prognose, dem plötzlichen Herztod, Vorhofflimmern und Schlaganfall assoziiert [1]. Da die Erkrankung auch sehr junge Patienten betrifft, ist die Therapie der HOCM somit nicht nur im Hinblick auf die Behandlung der Symptome von großer Bedeutung, berichtet PD Dr. Thorsten Lawrenz, Bielefeld.

Medikamentöse Therapie

Bislang konnte für kein Medikament ein positiver Effekt auf den Verlauf oder die Prognose der HOCM nachgewiesen werden. Allerdings können Medikamente das Ausmaß der Obstruktion erheblich verändern. Nachlastsenker wie ACE-Hemmer oder Nitrate verschlechtern den LVOT-Gradienten, während durch Betablocker und Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp oft eine Besserung bewirkt werden kann. Daher sind letztere der erste Schritt einer Therapie bei HOCM. Sollte zusätzlich eine myokardiale Dehnbarkeitsstörung bestehen (HFpEF), haben Diuretika den stärksten klinischen Effekt. Neuere Substanzen wie Ranolazin und Valsartan/Sacubitril werden derzeit erst in HFpEF-Studien untersucht, die nur wenige Patienten mit HCM einschließen, sodass noch keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Bei HOCM ist Valsartan/Sacubitril kontraindiziert. Falls Vorhofflimmern auftritt (Prävalenz bei HOCM 30 %), sollte leitliniengerecht eine orale Antikoagulation erfolgen. Da Vorhofflimmern die Symptome der HOCM meist massiv verschlechtert und Klasse-1-Antiarrhythmika kontraindiziert sind, sollte frühzeitig an eine Pulmonalvenenisolation gedacht werden. Vorher sollte in jedem Fall eine effektive Therapie der LVOT-Obstruktion angestrebt werden.

Katheterinterventionelle Therapie und chirurgische Myektomie

Bei trotz medikamentöser Therapie symptomatischen Patienten ist eine katheterinterventionelle oder chirurgische Therapie indiziert. Da die chirurgische Myektomie bereits in den 60er-Jahren entwickelt wurde, galt diese zunächst als Goldstandard. Allerdings konnte gezeigt werden, dass durch das Anfang der 90er Jahre entwickelte katheterinterventionelle TASH-Verfahren (Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie) ähnliche Ergebnisse erzielt werden können [2–6]. Hierbei erfolgt durch die Injektion von 1–2 ml Äthanol in einen geeigneten Septalast eine chemische Ablation des subaortalen Septums, wodurch ein Abfall des LVOT-Gradienten bewirkt wird.

Obwohl es bislang keine randomisierten Studien gibt, die TASH und Myektomie vergleichen, konnte in mehreren Metaanalysen ein vergleichbarer Effekt auf den LVOT-Gradienten und die Klinik der Patienten gezeigt werden [2, 3].

TASH oder Myektomie, was sagen die Guidelines?

Bei der Auswahl der optimalen Therapie empfehlen die europäischen und amerikanischen Leitlinien eine chirurgische Myektomie, wenn jüngere Patienten betroffen sind oder wenn eine erhebliche Myokardhypertrophie (Septum > 30 mm) vorliegt sowie wenn ein zusätzlicher kardiochirurgischer Eingriff erforderlich ist (z. B. AVCB-OP, Klappenvitium). Andernfalls wird die TASH als gleichwertiges Verfahren empfohlen. Diese Leitlinien basieren allerdings nicht auf Studienergebnissen, sondern lediglich auf einem Expertenkonsensus (Evidenzgrad C).

Nach Myektomie deutlich höhere Sterblichkeit als angenommen

Real-World-Daten zum Outcome nach TASH und Myektomie zeigen eine deutlich höhere Mortalität und Morbidität nach Myektomie im Vergleich zu den Veröffentlichungen von spezialisierten chirurgischen Zentren, die auf kleinen Kollektiven basieren. Dies wurde durch eine umfangreiche Analyse von Krankenhausabrechnungsdaten in den USA gezeigt [7], in der retrospektiv Daten von 11 000 chirurgischen Myektomien und 13 000 TASH-Prozeduren erfasst wurden (▶ **Abb. 1**).

Die Krankenhaussterblichkeit nach TASH lag, je nach Erfahrung des Zentrums, zwischen 0,6 und 2,3 % (im Mittel 0,7 %) und nach Myektomie zwischen 3,8 und 15,6 % (im Mittel 5,2 %). Im Durchschnitt war die Sterblichkeit nach Myektomie circa 7-mal höher als nach TASH und selbst in den erfahrensten chirurgischen Zentren in den USA lag die Mortalität noch höher als in den Zentren mit der geringsten TASH-Erfahrung (▶ **Abb. 1**). In Hinblick auf dieses Risiko entscheiden sich daher heute die meisten Patienten zunächst für eine TASH-Behandlung, wenn die medikamentöse Therapie ineffektiv ist.

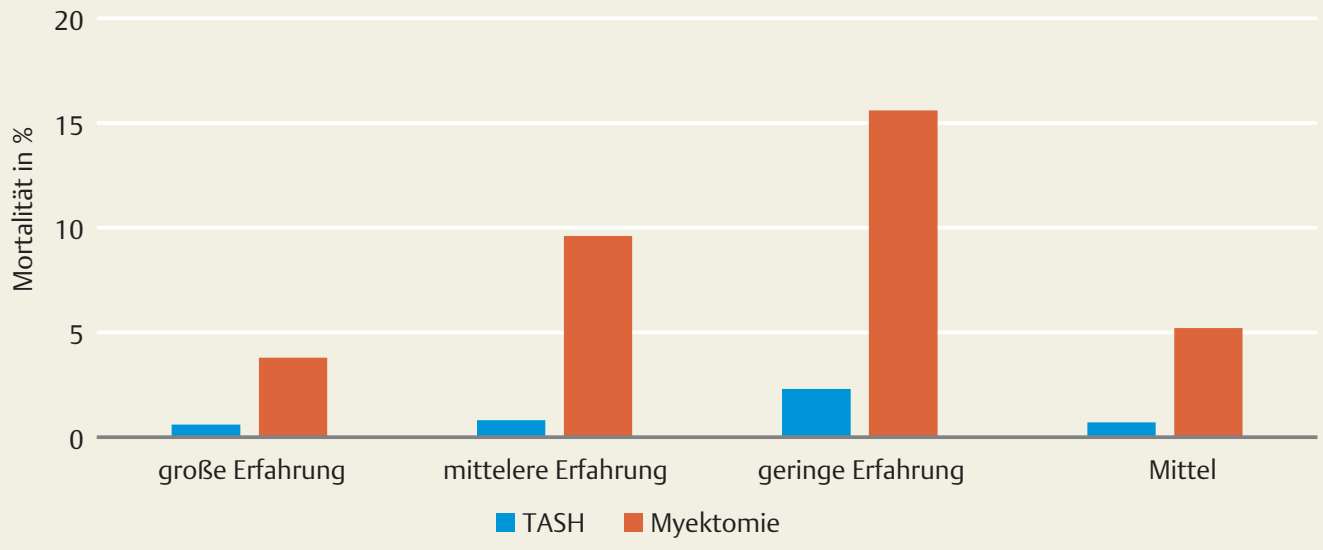
Auch wenn es sich bei der genannten Studie um eine retrospektive Analyse handelt, zeigt sie doch, dass das Outcome sowohl für Myektomie als auch für die TASH stark von der Zentrumserfahrung abhängig ist, wobei dies noch mehr für die Myektomie gilt [6, 7]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da in Europa kaum Zentren mit ausreichender Erfahrung in der Myektomie vorhanden sind [8]. Ein prospektives Register zum Vergleich von TASH und Myektomie wäre daher wünschenswert.

Neuere Behandlungsverfahren

Für Patienten, die aus anatomischen Gründen nicht für eine TASH geeignet sind oder bei denen eine TASH ineffektiv war, sind neuere Therapieverfahren erprobt worden. Diese sollten allerdings nur dann empfohlen werden, wenn eine Myektomie nicht möglich ist oder vom Patienten abgelehnt wird. In diesem Fall kann eine endokardiale Radiofrequenzablation der Septumhypertrophie (ERASH) oder, bei gleichzeitigem Vorliegen einer relevanten Mitralinsuffizienz, die Implantation eines Mitra-Clips zur Therapie der LVOT-Obstruktion durchgeführt werden [9, 10].

Da beide Verfahren bislang erst bei weniger als 100 Patienten weltweit angewendet worden sind, sollten diese allerdings nur im Rahmen von Studien/Registern durchgeführt werden.

PD Dr. med. Thorsten Lawrenz
Abteilung für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin,
Klinikum Bielefeld



▶ **Abb. 1** Krankenhaussterblichkeit nach TASH und Myektomie je nach Erfahrung des Zentrums (eingeteilt nach der Häufigkeit der durchgeführten Prozeduren) [7].

Literatur

[1] Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003; 348: 295–303

[2] Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. Eur Heart J 2009; 30: 1080–1087

[3] Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 823–834

[4] Liebregts M, Vriesendorp PA, Ten Berg JM. Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Word of Endorsement. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 481–488

[5] Veselka J, Faber L, Liebregts M et al. Outcome of Alcohol Septal Ablation in Mildly Symptomatic Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Long-Term Follow-Up Study Based on the Euro-Alcohol Septal Ablation Registry. J Am Heart Assoc 2017; 6. pii: e005735

[6] Veselka J, Faber L, Jensen MK et al. Effect of Institutional Experience on Outcomes of Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Can J Cardiol 2018; 34: 16–22

[7] Kim LK, Swaminathan RV, Looser P et al. Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. JAMA Cardiol 2016; 1: 324–332

[8] Maron BJ, Dearani JA, Maron MS et al. Why we need more septal myectomy surgeons: An emerging recognition. J Thorac Cardiovasc Surg 2017; 154: 1681–1685

[9] Lawrenz T, Kuhn H. Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy. A new catheter-based modality of gradient reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Z Kardiol 2004; 93: 493–499

[10] Schäfer U, Kreidel F, Frerker C. MitraClip implantation as a new treatment strategy against systolic anterior motion-induced outflow tract obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Heart Lung Circ 2014; 23: e131–e135

FREITAG, 26.04.2019

AGIKplenum: H(O)CM
08:30–10:00 Uhr, Saal 22
08:44–08:52 Uhr:
Therapieoptionen

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

OCT-Analyse der koronaren Lithoplastie in stark kalzifizierten Koronarstenosen

Fallserie dokumentiert Anstieg der minimalen Lumenfläche und Abnahme des Plaquevolumens

F. Blachutzik

H. Nef

Die koronare Lithoplastie stellt eine neue Methode für die Behandlung stark kalzifizierter Koronarstenosen dar, berichten Dr. Florian Blachutzik und Prof. Dr. Holger M. Nef, Gießen. Im Rahmen einer Fallserie wurde in 4 Patienten der Effekt einer Lithoplastie auf Gefäß- und Plaquestrukturen mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bereits die alleinige Behandlung mit Lithoplastie zu einem signifikanten Anstieg der minimalen Lumenfläche führte. Zudem wurde eine Abnahme des Plaquevolumens dokumentiert.

Stark kalzifizierte Koronarstenosen stellen für die perkutane Koronarintervention (PCI) nach wie vor eine Herausforderung dar. Vor Stentimplantation ist es zwingend erforderlich, einen ausreichenden Lumengewinn zu erzielen, um einer Unterexpansion des Stents vorzubeugen, die mit einem deutlich verschlechterten klinischen Outcome assoziiert ist [1, 2].

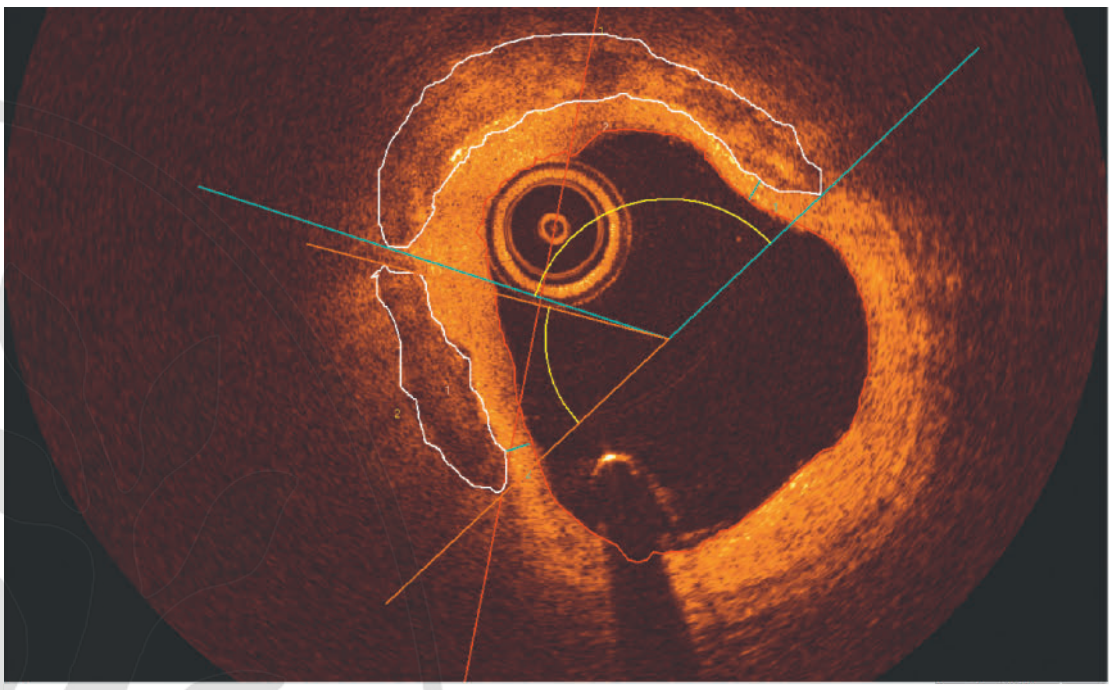
Die Lithoplastie wird für die Zertrümmerung von Gallen-, Harn- und Nierensteinen schon lange erfolgreich angewendet. Die Möglichkeit zur intrakoronaren Anwendung dieser Technologie ist erst seit wenigen Jahren gegeben. Aufgrund dessen liegen bisher nur wenige Daten zur koronaren Lithoplastie für die Behandlung stark kalzifizierter koronarer Stenosen vor.

Im Rahmen dieser Fallserie wurde in 4 Patienten mit stark kalzifizierter Koronarstenose und stabilen pektanginösen Beschwerden eine koronare Lithoplastie (Shockwave C2™, Shockwave Medical, Fremont, CA, USA) durchgeführt. Die Wahl des Ballondiameters erfolgt entsprechend des mittels OCT bestimmten Referenzdiameters. Der Ballon wurde anschließend auf 4 atm inflatiert und der Schockwellengenerator gestartet. Standardmäßig wurden pro behandeltem Gefäßabschnitt 2 Zyklen mit 10 Pulsabgaben appliziert. Vor Beginn der Koronarintervention, nach Lithoplastie und nach Stentimplantation wurde jeweils eine optische Kohärenztomografie (OCT) durchgeführt. Die Analyse der OCT-Bilder erfolgte mittels einer speziellen Software (QIvus® OCT, Medis, Leiden, Niederlande). Hierbei wurden pro OCT-Querschnittsbild standardisierte Gefäß-und Stentparameter ermittelt (▶ **Abb. 1**).

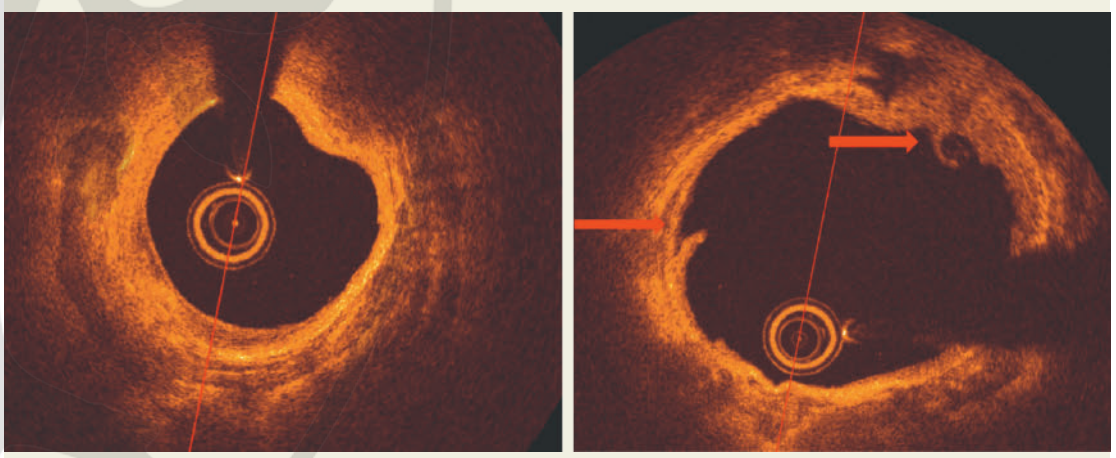
Die Prozedur konnte bei allen Patienten komplikationslos durchgeführt werden. Es traten bis zur Entlassung keine Major Adverse Cardiac Events (MACE) auf. Die Lumenfläche konnte durch Lithoplastie im Mittel um 13 % gesteigert werden (▶ **Tab. 1**), (▶ **Abb. 2, 3**). Das Volumen der kalzifizierten Plaques konnte im Mittel um 34 % reduziert werden. Die Lithoplastie führt zudem durch induzierte Brüche in der Kalkstruktur zu einer deutlichen Modifikation des Plaques. Durch die abgegebenen Stoßwellen, die von Weichgewebe weitergegeben werden und ihre mechanische Energie erst an starren Strukturen, wie kalzifizierten Plaques, abgeben, können auch tieferliegende kalzifizierte Plaques erreicht und aufgebrochen werden.

In ersten Einzelarmstudien wird aktuell die Sicherheit der koronaren Lithoplastie im klinischen Alltag evaluiert [4, 5]. Um den Wert dieser innovativen Methode für die Behandlung stark kalzifizierter Koronarstenosen einschätzen zu können, sind jedoch weitere randomisierte Studien, vor allem im Vergleich zu bereits etablierten Verfahren, wie der Rotablation oder der Anwendung von Cutting- oder Scoring-Ballons notwendig.

Dr. med. Florian Blachutzik,
Prof. Dr. med. Holger Nef
Medizinische Klinik I,
Innere Medizin/Kardiologie,
Universitätsklinikum Gießen



▶ **Abb. 1** Kalzifizierter Plaque zwischen 8 und 14 Uhr; Standardisierte Analyse mittels spezieller OCT-Analysesoftware (QIvus® OCT, Medis, Leiden, Niederlande): Die Lumenfläche ist in rot markiert, die Winkel der beiden kalzifizierten Plaques sind in hellblau und braun markiert, die Plaquefläche ist jeweils in weiß markiert Quelle: Prof. Dr. Holger Nef

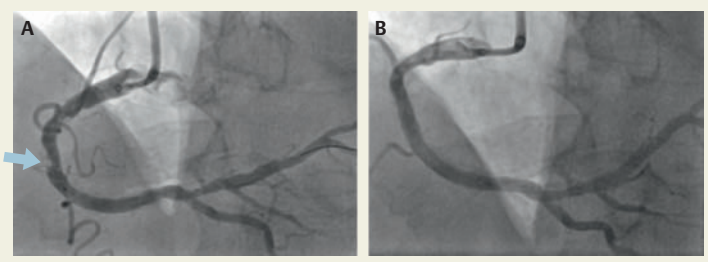


▶ **Abb. 2** OCT-Querschnittsbild vor (links) und nach (rechts) Lithoplastie; Es zeigen sich 2 kleinere Intimadissektionen (rote Pfeile) sowie eine deutliche Reduktion der Fläche des kalzifizierten Plaques. Zudem wurde ein Lumengewinn von circa 20 % erreicht. Quelle: Prof. Dr. Holger Nef

▶ **Tab. 1** OCT-Auswertung vor und nach koronarer Lithoplastie.

	Before Lithoplasty	After Lithoplasty
Maximum lumen area (mm²)	11.79 ± 1.22	12.79 ± 1.34
Maximum lumen diameter (mm)	3.87 ± 0.54	4.02 ± 0.61
Minimum lumen area (mm²)	3.91 ± 0.99	5.96 ± 1.20
Minimum lumen diameter (mm)	2.21 ± 0.33	2.73 ± 0.38
Mean lumen area (mm²)	7.22 ± 0.88	8.14 ± 0.64
Mean lumen diameter (mm)	2.97 ± 0.22	3.18 ± 0.19
Eccentricity index	0.62 ± 0.08	0.59 ± 0.09
Minimum stent area (mm²)		6.09 ± 0.98
Total plaque volume (mm³)	13.66 ± 2.88	9.13 ± 2.43

Values are mean ± standard deviation



▶ **Abb. 3** Stark kalzifierte Stenose der mittleren RCA vor (A) und nach (B) koronarer Lithoplastie. Quelle: Prof. Dr. Holger Nef

Literatur

[1] West NE, Ruygrok PN, Disco CM et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. Circulation 2004; 109: 867–873

[2] Goto K, Zhao Z, Matsumura M et al. Mechanisms and Patterns of Intravascular Ultrasound In-Stent Restenosis Among Bare Metal Stents and First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents. Am J Cardiol 2015; 116: 1351–1357

[3] Serruys PW, Katagiri Y, Onuma Y. Shaking and Breaking Calcified Plaque: Lithoplasty, a Breakthrough in Interventional Armamentarium? JACC Cardiovasc Imaging 2017; 10: 907–911

[4] ClincalTrials.gov. Shockwave Coronary Lithoplast® Study (Disrupt CAD II). Identifier: NCT03328949

DONNERSTAG, 25.04.2019

AGIKscience: OCT – Einblicke in den Plaque

16:00–17:30 Uhr, Saal 16

16:45–16:55 Uhr: OCT-assessment of intracoronary lithotripsy in severely calcified vessels

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

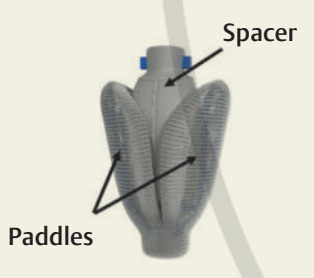
Neues Verfahren bei Mitralklappeninsuffizienz

Kathetergestützte Rekonstruktion der Mitralklappe

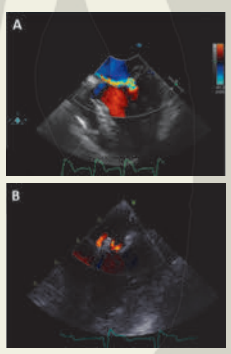
U. Schäfer

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die häufigste Herzklappenerkrankung bei älteren Patienten [1]. Bei Nichtbehandlung geht eine schwere MI mit einer schlechten Prognose einher [2]. Seit einigen Jahren werden kathetergestützte Mitralklappeninterventionen zur Behandlung von Patienten eingesetzt, bei denen eine Operation nicht oder nur mit erhöhtem Operationsrisiko möglich ist [2, 3]. Allgemeingültig wird angenommen, dass eine Rekonstruktion gegenüber einem Klappenersatz zu bevorzugen ist, wenn die Rekonstruktion eine dauerhafte Reparatur ermöglicht. Prof. Dr. Ulrich Schäfer, Hamburg, und Prof. Dr. Ted Feldman, Evanston, USA, berichten über ein neu zugelassenes System zur Behandlung der MI.

Das PASCAL Transkatheter-Herzklappenreparatursystem (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) ist ein seit dem 19.02.2019 CE-zugelassenes und damit neues Therapieverfahren zur Behandlung der MI. Mithilfe von einer Klammer, bestehend aus Paddeln und einem Dacron-ummantelten Spacer aus Nitinol, werden die nativen Segel derart fixiert, dass die für eine MI verantwortliche Koaptationsstörung ausgefüllt wird (▶ **Abb. 1**). Die Kombination eines mittigen Spacers mit 2 komplementären, breiten und konturierten Paddeln wurde entwickelt, um die mechanische Beanspruchung der Klappensegel zu minimieren. Mithilfe der Paddel ist es möglich, die Segel unabhängig voneinander zu greifen und damit den Greifvorgang der Segel präzise zu optimieren. Der Zugang zur Mitralklappe für dieses Verfahren erfolgt transvenös und transseptal. Hierzu wird das System über eine 22-F-Einführschleuse unter Verwendung eines Einführsystems mit voneinander unabhängig beweglichen Koaxialkathetern, die ein Manövrieren in 3 Ebenen erlauben, implantiert.



▶ **Abb. 1** Das PASCAL Transkatheter-Klappenreparatursystem ist eine Therapie zur Rekonstruktion der Klappensegel. Mithilfe von Klammern und Paddeln wird ein aus Nitinol gewebter Spacer zwischen die nativen Klappensegel gesetzt, sodass die ursächliche Koaptationslücke ausgefüllt wird.
Quelle: Edwards Lifesciences



▶ **Abb. 2** Eine vor dem Eingriff durchgeführte TEE zeigt eine mittelschwere bis schwere MI. (B) Die TEE nach Implantation des PASCAL-Systems zeigt eine leichte MI.
Quelle: Edwards Lifesciences

Zulassungsstudie

Die CE-Zulassungsstudie CLASP beurteilte als multizentrische, prospektive, einarmige Studie die Sicherheit und Effektivität des Systems bei Patienten mit schwerer MI. Zweiundsechzig Patienten wurden weltweit in 14 Zentren in diese Studie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen trotz optimaler medikamentöser Therapie eine hochgradige MI auf und wurden von den lokalen Heartteams für eine Transkatheter-Mitralklappenreparatur als geeignet befunden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 76,5 Jahre, 63 % der Patienten waren männlich. Alle Patienten hatten zu Beginn der Behandlung eine MI vom Schweregrad ≥ III°, 55 % wiesen eine funktionelle, 37 % eine degenerative und 8 % eine gemischte Ätiologie auf.

Ergebnisse

Eine erfolgreiche Implantation des Systems gelang bei 95 % der Patienten (Beispielpatient, ▶ **Abb. 2**) und zum Zeitpunkt der Entlassung wiesen 95 % der Patienten eine MI vom Schweregrad ≤ II° beziehungsweise 81 % einen Schweregrad ≤ I° auf ($p < 0{,}01$).

Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (definiert als Kombination aus kardiovaskulär bedingter Mortalität, Schlaganfall, Herzinfarkt, neu erforderlicher Nierenersatztherapie, schweren Blutungen und Reintervention infolge produktbedingter Komplikationen) betrug 6,5 % nach 30 Tagen und beinhaltete einen kardiovaskulärbedingten Todesfall. Hierbei wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von einem unabhängigen Komitee für klinische Ereignisse begutachtet und auch die echokardiografischen Daten wurden von einem unabhängigen Corelab ausgewertet.

Nach 30 Tagen wiesen 98 % der Patienten eine MI vom Schweregrad ≤ II° und 86 % einen Schweregrad ≤ I° auf ($p < 0{,}01$). Ferner befanden sich 85 % der Patienten in den NYHA-Klassen I oder II ($p < 0{,}01$). Auch im 6-Minuten-Gehtest zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke um 36 m ($p < 0{,}01$), begleitet von einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, entsprechend einer Zunahme des KCCQ- und EQ5D-Score um durchschnittlich 17 Punkte ($p < 0{,}01$) beziehungsweise 10 Punkte ($p < 0{,}01$).

Fazit

In dieser ersten, prospektiven Untersuchung zeigte das System eine signifikante Reduktion des Schweregrades der MI, die nur von einer geringen Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen begleitet wurde, einhergehend mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserungen der funktionellen Kapazität bezüglich der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Reduktion der MI nach 30 Tagen bemerkenswert ist: 98 % der Patienten wiesen eine MI vom Schweregrad ≤ II° und 86 % vom Schweregrad ≤ I° auf. Um diese vielversprechenden Ergebnisse hinsichtlich des Langzeitergebnisses zu bestätigen, müssen weitere Nachuntersuchungen erfolgen und sollten zusätzliche Studien mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden.

Prof. Dr. med. Ulrich Schäfer[1],
Prof. Dr. med. Ted Feldman[2]
1 Kath. Marienkrankhaus gGmbH, Klinik für Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, Hamburg
2 Evanston Hospital, Cardiology Division, Evanston, IL, USA

Literatur

[1] Nkomo VT1, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006 Sep 16; 368 (9540): 1005–1011

[2] Praz F, Spargias K, Chrissoheris M. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. Lancet 2017; 390: 773–780

[3] Falk V, Baumgartner H, Bax JJ et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg 2017; 52: 616–664

DONNERSTAG, 25.04.2019

AGIKscience: Neue Devices und Therapieansätze bei Mitralklappeninsuffizienz

16:00–17:30 Uhr, Saal 17

16:15–16:25 Uhr: Early Outcomes from the Multicenter, Prospective Study with the Novel PASCAL Transcatheter Mitral Repair System for Patients with Mitral Regurgitation

Quelle: shutterstock

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Lipidsenkende Therapie

Welche Zielwerte gelten und was muss bei wem erreicht werden?

J. L. Katzmann

U. Laufs

Zielwerte für LDL-Cholesterin (LDL-C) basieren unter anderem auf dem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko und stellen eine wichtige Grundlage für die Patientenkommunikation und Therapieentscheidungen dar, berichten Dr. Julius L. Katzmann und Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig. Unabhängig von konkreten Zielwerten gilt: Je höher das kardiovaskuläre Risiko, desto mehr profitiert ein Patient von der LDL-C-Senkung. Dementsprechend sollte bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko das LDL-C möglichst frühzeitig möglichst stark gesenkt werden.

Patienten mit sehr hohem Risiko	
▪ Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung ▪ Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z. B. Proteinurie) oder 1 prominenter RF ▪ GFR < 30 ml/min/1,73 m² ▪ SCORE-Risiko ≥ 10 %	**LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)** oder **≥ 50 % LDL-C-Senkung** bei Ausgangswert 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl)
Patienten mit hohem Risiko	
▪ 1 prominenter RF (Gesamtcholesterin > 310 mg/dl, FH, RR > 180/110 mmHg) ▪ Diabetes mellitus ohne weitere RF ▪ GFR 30–59 ml/min/1,73 m² ▪ SCORE-Risiko ≥ 5 bis < 10 %	**LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)** oder **≥ 50 % LDL-C-Senkung** bei Ausgangswert 2,6–5,2 mmol/l (100–200 mg/dl)
Patienten mit moderatem Risiko	
▪ SCORE-Risiko ≥ 1 bis < 5 %	**LDL-C < 3 mmol/l (115 mg/dl)**

LDL-C: low-density lipoprotein-Cholesterin; RF: Risikofaktor; GFR: glomeruläre Fitrationsrate; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation (Score zur Ermittlung des 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Mortalität); FH: familiäre Hypercholesterinämie; RR: Blutdruck

▶ **Abb. 1** LDL-C-Zielwerte gemäß der ESC/EAS-Leitlinie aus dem Jahr 2016 [1].

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache für Tod und Behinderung weltweit. LDL-Cholesterin (LDL-C) ist ein etablierter kausaler Risikofaktor für diese Erkrankungen. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des LDL-C das kardiovaskuläre Erkrankungs- und Mortalitätsrisikos reduziert. Das Ausgangsrisiko und die erreichte absolute LDL-C-Senkung bestimmen, wie sehr ein Patient von der LDL-C-Senkung profitiert. Basierend darauf werden in der europäischen ebenso wie in der kürzlich veröffentlichten US-amerikanischen Leitlinie Zielwerte für LDL-C festgelegt (▶ **Abb. 1**) [1, 2].

LDL-C-Zielwerte

Die LDL-C-Zielwerte sind abhängig vom kadiovaskulären Risiko. Gemäß ESC-/EAS-Leitlinie von 2016 werden folgende Risikoklassen unterschieden:

Sehr hohes Risiko

Zu dieser Kategorie zählen Patienten mit bestehender atherosklerotischer Erkrankung (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Diabetes mellitus mit Endorganschaden (z. B. Proteinurie) oder ausgeprägten Risikofaktoren, schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder einem 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Mortalität ≥ 10 %. Bei diesen Patienten sollte ein LDL-C von < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) oder eine Senkung von > 50 % erreicht werden.

Hohes Risiko

Ein hohes Risiko definiert sich über das Vorhandensein ausgeprägter Risikofaktoren (Blutdruck > 180/110 mmHg, hohes Gesamtcholesterin, familiäre Hypercholesterinämie), Diabetes mellitus ohne weitere Risikofaktoren, eine moderate Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) oder ein 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Mortalität von ≥ 5 bis < 10 %. Für diese Patienten gilt als Ziel ein LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) oder eine mindestens 50-prozentige LDL-C-Senkung.

Moderates Risiko

Ein 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Mortalität von ≥ 1 bis < 5 % wird als moderates Risiko eingestuft. Das LDL-C sollte auf < 3,0 mmol/l (115 mg/dl) eingestellt werden.

LDL-C-Senkung und kardiovaskuläres Risiko

LDL-C-Zielwerte sind hilfreich in der Kommunikation mit Patienten und können bei therapeutischen Entscheidungen einbezogen werden. Die Kategorisierung von Patienten anhand ihres 10-Jahres-Risikos darf jedoch nicht als statisch verstanden werden, da dies nicht den Entstehungsprozess atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen reflektiert, im Laufe dessen Patienten die Kategorien von niedrigem bis zu sehr hohem 10-Jahres-Risiko durchlaufen. Besonders bei jungen Patienten mit sehr hohem LDL-C sollte eine LDL-C-Senkung möglichst frühzeitig erfolgen, auch wenn das 10-Jahres-Risiko (noch) niedrig, das Lebenszeitrisiko hingegen hoch ist [3, 4].

Generell gilt, dass eine Senkung des LDL-C um 1 mmol/l (38,67 mg/dl) zu einer circa 22-prozentigen relativen Risikoreduktion führt [5]. Die Risikoreduktion ist auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten zu beobachten: Die aktuellen Studien mit PCSK9-Inhibitoren zeigen, dass es keinen unteren Grenzwert für die Beziehung zwischen LDL-C und kardiovaskulärem Risiko gibt [6, 7]. Da beispielsweise Statine das LDL-C proportional senken (z. B. um 30 %), reduziert dieselbe Medikation bei Patienten mit höherem Ausgangs-LDL-C das relative Risiko stärker, da das LDL-C absolut stärker gesenkt wird. Patienten mit höherem kardiovaskulären Gesamtrisiko profitieren von einer LDL-C-Senkung am meisten: Geht man von einer 20-prozentigen relativen Risikoreduktion für 1 mmol/l LDL-C-Senkung aus, beträgt die absolute Risikoreduktion 0,4 % bei 2 % absolutem Risiko, während sie bei 20 % absolutem Risiko 4 % beträgt. Im ersten Fall müssten 250, im zweiten nur 25 Patienten für ein Jahr behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern.

Neue Studiendaten zu Zielwerten

Eine Reihe von aktuellen Studien, die nach Erscheinen der Leitlinien publiziert wurden, weisen auf 2 wichtige Punkte hin:

- Apolipoprotein B (ApoB) stellt die Grundstruktur der pathogenen Lipoproteine dar. Hierzu zählen neben den LDL-Partikeln insbesondere auch Triglyzeride und Lipoprotein(a). Daher stellt ApoB insbesondere bei Patienten mit Diabetes, Hypertriglyzeridämie, Adipositas oder niedrigem LDL-C ein wichtiges Therapieziel dar.
- Weiterhin zeigen insbesondere die neuen Endpunktstudien mit PCSK9-Hemmern, dass Patienten mit extrem hohem Risiko von einer LDL-C-Senkung auf < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) profitieren. Zu dieser Höchstrisikogruppe zählen zum Beispiel Patienten mit relevanter Progression unter Statintherapie und Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis und > 2 der Hochrisikokriterien.

Dr. med. Julius L. Katzmann,
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs
Klinik und Poliklinik für Kardiologie,
Universitätsklinikum Leipzig

Literatur

[1] Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37: 2999–3058

[2] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018. pii: S0735-1097(18)39033-8

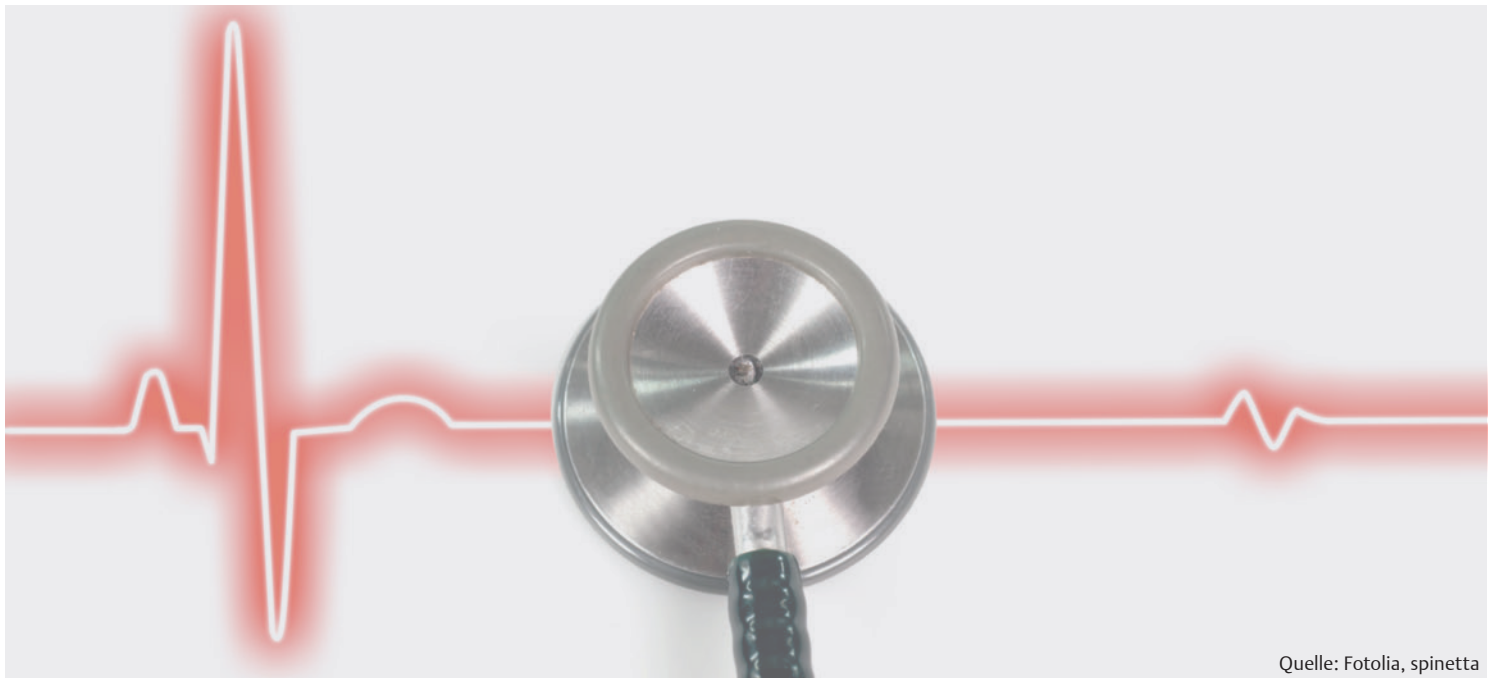
[3] Packard CJ, Weintraub WS, Laufs U. New metrics needed to visualize the long-term impact of early LDL-C lowering on the cardiovascular disease trajectory. Vascul Pharmacol 2015; 71: 37–39

[4] Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2631–2639

[5] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38: 2459–2472

[6] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–2107

[7] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713–1722



Quelle: Fotolia, spinetta

MITTWOCH, 24.04.2019

Kardiovaskuläre Risikoreduktion 2019 – praktische Umsetzung aktueller Studiendaten

13:30–15:00 Uhr, Saal 16

13:35–13:50 Uhr: Lipidsenkende Therapie – Welche Zielwerte gelten und was muss bei wem erreicht werden?

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Ergebnisse aus dem TriValve Register nach einem Jahr

Edge-to-Edge-Klappentherapie bei symptomatischer Trikuspidalklappeninsuffizienz

M. Mehr

Die Trikuspidalklappenintervention mittels Clipimplantation kann eine deutliche und anhaltende Reduktion der Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie der klinischen Symptomatik erreichen. Dies zeigte sich in der Analyse von 249 Patienten aus dem internationalen multizentrischen TriValve Register, berichten Michael Mehr, PD Dr. med. Maurizio Taramasso, Prof. Dr. Jörg Hausleiter und Kollegen. Die hier identifizierten Prädiktoren für Mortalität und prozeduralen Erfolg könnten in Zukunft die Patientenselektion für diesen Eingriff erleichtern.

Der Standard bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer Trikuspidalklappeninsuffizienz ist die chirurgische Klappentherapie. Isolierte chirurgische Maßnahmen an der Trikuspidalklappe werden jedoch insgesamt nur selten durchgeführt, auch weil viele Patienten aufgrund ihrer kardialen Funktion, des Alters und der Komorbiditäten einem erhöhten perioperativen Risiko ausgesetzt wären.

Die interventionelle Edge-to-Edge-Klappentherapie mittels MitraClip® ist eine etablierte Option für Patienten mit hochgradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz. Zunehmend wird das Therapieverfahren im Rahmen eines Off-label-Einsatzes und bei individuellen Heilversuchen jedoch auch bei Patienten mit symptomatischer Trikuspidalklappeninsuffizienz eingesetzt, die ein hohes operatives Risiko haben. Langzeitdaten zum Ergebnis nach Trikuspidalklappen-Clip-Therapie beschränken sich jedoch vorwiegend auf kleinere Fallserien.

Methodik

In die vorliegende Analyse aus dem internationalen, multizentrischen TriValve Register wurden Daten von 249 aus 14 Zentren aus Europa und Nordamerika inkludiert. Alle Patienten hatten eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, waren hochsymptomatisch (96 % NYHA III und IV) und wurden mittels Edge-to-Edge Clip-Therapie im Rahmen eines Off-label-Einsatzes behandelt. Ziel der Studie war die Evaluation von klinischen und echokardiografischen Daten zum Zeitpunkt der Prozedur und nach einem Jahr.

Bei 249 Patienten (Alter 77 ± 9 Jahre, EuroSCORE II: 6,4 % [IQR 3,9–13,9 %]) konnte eine erfolgreiche Reduktion auf TR Grad ≤ 2+ in 77 % erreicht werden. Im Mittel wurden 2 ± 1 Clips in Trikuspidalklappenposition implantiert. Bei 52 % der Patienten wurde gleichzeitig eine hochgradige Insuffizienz der Mitralklappe mittels Edge-to-Edge-Therapie behandelt.

Ergebnisse nach einem Jahr

Nach einem Jahr zeigte sich eine anhaltende Verbesserung der klinischen Symptomatik und der NYHA-Klasse (NYHA ≤ II: 69 % der Patienten nach 1 Jahr). Die Mortalität jeder Ursache betrug 20 %. 35 % der Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz.

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass der prozedurale Erfolg ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität sowie den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz war. Dies bestätigte sich ebenfalls in der multivariaten Analyse, hier imponierten der prozedurale Misserfolg, eine verschlechterte Nierenfunktion und das Fehlen von Sinus Rhythmus als unabhängige Prädiktoren für Mortalität.

Patientenselektion

Wir führten eine zweite multivariate Analyse zur Identifikation von Prädiktoren für prozeduralen Misserfolg durch: Hier zeigten sich eine große EROA, eine große trikuspidale Koaptationslücke, eine große Tenting Area und eine nicht zentrale/nicht anteroseptale Jet-Lage als negative Prädiktoren.

Michael Mehr[1],
PD Dr. med. Maurizio Taramasso, Ph. D.[2],
Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter[1]
1 Medizinische Klinik I,
Klinikum der Universität München
2 Herzzentrum, Universitätsspital Zürich

FREITAG, 26.04.2019

Strukturelle Herzerkrankungen

14:30–16:00 Uhr,
Clinical Science Box

14:30–14:45 Uhr: One-Year Outcomes After Edge-to-Edge Valve Repair for Symptomatic Tricuspid Regurgitation: Results from the TriValve Registry

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung