

universum InnereMedizin

SONDERBEILAGE

08 | 08

HERZINSUFFIZIENZ:
Was ist gesichert,
was wurde gelernt?

PHARMAKA-INVENTUR:
Statine, ACE-Hemmer,
ARBs, Antithrombotika

KARDIALE SIDE-EFFECTS
onkologischer und
antidiabetischer
Therapien

**Neue Trends
in der Kardiologie**

cobas[®]

Life needs answers



Was ist der nächste Schritt?

Gezielte und schnelle Herz-Kreislauf-Diagnostik mit **cobas h 232**

Die richtige Entscheidung für einen sicheren Weg:

Bei Verdacht auf Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie zählt die richtige Entscheidung von Anfang an! Mit cobas h 232 steht Ihnen ein Analysensystem zur Verfügung, mit dem Sie NT-proBNP, Troponin T, Myoglobin, CK-MB und D-Dimer direkt nach Blutentnahme am Point-of-Care individuell bestimmen können. Das quantitative Ergebnis liegt innerhalb weniger Minuten vor. So wird die schnelle und adäquate Weiterversorgung Ihrer Patienten möglich.

COBAS, COBAS H, ROCHE CARDIAC und LIFE NEEDS ANSWERS sind Marken von Roche. ©2008 Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH · Engelhorngasse 3, 1211 Wien
www.roche.at



cobas cardio



Erfolge kosten

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich möchte Ihnen diesmal ausnahmslos alle Artikel der Kardiologie-Beilage heiß ans Herz drücken. Sie finden so gut wie alles, was die Kardiologie im abgelaufenen Jahr bewegt hat. Allen Autorinnen und Autoren möchte ich meinen Dank für ihre Mühen aussprechen. Das Spektrum der Beiträge spannt sich von Updates zur antithrombotischen Behandlung akuter Koronarsyndrome, der Verhinderung von Stentthrombosen, den aktuellen Definitionen des Herzinfarktes, der Bedeutung des EKGs (ja, das gibt es auch noch!) und neuer bildgebender Verfahren zur Infarkt Diagnostik, den Besonderheiten der KHK und neuen Risikofaktoren beim Diabetiker, weiter über medikamentöse und apparative Therapien der Herzinsuffizienz, Indikationen zu ICDs, hin zu aktuellen Fragen der Diagnose und Therapie der Hypertonie, dem Stellenwert der Statine bei Hochdruckpatienten sowie den der ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorblocker und weiteren Themen wie Interaktionen von Herz und Niere oder kardiale Nebenwirkungen ausgewählter Krebsmittel. Ich hoffe, dass Sie Zeit und Muse für die Lektüre und geistige Einverleibung aller Artikel finden. Sehr bemerkens- und beherzigenswert finde ich die Aussage von Kronik, auch der Hausverstand sei gefragt – dort wo Evidenz fehlt. Und sie fehlt häufiger, als wir es uns wünschen, bedenkt man nur, wie hochselektioniert Studienpatienten in der Regel sind. So bleibt immer noch genügend Platz für die ärztliche Kunst.

Wir haben in den letzten Jahren allzu viel von Teuerungen und notwendigen Sparmaßnahmen auf dem Gesundheitssektor gehört und allzu wenig über die Erfolge der Medizin. Ein

Blick in die Statistik Österreich beweist es. Seit den 80er Jahren haben sich die Todesfälle an Herz-Kreislauf-Erkrankungen von etwa 50.000 auf rund 32.000 im Jahr 2007, somit um etwa ein Drittel verringert. 2007 machten Todesfälle an Herz-Kreislauf-Erkrankungen nur noch 44 % aller Todesfälle aus. Der besonders nach 1995 einsetzende deutliche Abwärtstrend könnte u. a. mit der vermehrten Verwendung der ACE-Hemmer, Statine, Betablocker und der Verbreitung der Reperfusionstherapie des Herzinfarktes zusammenhängen. Ganz analoge Beobachtungen wurden in den USA gemacht. Ein rezenter AHA Report in „Circulation“ beschreibt eine 30%ige Reduktion von Herz-Kreislauf-Todesfällen in den letzten 10 Jahren. Bedenklich stimmt die geringe Bereitschaft der Bevölkerung, vernünftiges Essen zu konsumieren und regelmäßig andere als die Kaumuskeln zu betätigen. Auch dort kämpft man mit ständig steigenden und kaum mehr aufbringbaren Kosten für die Gesundheit. Viele teure Untersuchungen und Behandlungen betreffen Patienten, die sie nicht brauchen, während sie anderen, die sie wirklich bräuchten, nicht zugute kommen. Ob das bei uns wohl besser ist?

Was die Statistiken weder in den USA noch in Österreich ausweisen, sind die Zahlen der an den chronischen Folgen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Niereninsuffizienz etc. leidenden Menschen. Jedenfalls besteht kein Grund zu satter Zufriedenheit. Die Möglichkeiten sind keineswegs ausgeschöpft, wie man aus Framingham-Langzeitstudien erkennen kann. Diese zeigen, dass das lebenslange Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen von Personen,

deren Risikofaktoren im Idealbereich liegen, nur wenige Prozent beträgt.

Ein praktikabler Weg, mehr Kreislauf-Erkrankungen zu verhindern, führt über die Aufspürung subklinischer Atherosklerosemanifestationen. Dazu eignen sich u. a. die Ultraschalluntersuchung der arteriellen Halsgefäße, die Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit oder der einfache Nachweis eines leicht reduzierten Dopplerindex zwischen oberer und unterer Extremität. Die beste Diagnostik nützt jedoch nichts, wenn ihr keine konsequenten Therapiemaßnahmen folgen. Im Klartext heißt das, Zielwerte für Blutdruck und LDL-Cholesterin erreichen – und zwar auf Dauer – und Umsetzung all jener etablierten Lebensstilmaßnahmen, von denen jedermann/jedefrau gehört, die man/frau aber nicht beherzigt hat. Den Patienten, die bereits an den Folgen der Atherosklerose laborieren, kann vielfach mit den in den Artikeln dieses Heftes skizzierten Diagnose- und Therapieverfahren geholfen werden. Es muss uns aber klar sein, dass diese im Großen und Ganzen den Hebel an der falschen Seite des Problems ansetzen.

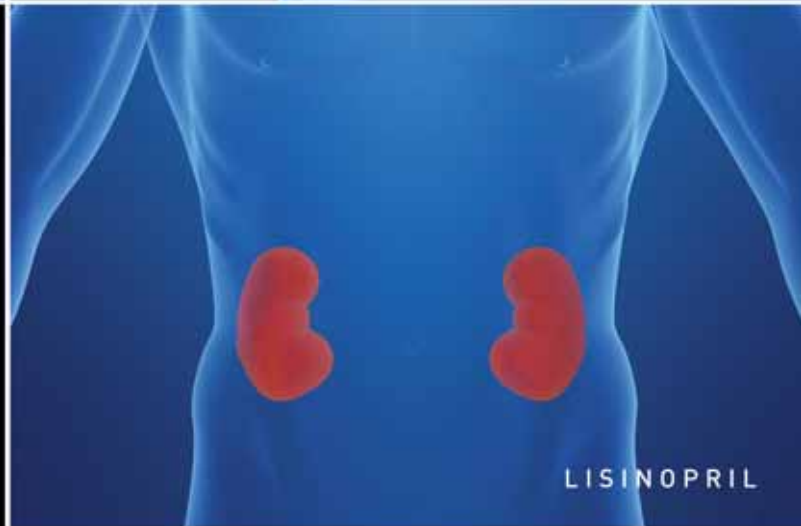
Zuletzt möchte ich Ihnen, verehrte Kolleginnen und Kollegen, und Ihren Angehörigen für 2009 viel Erfolg, nicht zuletzt in der Umsetzung Ihrer guten Vorsätze, anhaltende Gesundheit und berufliche Befriedigung wünschen.

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany

IMPRESSUM

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin, Univ.-Prof. Dr. Günter J. Krejs, c/o Medizinische Universitätsklinik, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz. **Chefredakteur dieser Ausgabe:** Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany, Marianngasse 21, A-1090 Wien. **Verlag:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Elisabeth Hönigschnabel. **Produktion:** Mag. (FH) Michaela Haider. **Redaktion:** Dr. Myriam Hanna-Klinger, Peter Lex, Maria Uhl. **Lektorat:** Peter Lex. **Coverfoto:** cornelius - Fotolia.com. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Print:** Bauer Druck. **Druckauflage:** 10.260 im 1. Halbjahr 2008, geprüft von der Österreichischen Auflagenkontrolle. **Grundsätze und Ziele von UNIVERSUM SCHMERZ:** Interdisziplinäre Darstellung der Fachgebiete Schmerz und Innere Medizin. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter www.medmedia.at zum Download.





LISINOPRIL



WIRKT GEGEN HOCHDRUCK UND SCHÜTZT

DIE ORGANE | HERZ | HIRN | AUGEN | NIERE

 IHR ÖSTERREICHISCHER PARTNER
IM BLUTDRUCKMANAGEMENT

Kwizda

Pharma

6 Akutes Koronarsyndrom – Aktuelle globale Definition des Myokardinfarkts: was ist neu?

G. Christ

10 Antithrombotische Therapie beim akuten Koronarsyndrom – Ringen um das optimale Nutzen-Risiko-Verhältnis

S. Eichinger

12 Stent-Thrombosen: Prädiktoren, Therapie und Prävention

H.-D. Glogar, S. Winkler

16 Perkutane koronare Intervention oder Bypass-Operation?

T. Neunteufl

18 Ambulantes Blutdruckmonitoring – 24-Stunden-Blutdruckmessung

R. Zweiker

21 Kardiovaskuläres Risiko durch antidiabetische Therapien?

P. Fasching

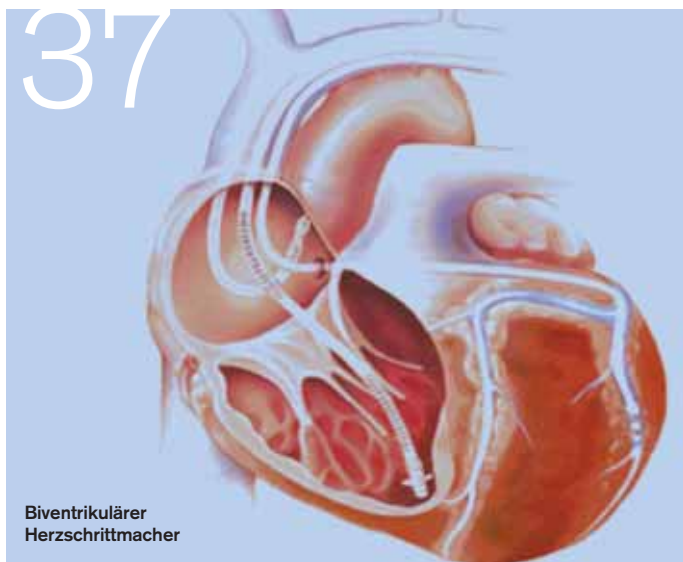
23 Brauchen alle Hypertoniker ein Statin?

H. C. Drexel, Ch. H. Saely

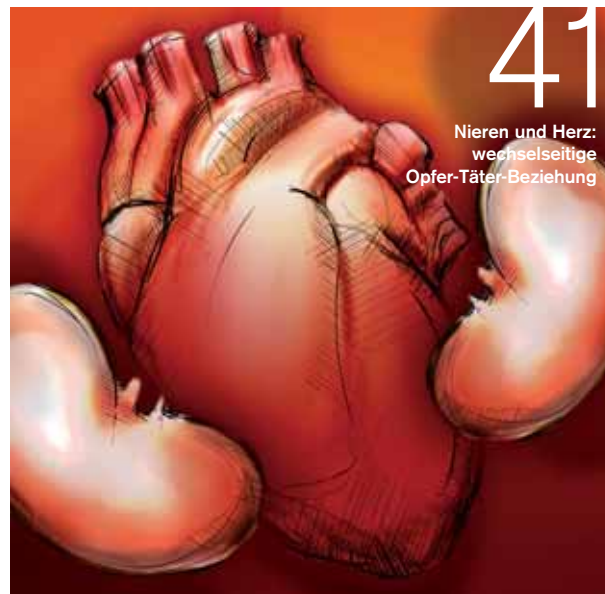
26 Sind alle ARBs gleich gut wie ACE-Hemmer oder besser?

Th. Unger

Kommentare: G. Mayer, R. R. Wenzel, M. Pichler



Biventrikulärer
Herzschrittmacher



41

Nieren und Herz:
wechselseitige
Opfer-Täter-Beziehung

30 Herzinsuffizienz: Was ist gesichert, was wurde gelernt? – Pharmakologische Therapie, Gerätetherapie, aktuelle Studienergebnisse

J. Auer

35 Kardiales Remodeling bei Herzinsuffizienz: wie verhindern?

A. Schmidt, B. Pieske

37 Kardiale Resynchronisationstherapie – Praxis in Österreich und Neuigkeiten

W.-B. Winkler

39 Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Herzinsuffizienz mit schlechter Ventrikelfunktion

G. Kronik

41 Niereninsuffizienz bei Herzinsuffizienz – Enge Wechselwirkungen zwischen kardiovaskulärem und renalem System

W. H. Hörl

44 NT-proBNP in der niedergelassenen Praxis – Risikopatienten identifizieren, Ereignisraten reduzieren

C. Uhler

46 LDL-Senkung im Vordergrund – SEAS-Studie

G. Maischberger

48 Kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil ausgewählter Substanzen in der Onkologie

E. M. Autzinger

Infarkt-diagnostik

Aktuelle globale Definition des Myokardinfarkts: was ist neu?

Im Update 2007 einer universellen Infarktdefinition¹ stellt die Bestimmung kardialer Biomarker weiterhin den Eckpfeiler in der klinischen Infarkt-diagnostik dar. Neben etwas geänderten geschlechtsspezifischen ST-Hebungs-EKG-Kriterien wurde vor allem eine neue systematische klinische Infarkteinteilung präsentiert. Weiters wird auf die Bedeutung bildgebender Verfahren zur Untermauerung der Diagnose hingewiesen.

Da einerseits eine myokardiale Nekrose zunehmend präziser – durch sehr sensitive und spezifische serologischer Biomarker sowie Weiterentwicklungen in der bildgebenden Diagnostik – detektiert werden kann und andererseits eine exaktere Infarkt-

definition für klinische und epidemiologische Studien notwendig wurde, setzten die European Society of Cardiology (ESC), das American College of Cardiology (ACC), die American Heart Association (AHA) und die World Heart Federation (WHF) eine Task Force zum Update des im Jahr 2000 publizierten Infarkt-Consensus-Dokuments² zusammen. Eine Zusammenfassung der derzeit gültigen Definition des akuten wie auch eines früheren (alten) Infarktes zeigen die > **Tab. 1 und 2**. Die darin enthaltenen Kriterien sowie eine neue klinische Infarkt-klassifikation werden folgend im Detail diskutiert.

Tab. 1: Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt

Der Begriff Myokardinfarkt sollte dann verwendet werden, wenn es Hinweise auf eine **myokardiale Nekrose** bei klinischem Hinweis auf **myokardiale Ischämie** gibt. Jedes der folgenden Kriterien stellt für sich alleine die Diagnose eines Myokardinfarkts:

- **Dynamik serologischer kardialer Biomarker** (vorzugsweise Troponin) mit zumindest einem Wert außerhalb des Referenzbereiches *und* zumindest **einem der folgenden Ischämie** zeichen:
 - klinische Ischämie-Symptome
 - EKG-Veränderungen hinweisend auf eine akute Ischämie (neue ST-T-Veränderungen oder neuer Linksschenkelblock [LSB])
 - Ausbildung pathologischer Q-Zacken im EKG
 - bildgebender Hinweis auf neuen Verlust vitalen Gewebes oder neue regionale Wandbewegungsstörung
- **Plötzlicher, unerwarteter Herztod**, der vor einer serologischen Nachweismöglichkeit kardialer Biomarker oder Durchführung einer Blutabnahme auftritt, verbunden mit Ischämie-Symptomen und mindestens einem der folgenden Befunde:
 - vermutlich neue ST-Hebungen oder neuer LSB
 - Hinweise auf frische Koronarthrombose bei Angiographie und/oder Autopsie
- **Nach perkutaner Koronarintervention (PCI)** ist eine Troponin-Erhöhung beweisend für eine periprozedurale Myokardnekrose. *Per Konvention* spricht man nun ab dem 3-Fachen des oberen Referenzwertes von einem periprozeduralen Myokardinfarkt.
- **Nach aortokoronarer Bypass-Operation (CABG)** ist eine Troponin-Erhöhung beweisend für eine peri-prozedurale Myokardnekrose. Von einem perioperativen Myokardinfarkt spricht man *per Konvention* nun ab dem 5-Fachen des oberen Referenzwertes *und* bei Auftreten eines der folgenden Ischämiezeichen:
 - Ausbildung pathologischer Q-Zacken im EKG
 - neu aufgetretener LSB
 - angiographisch dokumentierter neuer Bypass- oder Nativegefäßverschluss
 - bildgebender Hinweis auf neuen Verlust vitalen Gewebes
- **Pathologische Zeichen** eines akuten Myokardinfarktes bei *Autopsie*

Klinische Klassifikation

Ein neues klinisches Klassifikationsschema (> **Tab. 3**), *basierend auf der Ursache* des Myokardinfarkts, soll eine Erleichterung für klinische Studien und epidemiologische Erhebungen geben. Ein Patient kann dabei mehrere Infarkttypen simultan oder sequenziell erleiden.

Der Terminus Myokardinfarkt ist jedoch *nicht* auf myokardialen Zelluntergang nach Cardioversion, bei Herzinsuffizienz, Sepsis, kardialen Toxinen, Myokarditis, elektrophysiologischer Ablation, infiltrativen Erkrankungen oder mechanischem Trauma bei aortokoronarer Bypass-Operation (Kanülierung etc.) anzuwenden.

Kardiale Biomarker

Die zu bevorzugenden Biomarker für die Evaluierung einer Myokardnekrose sind die *kardialen Troponine* (I oder T), welche eine nahezu absolute myokardiale Gewebespezifität aufweisen. Für die Diagnose eines akuten In-



farktes ist dabei eine serologische Dynamik mit Anstieg und/oder Abfall notwendig, wodurch eine erhöhte Hintergrundaktivität (z. B. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) abgegrenzt werden kann. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Re-Infarkt sollten eine sofortige Troponin-Bestimmung sowie eine weitere nach 3–6 Stunden durchgeführt werden. Ein Reinfarkt liegt bei einem Anstieg $\geq 20\%$ vor. Obwohl jede Troponin-Erhöhung einen myokardialen Zelluntergang widerspiegelt, kann diese nichts über die Ätiologie aussagen. Bei fehlenden klinischen Ischämie-Zeichen kommt eine Reihe von Differenzialdiagnosen in Betracht (> **Tab. 4**). Neben direkt toxischen, traumatischen oder entzündlich-infiltrativen Ursachen ist in den meisten Fällen eine Erhöhung der Wandspannung dafür verantwortlich.

EKG-Definition

Das EKG ist nach wie vor integraler Bestandteil des Diagnoseprozesses bei Verdacht auf Myokardinfarkt. Die Art und das Ausmaß der ST-T-Veränderungen sowie eventuell vorhandener Q-Zacken können für die Bestimmung der zeitlichen Zuordnung des Ereignisses, der infarktbezogenen Koronararterie und auch der Größe des myokardialen Risikogebietes herangezogen werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die individuelle Koronaranatomie und das Ausmaß der Kollateralisierung die EKG-Manifestationen einer Ischämie ganz entscheidend, z. T. auch irreführend, beeinflussen können. Bei einer Reihe von klinischen Zustandsbildern ist das EKG jedoch nicht in der Lage, eine verlässliche Diagnosestellung zu gewähr-

Tab. 2: Kriterien für einen früheren (alten) Myokardinfarkt

Jedes der folgenden Kriterien stellt für sich alleine die Diagnose eines früheren Myokardinfarkts:

- Ausbildung pathologischer **Q-Zacken im EKG** mit oder ohne Symptome
- **bildgebender Hinweis auf Verlust vitalen Myokards**, welches verdünnt ist und nicht kontrahiert, in Abwesenheit einer nicht-ischämischen Genese
- **pathologische Zeichen eines abgeheilten oder in Abheilung befindlichen Myokardinfarktes** bei Autopsie

Tab. 3: Klinische Klassifizierung des Myokardinfarkts

- Typ 1: Spontaner Myokardinfarkt:** Ischämie aufgrund eines primären koronaren Ereignisses wie Plaqueruptur oder Erosion, Fissur oder Dissektion
- Typ 2: Sekundärer Myokardinfarkt:** Ischämie aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch wie z. B. Anämie, Arrhythmien, Hypertonie (Hypotonien), Koronarspasmus und Koronarembolie
- Typ 3: Plötzlicher, unerwarteter Herztod:** Eintritt vor einer serologischen Nachweismöglichkeit kardialer Biomarker oder Durchführung einer Blutabnahme, verbunden mit Ischämie-Symptomen und vermutlich neuen ST-Hebungen oder neuem LSB oder Hinweise auf frische Koronarthrombose bei Angiographie und/oder Autopsie.
- Typ 4a: Myokardinfarkt assoziiert mit PCI**
- Typ 4b: Myokardinfarkt assoziiert mit Stentthrombose**, dokumentiert mittels Angiographie oder Autopsie
- Typ 5: Myokardinfarkt assoziiert mit CABG**

leisten. Eine Liste von **EKG-Abnormalitäten**, die eine myokardiale Ischämie simulieren oder verschleiern können, zeigt > **Tab. 5**.

Die **frühesten EKG-Veränderungen** bei akuter Myokardischämie können typische, der ST-Hebung vorangehende, symmetrisch hohe (hyper-akute, „Erstickungs-“) **T-Wellen** sein. Gelegentlich kann man auch vergrößerte **R-Zacken** („*giant R-waves*“) in den ST-Hebungsableitungen beobachten. Weiters sind gele-

gentlich transiente **Q-Zacken** bei akuter Ischämie oder erfolgreicher Reperfusion beschrieben.

Die **nun gültigen Kriterien für ischämische ST-Veränderungen** sind in > **Tab. 6** angeführt. Besonders hinzuweisen ist hierbei auf den neu erkannten geschlechtsspezifischen Unterschied in der Normalverteilung der J-Punkt-Elevation, der nun in die akute Infarkt-diagnostik einfließen soll. ➔

AKUTES KORONARSYNDROM

Tab. 4: Troponin-Erhöhungen ohne augenscheinliche ischämische Herzerkrankung

- **Pulmonalembolie mit Rechtsherzbelastung, schwere pulmonale Hypertension**
- **Tachyarrhythmien** (Bradyarrhythmien)
- **Niereninsuffizienz**
- **entzündliche Erkrankungen** (Myokarditis, Endo-Myokarditis, Peri-Myokarditis)
- Stress-Kardiomyopathie („apical ballooning“, Tako-Tsubo)
- Herzinsuffizienz (chronisch und akut)
- hypertrophe Kardiomyopathie
- Aortenklappenerkrankungen
- Aortendissektion
- infiltrative Erkrankungen (Amyloidose, Sarkoidose etc.)
- kardiales Trauma (Contusio, Chirurgie, Ablation etc.)
- Rhabdomyolyse mit kardialer Beteiligung
- akute neurologische Erkrankungen (großer Insult, Subarachnoidal-Blutung)
- Toxine
- kritisch kranke Patienten (z. B. Sepsis, Lungenversagen etc.)
- Verbrennungen (v. a. > 30 % der Körperoberfläche)
- extreme Anstrengungen

Tab. 5: Häufige EKG-Fallgruben bei Differenzialdiagnose Myokardinfarkt

- **falsch positiv:**
 - benigne frühe Repolarisation
 - Fehler im Erkennen normaler J-Punkt-Werte
 - Reizleitungsstörungen (LSB, RSB etc.)
 - Links(und Rechts-)-Ventrikelhypertrophie
 - Peri-/Myokarditis
 - Hyperkaliämie
 - Prä-Exzitations-Syndrome
 - Brugada-Syndrom
 - Pulmonalembolie
 - Subarachnoidalblutung
 - Cholezystitis
- **falsch negativ:**
 - alter Myokardinfarkt mit Q-Zacken und persistierender ST-Elevation
 - Schrittmacher-EKG
 - LSB

ST-Senkungen in den Ableitungen V_{1-3} mit terminal positiven T-Wellen können ein ST-Hebungs-Äquivalent für einen „echten“ (früher posterior, jetzt anatomisch richtiger als *inferobasal* bezeichneten) Hinterwandinfarkt

darstellen, der dem Routine-12-Ableitungs-EKG entgehen kann. Durch ST-Hebungen in den Ableitungen V_{7-9} kann dieser bestätigt werden. Beim „klassischen“ Hinterwandinfarkt sollten zusätzlich rechts präkordiale

Ableitungen (V_3R und V_4R) zur Erfassung einer eventuellen Rechtsventrikelpartizipation beschrieben werden.

Zeichen eines früheren (alten) Myokardinfarktes sind in > **Tab. 7** zusammengefasst. Dem Vorhandensein pathologischer Q-Zacken liegt aber nicht immer eine ischämische koronare Herzkrankheit (KHK) zugrunde. Aufgrund myokardialer Fibrose können sich diese z. B. auch bei dilatativer CMP ausbilden. Normal hingegen sind isolierte QS-Komplexe in V_1 und Q-Zacken $< 0,03$ s und $< 1/4$ der R-Amplitude in III (bei Quertyp) sowie, als septale Q-Zacken, in I, aVL, aVF und V_{4-6} . Ein Reinfarkt sollte bei neuerlicher ST-Hebung $\geq 0,01$ mV in zwei benachbarten Ableitungen und entsprechender prolongierter Symptomatik (> 20 Minuten) suspekt werden. Eine Re-Elevation kann aber auch bei Infarkt-Komplikationen (z. B. Myokardruptur) auftreten und sollte bei den weiteren Diagnose- und Therapieschritten bedacht werden. ST-Senkungen oder neuer Linksschenkelblock (LSB) stellen hingegen keine sicheren Re-Infarkt-Zeichen dar.

Bildgebende Diagnostik

Eine nicht invasive Bildgebung kann vor allem anhand der Dokumentation einer regionalen Wandbewegungsstörung, der Messung der myokardialen Wanddicke oder einer Vitalitätsbestimmung zur Infarkt-diagnostik beitragen.

Einsatz in der Akutphase eines Myokardinfarkts: Vor allem bei inkonklusivem EKG kann eine Wandbewegungsstörung in Anwesenheit erhöhter Biomarker die Infarkt-diagnose erhärten. Sollten diese nicht abgenommen worden sein, oder vermutlich bereits wieder normal sein, stellt die Diagnose einer **neu aufgetretenen Wandbewegungsstörung** (falls nicht-ischämische Ursachen ausgeschlossen wurden) die Infarkt-diagnose. Sollten allerdings Biomarker zur fraglichen Zeit normal (gewesen) sein, wird dadurch die Bildgebung hinsichtlich Infarkt-diagnostik „overruled“.

Tab. 6: EKG-Veränderungen bei akutem Myokardinfarkt
(in Abwesenheit von LVH oder LSB):

• **ST-Hebung:**

Neue ST-Hebung am J-Punkt in mindestens zwei benachbarten Ableitungen:

≥ 0,2 mV in V₂-V₃ bei Männern

≥ 0,15 mV in V₂-V₃ bei Frauen

≥ 0,1 mV in anderen Ableitungen

• **ST-Senkung oder T-Wellen-Dynamik:**

Neue horizontale oder deszendierende ST-Senkung ≥ 0,05 mV in mindestens zwei benachbarten Ableitungen.

T-Inversion ≥ 0,1 mV in mindestens zwei benachbarten Ableitungen mit prominenter

R-Zacke oder R/S Ratio > 1

Tab. 7: EKG-Veränderungen bei früherem (alten) Myokardinfarkt

• **Q-Zacken:**

Ableitung V₂-V₃: jede Q-Zacke ≥ 0,02 s Breite oder QS-Komplexe

Ableitung I, II, aVL, aVF, V₄-V₆: Q-Zacken ≥ 0,03 s Breite und ≥ 0,1 mV Tiefe oder QS-Komplex in 2 benachbarten Ableitungen (I, aVL, V₆; V₄-V₆; II, III, aVF)

• **R-Zacken:**

Ableitung V₁-V₂: R-Zacken ≥ 0,04 s und R/S Ratio ≥ 1 mit einer konkordant positiven T-Welle bei Abwesenheit eines Reizleitungsdefektes

Die Echokardiographie ist hierbei sicherlich die Methode der Wahl, da gleichzeitig nicht-ischämische Ursachen eines akuten Thoraxschmerzes (wie Pulmonalembolie, Aortendissektion, Klappenerkrankungen etc.) oder Infarktkomplikationen (wie Myokardruptur, akuter Ventrikelseptumdefekt, akute Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskelproblem etc.) erkannt werden können.

Hinsichtlich der Differenzialdiagnose Ischämie (eventuell myokardiales Stunning) versus Infarkt kann jedoch mittels Echo keine Aussage getroffen werden. Diese Unterscheidungsmöglichkeit ist primär **Nuklearmedizinische Techniken** vorbehalten, die jedoch nicht in allen Zentren verfügbar und während der akuten Phase auch zu aufwändig sind. Sie stellen daher derzeit keine akute Routinediagnostik dar, sondern sind diesbezüglich primär Teil von Studienprotokollen. Die **EKG-getriggerte Myokardszintigraphie** ist jedoch nicht nur eine exzellente Methode zur Bestimmung myokardialer Vitalität, son-

dern auch der myokardialen Perfusion und globalen LV-Funktion.

Ein normales Echo oder Ruhe-Szintigramm schließt mit einem negativ prädiktiven Wert von 95–98 % einen Infarkt aus.

Einsatz in der Heilungsphase oder bei abgeheiltem Infarkt: Hierbei kommt neben der Echokardiographie und Szintigraphie, der **Magnetresonanzt-Untersuchung** (MRI) eine zunehmende Bedeutung zu. Aufgrund der hohen Auflösung des Kontrast-MRI kann damit neben der exzellenten Beurteilung einer regionalen Wandbewegungsstörung die Wanddicke und auch die Vitalität (mit Unterscheidung von eventuellem Stunning/Hibernating zur Infarktnarbe) bestimmt werden.

Zusammenfassung

Die Bestimmung **kardialer Biomarker** bleibt der Eckpfeiler einer Infarktdiagnostik. Verbesserungen der **bildgebenden Verfahren**

(v. a. MRI und Szintigraphie) können nun EKG und Symptome in der Infarktdiagnostik unterstützen und gegebenenfalls auch ablösen. Hinsichtlich der **EKG-Diagnostik** wurden neue **geschlechtsspezifische EKG-Kriterien** für ST-Hebungen wie auch neue **Reinfarkt-Kriterien** definiert. Die alten Termini „transmural“, „subendokardial“, und „Non-Q-Wave“ wurden durch ein neues Klassifikationssystem ersetzt.

Die **Neudefinition des perinterventionellen Infarkts** wird vermutlich zu einer statistischen Zunahme der Komplikationen koronarer Interventionen führen, ist aber für eine Vereinheitlichung klinischer Studienendpunkte unumgänglich. Inwieweit dies auch ökonomische Auswirkungen in gesundheitspolitischen Systemen, aufgrund der exakteren und damit häufigeren Infarktdiagnostik, haben kann, wird die Zukunft zeigen. ■

Referenzen:

¹ Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116:2634-2653

² The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:1502-1513; *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-969

FACT-BOX

Infarktdiagnostik

- kardiale Biomarker (bevorzugt Troponine) weiterhin Eckpfeiler
- neue geschlechtsspezifische ST-Hebungs-EKG-Kriterien
- neue Klassifizierung des Myokardinfarkts mit Definition des Re-Infarkts, des perinterventionellen Infarktes, des plötzlichen Herztodes als Infarktkomplikation
- der nicht-invasiven Bildgebung kommt größere Bedeutung zu

Ringen um das optimale Nutzen-Risiko-Verhältnis

Antithrombotische Therapie beim akuten Koronarsyndrom

Die antithrombotische Therapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) und besteht aus zwei Säulen: der Hemmung der Thrombozytenfunktion und der Antikoagulation zur Hemmung der plasmatischen Gerinnung.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines AKS muss zuerst festgestellt werden, ob sich im EKG Hebungen der ST-Strecke finden und sich die Diagnose eines Myokardinfarkts (MI) mit ST-Strecken-Hebung stellen lässt. Finden sich im EKG keine ST-Strecken-Hebungen, so lässt sich das Krankheitsbild weiter in instabile Angina pectoris (AP) und in MI ohne ST-Strecken-Hebung differenzieren. Im Gegensatz zur instabilen AP findet sich beim MI ohne ST-Strecken-Hebung eine Erhöhung myokardialer Enzyme (Troponin, CK-MB). Alle Patienten mit AKS sollen – sofern keine Kontraindikationen vorliegen – eine Basisbehandlung mit Acetylsalicylsäure erhalten, die im Fall einer perkutanen koronaren Intervention mit Clopidogrel ergänzt wird. Bei Hochrisikopatienten wird die Thrombozytenfunktionshemmende Therapie periinterventionell noch durch die Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten erweitert. Heparine

(unfraktioniert und niedermolekular), Fondaparinux und Bivalirudin komplettieren wahlweise das antithrombotische Armamentarium.

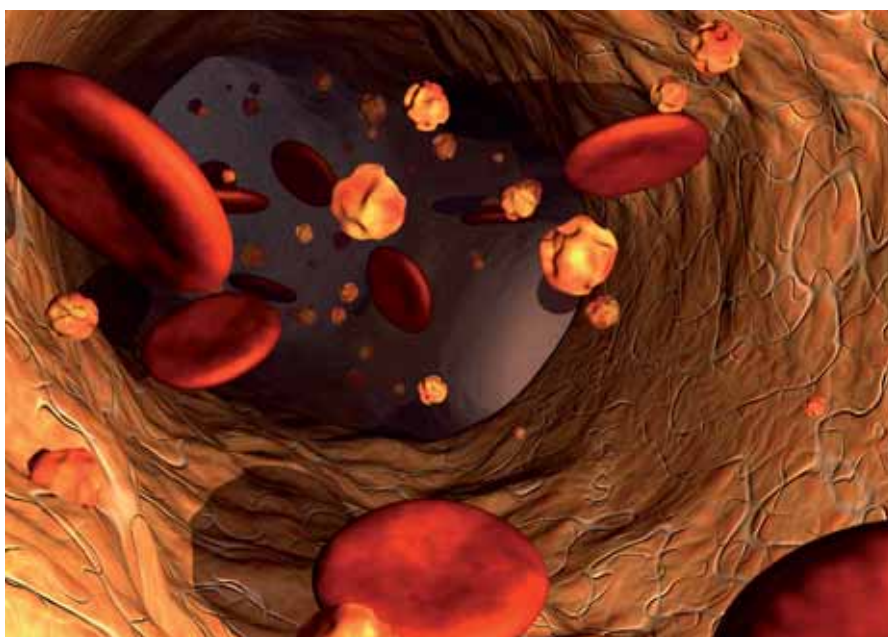
Die Grundlage für die Entscheidung, welches antithrombotische Regime in der jeweiligen Situation gewählt werden soll, ist die Abschätzung des (Re)thromboserisikos durch die Grundkrankheit (im Fall von Patienten mit AKS Ereignisse wie MI, plötzlicher Herztod, Notwendigkeit für eine akute [Re-]Vaskularisation) und des Blutungsrisikos durch die antithrombotische Therapie. Die Entwicklung neuer antithrombotischer Substanzen ist besonders durch die Suche nach Optimierung dieses Nutzen-Risiko-Verhältnisses motiviert. Einige rezente Studien beleuchten dieses Ringen um möglichst hohe Wirksamkeit verbunden mit einem Maximum an Sicherheit auf besonders anschauliche Weise.

Enoxaparin vs. Fondaparinux (OASIS 5)

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie erhielten 20.078 Patienten mit instabiler AP oder MI ohne ST-Strecken-Hebung entweder Fondaparinux (2,5 mg tgl.) oder Enoxaparin (1 mg/kg Körpergewicht tgl.) für im Mittel 6 Tage (Yusuf et al., N Engl J Med 2006). Die Studienendpunkte waren Tod, MI oder refraktäre Ischämie nach 9 Tagen und schwere Blutungen. Die Beobachtungszeit betrug 6 Monate. Bei Patienten, bei denen eine perkutane koronare Intervention durchgeführt wurde, war eine zusätzliche Gabe von unfraktioniertem Heparin in der Enoxaparin-Gruppe und von Fondaparinux in der Fondaparinux-Gruppe bei erhaltener Verblindung protokollgemäß vorgesehen. Die Rate an ischämischen Ereignissen nach 9 Tagen war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Fondaparinux 5,8 % vs. Enoxaparin 5,7 %; Hazard-Ratio für Fondaparinux 1,01; 95%-CI 0,90–1,13). Allerdings waren schwere Blutungen unter Fondaparinux signifikant seltener als unter Enoxaparin (2,2 % vs. 4,1 %; Hazard-Ratio, 0,52; $p < 0,001$).

Heparin vs. Bivalirudin

ACUITY: In einer randomisierten, offenen Studie (ACUITY) wurden bei 13.819 Patienten mit MI ohne ST-Strecken-Hebung, bei denen eine frühe perkutane koronare Intervention geplant war, 3 antithrombotische Strategien im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit miteinander verglichen: unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin (Enoxaparin) plus ein GP-IIb/IIIa-Antagonist, Bivalirudin plus ein GP-IIb/IIIa-Antagonist oder nur Bivalirudin (Stone et al., N Engl J Med 2006). Nach 30 Tagen zeigte sich, dass die Bivalirudin-Monotherapie den jeweiligen Kombinationsthera-





pien mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten im Hinblick auf die Wirksamkeit nicht unterlegen war. In einer weiteren Analyse derselben Patientenpopulation zeigte sich, dass Patienten, die Heparin und einen GP-IIb/IIIa-Antagonisten erhielten, signifikant häufiger schwere Blutungen aufwiesen als diejenigen, die nur mit Bivalirudin behandelt wurden (5,7 % vs. 3,0 %, $p < 0,001$). Die Blutungshäufigkeit zwischen Bivalirudin mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten und Bivalirudin-Monotherapie war ähnlich hoch (5,7 % vs. 5,3 %, $p = 0,4$). Höheres Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Hypertonie, Niereninsuffizienz, Anämie, keine frühere perkutane koronare Intervention, Erhöhung von kardialen Biomarkern, ST-Strecken-Abweichung > 1 mm, Behandlung mit Heparin und einem GP-IIb/IIIa-Antagonisten versus Bivalirudin-Monotherapie waren unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer schweren Blutung. Ein besonders wichtiges Ergebnis der Studie war, dass die Patienten mit schweren Blutungen nach 30 Tagen signifikant höhere Mortalitätsraten (7,3 % vs. 1,2 %, $p < 0,0001$), höhere Raten an ischämischen Ereignissen (23,1 % vs. 6,8 %, $p < 0,0001$) und an Stentthrombosen (3,4 % vs. 0,6 %, $p < 0,0001$) aufwiesen als Patienten ohne schwere Blutung. Eine schwere Blutung war ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach 30 Tagen (OR 7,55, 95%-CI 4,7–12,2, $p < 0,0001$).

ISAR-REACT 3: In einer rezent veröffentlichten Studie (ISAR-REACT 3) wurden 4.570 Patienten mit stabiler oder instabiler AP, bei denen eine perkutane koronare Intervention nach Gabe von 600 mg Clopidogrel vorgesehen war, verblindet randomisiert in eine Gruppe, die unfraktioniertes Heparin erhielt, oder in eine Gruppe, die Bivalirudin erhielt (Kastrati et al., N Engl J Med 2008). Die Rate an Ereignissen, die den primären Endpunkt der Studie (Kombination von Tod, MI, akute Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen oder schwere Blutung) war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings zeigte sich auch hier, dass die Inzidenz an schweren Blutungen in der mit Bivalirudin behandelten Gruppe niedriger als in der Heparin-Gruppe war (3,1 % vs. 4,6 %; relatives Risiko 0,66; 95%-CI, 0,49–0,90; $p = 0,008$).

Prasugrel versus Clopidogrel (TRITON-TIMI-38-Studie)

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie wurde Prasugrel, ein neuer Thrombozytenfunktionshemmer aus der Klasse der Thienopyridine, in einer initialen Dosis von 60 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 10 mg tgl., mit Clopidogrel (initial 300 mg, gefolgt von 75 mg tgl.) bei 13.608 Patienten mit AKS, bei denen eine perkutane koronare Intervention geplant war, verglichen (Wiviott et al., N Engl J Med 2007). 12,1 % der mit Clopidogrel behandelten Patienten hatten ein Ereignis, das als primärer Wirksamkeitsendpunkt (Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher MI oder nicht-tödlicher zerebraler Insult) definiert war, wohingegen ein solches nur bei 9,9 % der mit Prasugrel behandelten Patienten auftrat (Hazard-Ratio Prasugrel vs. Clopidogrel 0,81; 95%-CI 0,7–0,9; $p < 0,001$). Die bessere Wirksamkeit von Prasugrel wurde jedoch mit einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen (2,4 % bei Prasugrel, 1,8 % bei Clopidogrel; Hazard-Ratio 1,32; 95%-CI 1,03–1,7; $p = 0,03$) bezahlt. Subgruppenanalysen haben ergeben, dass die Wirksamkeit von Prasugrel besonders in der Prävention von Stentthrombosen (unabhängig ob es sich um einen Bare-Metal-Stent oder einen „Drug-eluting“ Stent gehandelt hat) hoch war. Allerdings war auch in dieser Analyse eine höhere Rate an Blutungskomplikationen in der Prasugrel-Gruppe zu finden. Weitere Analysen zeigten, dass die Blutungskomplikationen unter Prasugrel vor allem während der Erhaltungsphase aufgetreten sind. Für die Beurteilung, ob nun eine Patientenpopu-

lation besonders von der neuen Substanz profitieren könnte, sind weitere interventionelle Studien notwendig.

Neue Antithrombotika

Derzeit sind einige neue Antithrombotika bereits sehr weit in ihrer klinischen Erprobung fortgeschritten. Rezent wurden zwei dieser neuen Substanzen (Pradaxa®, ein oraler direkter Thrombininhibitor, und Xarelto®, ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor) für die Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei Patienten nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Für beide Substanzen gibt es auch ein großes Studienprogramm bei Patienten mit AKS. Auch andere antithrombotisch wirksame Medikamente, seien es nun Thrombozytenfunktionshemmer oder Antikoagulantien, werden in dieser Indikation geprüft. Die neuen Substanzen werden noch stärker im Hinblick auf ihr Nutzen-Risiko-Profil überprüft werden müssen. Die Schere zwischen antithrombotischer Wirkung und Auftreten von Blutungskomplikationen kann sich sehr schnell öffnen. Auch wenn das Verhüten von (Re-)Thrombosen das prinzipielle Ziel eines Antithrombotikums ist, so haben die jüngsten Studien gezeigt, dass das Auftreten von Blutungen einen Einfluss auf das Ergebnis der Behandlung hat, der weit über die unmittelbare Blutungskomplikationen hinausgeht. Nicht nur das jeweilige Antithrombotikum selbst, sondern auch die Dosis und die Begleitmedikation können entscheidend für den Erfolg oder Misserfolg einer Behandlung sein. ■

FACT-BOX

Antikoagulantien und thrombozytenfunktionshemmende Substanzen sind ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des akuten Koronarsyndroms.
Die Wahl des jeweiligen antithrombotischen Regimes wird wesentlich vom Thromboserisiko und Blutungsrisiko beeinflusst.
Schwere Blutungen erhöhen sowohl die Mortalität als auch die Rate an ischämischen Ereignissen.
Einige neue antithrombotische Substanzen sind bei Patienten mit AKS in klinischer Erprobung. Unterschiede im Blutungsrisiko könnten maßgebend für den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Substanz sein.

Verbesserungen durch neue antithrombotische Medikamente und Weiterentwicklung neuer DES-Generationen

Stent-Thrombosen: Prädiktoren, Therapie und Prävention

Kontext: Durch Reduktion der neointimalen Hyperplasie reduzieren „Drug-eluting Stents“ (DES) im Vergleich mit „Bare Metal Stents“ (BMS) die Restenoserate signifikant. Diese Reduktion führt auch zu einer geringeren Anzahl von notwendigen Re-Interventionen. Trotz dieser klinischen Vorteile wurde in einigen Analysen der Verdacht geäußert, dass DES mit höheren Inzidenzen von späten Stentthrombosen assoziiert sind. Als zugrunde liegende Mechanismen wird einerseits eine verzögerte Re-Endothelialisierung und andererseits eine Hypersensitivität gegen das medikamentenfreisetzende Polymer diskutiert.

Stent-Thrombosen können akut (innerhalb von 24 Stunden), subakut (innerhalb von 30 Tagen), bis zu einem Jahr (spät) oder mehr als ein Jahr (sehr spät) nach Stentimplantation auftreten und sind mit einem häufigen Auftreten von Myokardinfarkten und hoher Mortalität assoziiert.

Nach den ersten Berichten einer gehäuften späten Stentthromboserate bei DES folgte eine Vielzahl von Metaanalysen, darunter 4 Publikationen in den zwei großen Medizinjournalen – „New England Journal of Medicine“ und „Lancet“ 2007 und 2008. Als wichtige Neuerung wurde dabei eine klare allgemein akzeptierte Definition von Stentthrombosen gemäß dem Academic Research Consortium (ARC) verwendet, deren wesentliche Aussagen wie folgt zusammengefasst werden können:

1. Innerhalb des ersten Jahres ist die Inzidenz der Stentthrombosen zwischen DES und BMS vergleichbar.
2. Die sehr späte Stentthrombose ist ein seltenes Event und kommt, wenn man alle Einschlusskriterien nach der ARC-Definition berücksichtigt, bei bis zu 1,5 % der BMS-behandelten Patienten und bei bis zu 2,6 % der DES-behandelten Patienten vor. Wenn man lediglich die nach den ARC-Kriterien definitiven Stentthrombosen betrachtet, so treten diese häufiger bei DES auf. Aufgrund der geringen Inzidenz (0,3–0,7 %) bleibt dieser Unterschied aber in 2 von 3 Studien statistisch nicht signifikant.

3. Das Auftreten einer definitiven Stentthrombose ist ein dramatisches klinisches Event, welches mit einer Mortalität um die 30 % und einer fast 100%igen Myokardinfarktrate assoziiert ist.
4. Es gibt keine Unterschied in der Gesamtsterblichkeit und im Auftreten von Myokardinfarkten zwischen DES- und BMS-behandelten Patienten nach 4 Jahren.
5. Instent-Restenosen sind durch die Verwendung von DES signifikant reduziert.

Stent-Thrombosen bei BMS

BMS-Thrombosen treten häufig in den ersten 24 bis 48 Stunden (akut) aber auch innerhalb des ersten Monats nach Stentimplantation auf. Sehr späte Stent-Thrombosen sind zwar eher ungewöhnlich für BMS, wurden aber in letzter Zeit ebenfalls beobachtet. In einer gepoolten Analyse konnte gezeigt werden, dass sich mehr als 80 Prozent der Stent-Thrombosen in den ersten 2 Tagen nach Stentimplantation ereigneten. Folgende Prädiktoren für eine frühe Stent-Thrombose nach BMS-Implantation konnten identifiziert werden:

1. Akut-Interventionen
2. ein kleiner Gefäßdurchmesser
3. Restthrombus oder Dissektion nach Stent-Implantation
4. Unvollständige Stent-Expansion
5. langes Stent-Segment

6. reduzierte Linksventrikelfunktion
7. Behinderung des Inflow oder Outflow des BMS
8. Kokainabusus

Stent-Thrombosen bei DES

Da DES aufgrund der zytostatischen Wirkung ihrer Beschichtung zu einem späteren Zeitpunkt endothelialisieren als BMS, ist eine längere Behandlung mit Aspirin und Clopidogrel entscheidend.

Mehrere Risikofaktoren für das Auftreten von Stent-Thrombosen konnten identifiziert werden:

1. **Vorzeitiges Absetzen der antithrombotischen Therapie:** Für DES gilt v. a. das Absetzen der antithrombotischen Therapie als wichtigster Risikofaktor. In einer prospektiven Studie mit 2.229 Patienten wurden 29 Stent-Thrombosen (1,3 %) innerhalb von 9 Monaten beobachtet. Dabei entwickelten 5 von den 17 Patienten, welche die antithrombotische Therapie frühzeitig beendeten, eine Stent-Thrombose. Die Ergebnisse wurden auch in einer Studie mit 3.021 Patienten, die nach DES-Implantation für die Dauer von 18 Monaten beobachtet wurden, bestätigt. Das Absetzen der Thienopyridin-Therapie innerhalb der ersten 6 Monate war der wichtigste Prädiktor einer Stent-Thrombose. Über 6 Monate nach Stent-Implantation hinaus war das Absetzen der antithrombotischen Medikation jedoch kein signifikanter Prädiktor mehr. In einer Studie mit 3.137 „akuten“ Patienten kam es zu einem verstärkten Auftreten von unerwünschten kardialen



AO. UNIV.-PROF. DR. HELMUT-DIETMAR GLOGAR,
DR. SUSANNE WINKLER
Klinische Abteilung für Kardiologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Ereignissen innerhalb der ersten 90 Tage nach Beendigung der Clopidogrel-Therapie. Ein möglicher „Rebound Effect“ wurde damit in Verbindung gebracht. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um das vermehrte Auftreten von Ereignissen wie Myokardinfarkt und Tod kurz nach Absetzen von Clopidogrel nachzuweisen.

Jedoch ist das Risiko für eine Stent-Thrombose innerhalb des ersten Jahres sowohl beim BMS als auch beim DES unter laufender Therapie mit Aspirin und Clopidogrel gering.

Eine wahrscheinliche Erklärung für die Entstehung von Stent-Thrombosen nach Absetzen der Therapie bei DES scheint die verzögerte Heilung der Gefäßwand zu sein.

- 2. Off-Label-Use:** DES, die im Sinne eines „Off-Label Use“ (d. h. nicht in Studien geprüfte Anwendungsbereiche wie ostiale, Bifurkations- und Hauptstamm-Läsionen, starke Kalzifizierung, Multivessel-Stenting, schlechte Linksventrikelfunktion, „Chronic Total Occlusion“) implantiert wurden, wurden mit einem höheren Risiko für Stent-Thrombosen in Verbindung gebracht. Resultate aus Studien zeigen eine signifikant höhere Anzahl bei „off label“ implantierten Stents sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr.
- 3. Interventionsbezogene Risikofaktoren:** Zu diesen zählen ein langes Stentsegment, ein postinterventioneller TIMI-Flow < 3, ein nicht vollständig expandierter Stent, In-Stent-Restenose, nicht-überlappende Stentimplantation, vorherige Brachytherapie und eine Linksventrikelfunktion < 30 %.
- 4. Unvollständige Stent-Apposition:** Stent-Malapposition oder unvollständige Apposition ist dadurch gekennzeichnet, dass Stent-Struts keinen Kontakt mit der darunter liegenden Gefäßwand haben. Dieses Phänomen kann sofort nach der Implantation oder aber auch bis zu Jahren später in Erscheinung treten. Grund

dafür dürfte eine Veränderung des Gefäßes im Sinne eines „positiven Remodeling“ (Anpassung des Gefäßdurchmessers) sein, aber auch das langsame Auflösen von unter dem Stent gelegenen Thromben oder Plaques. Daher ist die Stent-Malapposition nicht nur Risikofaktor für die frühe und späte Stent-Thrombose, sondern auch für die sehr späte Stent-Thrombose.

- 5. Weitere Risikofaktoren,** die ebenfalls identifiziert werden konnten, sind: Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, akutes Koronarsyndrom, höheres Alter, Nikotinabusus und Kokainabusus.

Beurteilung von implantierten Stents

Die verzögerte Heilung der Gefäßwand und die unvollständige Endothelialisierung des DES als zwei der wichtigsten Ursachen für die Entstehung der Stent-Thrombose konnten ursprünglich nur in pathologischen Untersuchungen dokumentiert werden.

Hochauflösende Bildgebung: Optical Coherence Tomography (OCT) ermöglicht eine In-vivo-Darstellung der Mikrostruktur des Koronargefäßes. Seine Auflösung ist 10–30-mal höher als die des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) und ermöglicht daher eine genaue Beurteilung der Endothelialisierung des Stents und seiner Apposition. Eine OCT- und IVUS-Untersuchung wurde im Rahmen einer Studie bei 36 Patienten 6 Monate nach der Implantation eines sirolimusbeschichteten Stents (SES) durchgeführt. Ticlopidin wurde bereits 3 Monate nach der Intervention abgesetzt. Die Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse:

1. Die durchschnittliche Endothelialisierung der Stent-Struts eines SES betrug 89 %.
2. 84 % der Stents zeigten eine unvollständige Ausbildung der Neointima.
3. Thrombusformationen konnten in 3 Stents dargestellt werden.

4. Die Prävalenz der Struts, die mit Neointima überwachsen waren und die mittels IVUS nicht auffindbar waren, betrug 64 %.

Therapie der Stent-Thrombose

Therapie der Wahl ist wie beim akuten Myokardinfarkt eine rasche interventionelle Wiedereröffnung des okkludierten Gefäßes. Dies ist in über 90 % der Fälle erfolgreich. Für die übrigen Patienten sollte eine akute Koronarbypass-Operation in Erwägung gezogen werden. Die adjuvante Gabe von GP-IIb/IIIa-Antagonisten verbessert möglicherweise ebenfalls das klinische Outcome, hierzu fehlen jedoch Studiendaten.

Prävention mittels kombinierter antithrombotischer Therapie: Seit den Anfängen der interventionellen Kardiologie hat die antithrombotische Therapie eine besondere Bedeutung in der Behandlung des koronar kranken Patienten. Eine perkutane koronare Intervention (PCI) führt zu einem Trauma des Endothels und den darunterliegenden Schichten der Gefäßwand (vor allem, wenn Stents mit hohem Druck implantiert werden. Infolgedessen und aufgrund der Stent-Oberfläche kommt es zu einer Aktivierung der Thrombozyten.

Folgende Therapieempfehlungen decken sich mit denen der ACC[®]-/AHA[®]-/SCAI[®]-Guidelines 2007 und ESC-Guidelines 2007:

Aspirin: Patienten, die vor der PCI noch kein Aspirin erhalten haben, sollten entweder 500 mg per os mehr als 3 Stunden vor der PCI oder mindestens 300 mg intravenös direkt vor der PCI erhalten. Ausgenommen sind Patienten mit bekannter Aspirin-Unverträglichkeit. Als Dauermedikation sollten 100 mg Aspirin pro Tag verabreicht werden.

Thienopyridine: Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel erzielen ihre antithrombotische ➔

Wirkung, indem sie die Bindung von ADP (Adenosintriphosphat) an den P2Y12-Rezeptor blockieren und somit die Thrombozyten-Aktivierung verhindern.

Um das Risiko einer Stent-Thrombose zu reduzieren, wird Ticlopidin oder Clopidogrel mit Aspirin kombiniert. Die Wirksamkeit dieser Therapie wurde in mehreren Studien veranschaulicht.

Das Outcome nach Stenimplantation ist besser mit Aspirin und Clopidogrel oder Ticlopidin als mit einer Monotherapie mit Aspirin oder mit Aspirin und Warfarin.

Ticlopidin war das erste Thienopyridin, das zur Prävention von Stentthrombosen eingesetzt wurde. Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie) haben seinen Gebrauch jedoch stark limitiert. Die Neutropenie entwickelt sich normalerweise in den ersten 3 Monaten der Behandlung. In einem solchen Fall muss die Therapie mit Ticlopidin sofort abgebrochen werden.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Clopidogrel in seiner Wirksamkeit Ticlopidin ebenbürtig ist. Zusätzlich ist das Vorkommen von Nebenwirkungen geringer und es wird in der Regel von den Patienten besser toleriert. Die Therapie mit Clopidogrel hat im klinischen Alltag jedoch andere Nachteile wie zu Beispiel das verzögerte Einsetzen der Wirkung, seine lange Wirkdauer, die unvollständige Plättchenhemmung und die Variabilität in der Reaktion der Patienten auf das Medikament. Das Ausmaß der Thrombozytenhemmung zeigt enorme Unterschiede zwischen den Patienten. Studien haben ergeben, dass diese Werte von unter 5 % bis zu 90 % reichen.

Der Zeitpunkt des Therapiebeginns hängt von der Indikation ab.

Grundsätzlich gilt, dass jeder Patient, bei dem eine PCI angestrebt wird, mit Clopidogrel vorbehandelt werden sollte, unabhängig davon, ob eine Stenimplantation vorgesehen ist oder nicht.

Um Komplikationen nach der Stenimplantation zu reduzieren, sollte eine Clopidogrel-Loading-Dose von 300 mg mindestens 6 Stunden, idealerweise jedoch 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff verabreicht werden.

Ist dies nicht möglich (z. B. Patienten mit akutem Koronarsyndrom), kann eine Loa-

ding-Dose von 600 mg direkt vor der PCI oder unmittelbar danach gegeben werden.

Kombination von Aspirin und Clopidogrel: Patienten mit stabiler Angina-pectoris-Symptomatik und BMS-Implantation sollten die Kombinationstherapie von Aspirin und Clopidogrel für ein Minimum von 4 Wochen erhalten. Wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko vorhanden ist, wäre eine Therapie von bis zu einem Jahr anzustreben (1A).

Nach Implantation eines DES sollte eine dauerhafte Therapie mit Aspirin und Clopidogrel für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten durchgeführt werden (1C).

Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms hospitalisiert werden, sollten die Kombinationstherapie für 12 Monate erhalten (1B).

Eine Fortsetzung der Aspirin-Therapie soll nach allen Stenimplantationen auf unbestimmte Zeit weitergeführt werden (1A).

Ein neu entwickeltes Thienopyridin ist Prasugrel, welches ebenfalls ein irreversibler Blocker des P2Y12-Rezeptors ist. Es konnte gezeigt werden, dass Prasugrel nach seiner Metabolisierung potenter in seiner Wirksamkeit ist und die P2Y12-Rezeptor-Inhibition rascher erfolgt als bei Clopidogrel.

In der TRITON-TIMI-38-Studie konnte an Patienten mit akutem Koronarsyndrom gezeigt werden, dass Prasugrel zwar die Anzahl an nicht-tödlichen Myokardinfarkten reduziert, jedoch steigt die Zahl der schwerwiegenden Blutungen signifikant an.

Vitamin-K-Antagonisten: Wie schon erwähnt, erzielt man mit Warfarin keinen Vorteil in der Prävention der Stentthrombose. Bei einigen Patienten, die einen Stent erhalten haben, ist jedoch auch die Therapie mit Warfarin notwendig (z. B. Vorhofflimmern oder mechanischer Klappenersatz). Für diese Patienten würde eine *Dreifachkombinationstherapie* (Warfarin, Clopidogrel und Aspirin) in Frage kommen. Die exakte Handhabung dieser Therapie ist noch nicht bekannt. Fest steht jedoch, dass Patienten, die die Dreifachtherapie erhalten, ein höheres Risiko für eine schwerwiegende Blutung haben als Patienten mit der Zweifachkombination.

Das Ziel ist es, eine Balance zwischen Blutungsrisiko und Stentthromboserisiko zu fin-

den. Aufgrund mangelnder Daten ist es hier schwierig, Empfehlungen für eine Therapie zu geben.

Patienten, die Warfarin erhalten, sollten vor der Intervention nochmals auf die Dringlichkeit der Warfarin-Therapie überprüft werden (CHADS2-Score). Engmaschige INR-Kontrollen (International Normalized Ratio) sollten in den ersten 4 Wochen durchgeführt werden, auch sollte die INR so niedrig wie möglich im therapeutischen Bereich eingestellt werden. Zusätzlich sollte man hier dem BMS den Vorzug gegenüber dem DES geben, um die Dauer der Dreifachtherapie so gering wie möglich zu halten.

Clopidogrel-Nonresponder

Ein wesentlicher Prädiktor für das Auftreten einer Stentthrombose dürfte ein Nichtansprechen auf Clopidogrel sein (Clopidogrel-Nonresponder). Kardialer Tod oder Stentthrombose sind nach 6 Monaten 4-mal häufiger bei ASS-/Clopidogrel-Nonrespondern (13,3 vs. 2,6 %; $p < 0,0001$).

Durch eine Adjustierung der Plavix®-Loading-Dose (bis zu 4 x 600 mg) kann die MACE-Rate (Major Adverse Cardiac Event) im ersten Monat jedoch drastisch reduziert werden (10 % vs. 0 %, $p = 0,007$). Diese Daten konnten von derselbe Gruppe an nunmehr > 1.000 Patienten rezent bestätigt werden (Paganelli, AHA-Präsentation 08).

ZUSAMMENFASSUNG: Eine koronare Stentthrombose stellt ein akut lebensbedrohliches klinisches Ereignis dar. Durch gewissenhafte Implantationstechniken (adäquater Implantationsdruck, optimaler In- und Outflow) kann das Auftreten (sub-)akuter Stentthrombosen positiv beeinflusst werden. Zusätzlich ist das Erkennen von ASS-/Clopidogrel-Nonrespondern mit entsprechenden Therapieadaptation vermutlich ebenso von klinischer Bedeutung. Neue antithrombotische Medikamente (z. B. Prasugrel) wie auch neue DES-Generationen mit Weiterentwicklungen im Polymer und in der Medikamentenabgabe könnten hierbei künftig wesentliche Verbesserung bringen. ■

* American College of Cardiology

** American Heart Association

*** Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

Literatur beim Verfasser

Plavix®

Clopidogrel 75mg

Tagtäglich konsequenter Schutz

M

Pre

T day

sanofi aventis



Bristol-Myers Squibb

Bei rezidivierenden atherothrombotischen Ereignissen mehr erreichen!

Plavix® 75 mg-Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Plättchenaggregationshemmer ohne Heparin, ATC-Code: B01AC/04. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Clopidogrelhydrogensulfat 92,875 mg (ent sprechend 75 mg Clopidogrel). **Sonstige Bestandteile:** Kern: Mannitol (E 421), Macrogol 6000, mikrokristalline Cellulose, hydratisiertes Rizinusöl, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Überzug: Hypromellose (E 464), Lactose, Triacetin (E 1518), Titaniumdioxid (E 171), Eisen (III)-oxid (E 172), Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Clopidogrel ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit; Patienten mit akutem Koronarsyndrom, akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS); Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medikationstherapierten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörungen. Akute gastrologische Blutung, wie bei Magen-, Darm-, Geschwüren oder intrakranielle Blutungen. **Sollzeit:** Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht; Rezept- und apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, 174 Avenue de France, F-75013 Paris - Frankreich. **Stand der Information:** 12.06.2007. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie den Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

SYNTAX-Studie – Patienten mit Hauptstammstenose und/oder koronarer 3-Gefäß-Erkrankung

Perkutane koronare Intervention oder Bypass-Operation?

Die SYNTAX-Studie ist die erste große, randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die bei Patienten mit Hauptstammstenose und/oder koronarer 3-Gefäß-Erkrankung die perkutane koronare Intervention (PCI) mittels medikamentenbeschichteten Stents mit der Bypass-Operation verglichen hat. Die Studienteilnehmer repräsentieren eine Patientengruppe mit wesentlich komplexerer Anatomie und höherer Comorbidität verglichen mit jenen, die in den bisher durchgeführten Studien mit medikamentenbeschichteten Stents untersucht wurden. Der Goldstandard zur Behandlung dieser Patienten war bisher die Bypass-Operation.

In der randomisierten, kontrollierten klinischen SYNTAX-Studie (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) wurde an 3.075 Patienten in 85 Zentren in Europa (62) und den USA (23) untersucht, ob bei Patienten mit einer Hauptstammstenose und/oder einer koronaren 3-Gefäß-Erkrankung die perkutane koronare Intervention (PCI) der Bypass-Operation (CABG) im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt (MACCE – Major Adverse Cardiac- and Cerebro-vascular Events) ebenbürtig ist.

Obwohl 3.075 Patienten für die Studie rekrutiert wurden, kamen die PCI und die Bypassoperation nach Meinung eines interdisziplinären Teams von Kardiologen und Herzchirurgen nur für 1.800 Patienten gleichermaßen in Betracht. Diese Patienten wurden in die SYNTAX-Studie aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungen zugeführt. Die verbleibenden 1.275 Patienten, für die eine der beiden Behandlungsstrategien nicht in Frage kam, wurden jeweils in einem Register weiter verfolgt (1.077 CABG-Register und 198 PCI-Register).

Ergebnisse der SYNTAX-Studie

In der randomisierten Studie wurde nach einem Jahr der kombinierte Endpunkt MACCE in der PCI-Gruppe signifikant häufiger beobachtet verglichen mit der Bypass-Gruppe. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich, dass dieser Unterschied auf eine deutlich höhere „Notwendigkeit eines neuerlichen Eingriffs

nach einem Jahr“ bei den PCI-Patienten zurückzuführen war. Bezüglich der Sterblichkeit und der Häufigkeit von Herzinfarkten schnitten die PCI und die Bypass-Gruppe gleich gut ab. Bezüglich der Schlaganfallshäufigkeit zeigte sich sogar ein Vorteil für die PCI-Gruppe. Interessanterweise traten Stentthrombosen und symptomatische Bypass-Verschlüsse gleich häufig auf (> Tab. 1). Die in Folge durchgeführten Subgruppenanalysen bei Patienten mit Hauptstammsteno-

se bzw. Patienten mit koronarer 3-Gefäß-Erkrankung sind als Beobachtungsstudien zur Entwicklung neuer Hypothesen einzustufen.

Subgruppe mit Hauptstamm-Stenose: Bei Patienten mit einer Hauptstammstenose wurde der kombinierte Endpunkt MACCE tendenziell (aber nicht signifikant) häufiger in der PCI-Gruppe erreicht, wobei jedoch 37 % der Patienten zusätzlich eine koronare 3-Gefäß-Erkrankung aufwiesen. Während

Tab. 1: Resultate der SYNTAX-Studie

Endpunkt	CABG (%)	PCI (%)	p
MACCE	12,1	17,8	0,0015
Tod/Schlaganfall/Myokardinfarkt	7,7	7,6	0,98
Revaskularisation	5,9	13,7	< 0,0001
Schlaganfall	2,2	0,6	0,003
Myokardinfarkt	3,2	4,8	0,11
Tod	3,5	4,3	0,37

Tab. 2: Resultate bei Patienten mit Hauptstammstenosen

Endpunkt	CABG (%)	PCI (%)	p
Tod	4,4	4,2	0,88
Schlaganfall	2,7	0,3	0,009
Myokardinfarkt	4,1	4,3	0,97
Revaskularisation	6,7	12,0	0,02
Tod/Schlaganfall/Myokardinfarkt	9,1	7,0	0,29
MACCE	13,6	15,8	0,44



Tab. 3: Resultate bei Patienten mit koronarer 3-Gefäß-Erkrankung

Endpunkt	CABG (%)	PCI (%)	p
Tod	2,9	4,4	0,18
Schlaganfall	1,9	0,8	0,09
Myokardinfarkt	2,6	5,2	0,04
Revaskularisation	5,4	14,7	< 0,001
Tod/Schlaganfall/Myokardinfarkt	6,4	7,9	0,39
MACCE	11,2	19,1	< 0,001

Schlaganfälle häufiger bei den CABG-Patienten beobachtet wurden, ergab sich die Notwendigkeit zur Revaskularisation häufiger bei den PCI-Patienten. Weitere Subgruppenanalysen zeigten, dass die PCI bei Patienten mit isolierter Hauptstammerkrankung bzw. Patienten mit Hauptstammerkrankung und nur einem zusätzlichen erkrankten Gefäß eine sichere und mit der Bypassoperation durchaus vergleichbare Behandlungsalternative darstellt, während bei Patienten mit Hauptstammstenose und koronaren Mehrgefäßerkrankung eher der Bypassoperation der Vorzug zu geben ist (> **Tab. 2**).

Subgruppe mit koronarer 3-Gefäß-Erkrankung: Bei den Patienten mit einer koronaren 3-Gefäß-Erkrankung (549 CABG; 546 PCI) wurden Schlaganfälle nur tendenziell häufiger bei CABG-Patienten beobachtet. Im Unterschied zum SYNTAX-Gesamtkollektiv bzw. der Hauptstammsubgruppe war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Die Myokardinfarktrate und die Revaskularisationsrate lagen hingegen in der PCI-Gruppe signifikant höher (> **Tab. 3**).

Subgruppe mit Diabetes: Diabetiker stellen weiterhin eine Subgruppe dar, die bei Vorliegen einer Hauptstammstenose bzw. einer koronaren 3-Gefäß-Erkrankung von einer Bypass-Operation hinsichtlich des primären Endpunktes MACCE signifikant profitiert

(CABG vs. PCI; 14,2 % vs. 26,0 %; $p = 0,0025$), während dies für die Subgruppe der Nicht-Diabetiker nicht zutrifft (CABG vs. PCI; 11,8 % vs. 15,1 %; $p = 0,08$).

Ergebnisse im CABG-Register

In das CABG-Register wurden primär Patienten mit einer für eine PCI zu komplex erscheinenden Anatomie aufgenommen (70,9 %), die jedoch für die Durchführung einer Bypassoperation nicht zwingend einen Nachteil darstellte. Andere Gründe, die zum Einschluss von Patienten in das CABG-Register führten, waren: interventionell nicht behandelbare chronische Koronarverschlüsse (22,0 %), Kontraindikationen gegen Anti-Thrombozyten-Medikamente (0,9 %), Ablehnung einer PCI (0,5 %), Sonstige (5,7 %). Die Ergebnisse 12 Monate nach Bypassoperation waren bei diesen Patienten ausgezeichnet: Tod (2,5 %), Myokardinfarkt (2,5 %), Revaskularisation (3,0 %) und MACCE (8,8 %).

Ergebnisse im PCI-Register

Im Gegensatz dazu wurden in das wesentlich kleinere PCI-Register primär Patienten aufgenommen, die wegen zu hoher Comorbidität (70,7 %) für eine Bypassoperation

nicht in Frage kamen. Weitere Gründe, die dazu führten, dass Patienten in das PCI-Register rekrutiert wurden, waren: kein Graft-Material (9,1 %), kleines oder qualitativ schlechtes distales Gefäß (1,5 %), Patient hat CABG abgelehnt (5,6 %), Sonstige (13,1 %).

Die Ergebnisse der PCI waren wohl aufgrund der sehr hohen Comorbidität der Patienten schlechter als in der randomisierten Studie: Tod (7,3 %), Myokardinfarkt (4,2 %), Revaskularisation (12,0 %) und MACCE (20,4 %). ■

FACT-BOX

Die SYNTAX-Studie konnte zeigen, dass in der Ära der medikamentenbeschichteten Stents die perkutane koronare Intervention auch bei Patienten mit Hauptstammstenose und/oder koronarer 3-Gefäß-Erkrankung sicher durchgeführt werden kann.

Dennoch wurde der primäre Endpunkt – die Nicht-Unterlegenheit der PCI-Gruppe im Vergleich zur Bypass-Gruppe im Hinblick auf die MACCE-Rate nach 12 Monaten – nicht erreicht, da die Revaskularisationsrate in der Bypass-Gruppe signifikant unter jener in der PCI-Gruppe lag. Stentthrombosen und symptomatische Bypass-Verschlüsse traten gleich häufig auf. Schlaganfälle wurden häufiger bei bypassoperierten Patienten beobachtet. Patienten mit für eine PCI zu komplex erscheinender Anatomie können mit sehr gutem Ergebnis bypassoperiert werden. Für Patienten, die wegen ihrer hohen Comorbidität nicht operiert werden können, stellt die PCI eine mögliche Alternative dar.



Ambulantes Blutdruckmonitoring

24-Stunden-Blutdruckmessung

Das ambulante Blutdruckmonitoring stellt den etablierten Goldstandard der Blutdruckmessung für die Diagnose, Therapiekontrolle und Prognosebeurteilung des Hypertonikers dar. In der Folge wird auf die derzeit gültigen Empfehlungen für das ambulante Blutdruckmonitoring eingegangen.

Rationale

Aufgrund von Blutdruckvariabilität und des bei bis zu 30 % der Patienten auftretenden Weißkittel-Effekts kommen alternativen Messformen zur Blutdruckbeurteilung (Selbstmessung und besonders das ambulante Blutdruckmonitoring) eine besondere Bedeutung zu. Zahlreiche Studien zeigen eine exzellente prognostische Aussage durch 24-Stunden-Blutdruckmessergebnisse für den individuellen Hypertoniker sowohl ohne als auch mit Therapie. Vorteilhaft ist nicht nur die Dokumentation der Blutdruckbelastung außerhalb der Ordination/Ambulanz/Klinik, sondern auch die Darstellung des zirkadianen Blutdruckrhythmus sowie der Blutdruckwerte während der Schlafenszeiten.

Technik

Für das ambulante Monitoring des Blutdrucks stehen gut validierte Geräte zur Verfügung. Eine aktuelle Liste findet sich unter der Adresse www.dableducational.org. Als Blutdruckmesstechnik wird vorzugsweise die oszillometrische Messung angewandt. Eine Integration der Gerätesoftware in die Praxis-EDV ist heute gängiger Standard. Zumindest 75 % der Messungen sollten innerhalb eines Messzeitraums auswertbar sein. Ein Tagebuch ist zur Zuordnung von Aktivitäts- und Ruhezeiten sowie zur Feststellung der Schlafphase hilfreich. Weiters sollte der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme exakt nachvollziehbar sein.

Programmierung

Blutdruckmessungen müssen während der zumindest 24-stündigen Messperiode so oft wie möglich stattfinden. Eine Programmierung in 15-Minuten-Intervallen während der Wach- bzw. 30 Minuten während der Schlafenszeit hat sich bewährt. Die manchmal von Patienten berichtete Störung des Schlafes

durch das Aufpumpen der Manschette reduziert die Aussagekraft nur bedingt. Studienergebnisse zeigen, dass eine ausreichende prognostisch relevante Aussage über die Höhe des nächtlichen Blutdrucks bei allen Patienten möglich ist, die nicht mehr als 2 Stunden Schlafdefizit im Vergleich zu einer Nacht ohne ABDM aufweisen. Dies trifft bei > 85 % der untersuchten Patienten zu.

Als Definition für das Nacht- bzw. Tagesintervall soll das individuell geführte Tagebuch herangezogen werden. Alternativ dazu können Zeitintervalle programmiert werden, in denen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden kann, dass der Patient wach ist (9:00–21:00) bzw. eine Schlafperiode vorliegt (1:00–6:00). Nachtteilig bei der nicht an den Tagesablauf des Einzelpatienten angepassten Programmierung ist die Tatsache, dass eventuelle White-Coat-Effekte (situative Blutdruck erhöhungen) oder der Early-Morning-Surge (Anstiegsteilheit des Blutdrucks in den frühen Morgenstunden unmittelbar nach dem Aufwachen) nicht erfasst werden, da die genaue Erfassung des Tätigkeitsprofils sowie der Schlafensphase für diese Berechnungen unumgänglich ist. Eine Beurteilung über die Analyse des 24-Stunden-Profils (z. B. Herzfrequenzabfall als Marker für die Schlafphase) ist aber auch bei Verwendung von einer Standardprogrammierung ohne Zuschnitt auf den individuellen Patienten möglich.

Normalwerte

Der Bereich der Normalität in ambulanten 24-Stunden-Blutdruckprofilen ist ebenso wie für alle anderen Blutdruckmessverfahren arbiträr. Eine Reihe von verschiedenen Ansätzen zur Definition der exakten Normalwerte wurde bereits durchgeführt. Übereinstimmung besteht darin, dass die Normalwerte deutlich unter den Grenzen für die Ordinationsmessung zu liegen kommen. Der Tagesmittelwert sollte < 135/< 85 mmHg liegen (optimal < 130/< 80), der Nachtmittelwert < 120/< 70 (optimal < 115/< 65). Der 24-h-Mittelwert wird < 130/< 80 mmHg als normal definiert. Eine besondere Bedeutung sowohl zur Erhebung des Risikos als auch zur Diagnose einer möglichen sekundären Hypertonie kommt der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks zu. Unterschieden wird das normale Verhalten (Dipping) von unzureichender nächtlicher Absenkung (Non-Dipping; inverses Dipping) und von zu ausgeprägten Blutdruckabfällen (Extremdipping). Insbesondere eine fehlende Nachtabsenkung kann als Hinweis für das mögliche Vorliegen einer sekundären Hypertonie gewertet werden. So sind das Schlaf-Apnoe-Syndrom sowie renale und zahlreiche endokrine Hypertonieformen typischerweise mit einem Non-Dipping des zirkadianen Blutdruckprofils verbunden. Jedenfalls ist die prognostische Bedeutung des nächtlichen Blutdrucks sowohl bei behandelten als auch bei unbehandelten ➔

Tab. 1: Normalwertgrenzen für verschiedene Blutdruckmessverfahren adaptiert nach den ESH/ESC-Guidelines 2007

Messverfahren	Blutdruck
Arztmessung	< 140/< 90
Selbstmessung	< 135/< 85
ABDM 24 h	< 130/< 80
ABDM Tag	< 135/< 85
ABDM Nacht	< 120/< 70

ITERIUM®

Rilmenidin

Senkung der Überaktivität des Sympathischen Nervensystems: Ein innovativer Wirkansatz in der Hypertoniebehandlung

I₁-Imidazolin-
Rezeptoren¹

Gefäß-
erweiterung²

Regulierung
der Herzfrequenz³

Regulierung der
Reninsekretion⁴

- Effiziente Blutdrucksenkung³
- Verbesserung der Stoffwechsellage und Verringerung von Endorganschäden⁵⁻⁸
- Sehr gut verträglich in Monotherapie und Kombination³

Dosierung: Iterium 1mg 1-0-0 (max 1-0-1)

1 • Bruban V et al. *Circulation*. 2002;105:1116-1121. 2 • N'guyen van Cao A et al. *Am J Cardiol*. 1988;61:720-750. 3 • Luccloni R. *Presse Med*. 1995;24:1857-1864. 4 • Ghaemmaghani F et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15:68-74. 5 • De Luca N et al. *J Hypertens*. 2000;18:1515-1522. 6 • Anichkov DA et al. *Curr Med Res Opin* 2005;21(1):113-119. 7 • Dupuy O et al. *Am J Hypertens*. 2000;13:123S-126S. 8 • Farsang C et al. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:205-217.

Iterium® 1 mg-Tabletten

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidinbase. **Hilfsstoffe:** Laktose 47 mg, mikrokristalline Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-Methylstärke, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs. **Anwendungsgebiete:** Leichte und mittelschwere essentielle Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Schwere Depression. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min) als Vorsichtsmaßnahme, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Iterium® sollte bei Kindern nicht angewendet werden, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilfer Straße 20/5, 1070 Wien, **Verschreibungspflicht / Apothekepflcht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

HYPERTONIE & RISIKOFAKTOREN

Tab. 2: 24-h-Blutdruckmessung – Indikationen mit Verrechenbarkeit lt. Vertrag mit der Stmk. Gebietskrankenkasse (2008)

- a) Nicht klärbarer Hypertonieverdacht
- bei unzureichender Klärung eines Hypertonieverdachtetes durch die Kombination von Sprechstunden- und Selbstmessung
- b) Nachweis ausschließlich in der Nacht auftretender Blutdruckerhöhungen bei:
- sekundärer Hypertonie
 - Präeklampsie
 - Schlafapnoe
 - hypertoner Herzhypertrophie
- c) Neueinstellung und Therapiekontrolle bei Problempatienten unter antihypertensiver Therapie:
- bei Patienten mit diastolischem Blutdruck über 115 mm/Hg
 - nach Schlaganfall, Herzinfarkt
 - mit Herzinsuffizienz
 - mit echokardiographisch festgestellter Linkshypertrophie
 - mit Diabetes mellitus
 - mit fehlender Rückbildung von Organschäden*
 - mit Wechselschichtdienst
 - mit Symptomen von „Überbehandlung“ (z. B. unerklärbarer Schwindel)*
 - zur Überprüfung von Wirkdauer und Dosisintervallen bei antihypertensiver Therapie*
 - bei Schwangeren mit EPH-Gestose

Medizinische Erläuterungen:

Untersuchungshäufigkeit:

- 1-mal zur Diagnostik
- 1- bis mehrmalige Kontrolluntersuchung(en) bei ungenügender medikamentöser Einstellung

* nur bei unzureichender Klärung durch die Kombination von Sprechstundenmessung und Selbstmessung

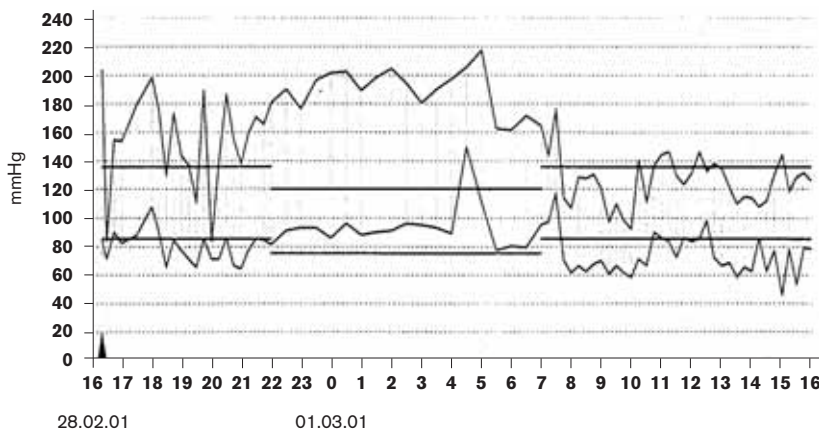


Abb.: Nächtliche Hypertonie: die Nacht-Tag-Ratio ist definiert durch das Verhältnis zwischen den Mittelwerten des Nachtintervalls und des Tagesintervalls (Norm 0,8–0,9; die Höhe des nächtlichen Blutdrucks sollte also zwischen 10 % und 20 % unter der des Tagesmittelwerts liegen)

Patienten durch eine exzellente Datenlage abgesichert. Zur Beurteilung der Höhe des Nachtblutdrucks ist festzuhalten, dass die Blutdruckhöhe während der Schlafensphase gemeint ist und der Schlaf-Wach-Rhythmus des untersuchten Patienten für die Analyse bekannt sein muss (z. B. Schichtarbeit). Weitere in ihrer Aussagekraft noch nicht abschließend beurteilbare Parameter der ambulanten Blutdruckmessung sind die Blutdruckvariabilität (angegeben als Standardabweichung vom Mittelwert) sowie die morgendliche „Blutdruckaufstockung“ („Early Morning Surge“). Definiert wird der letztgenannte Wert als Unterschied zwischen den niedrigsten Nachtblutdruckwerten und dem Blutdruckmittel in den ersten beiden Wachstunden. Ein möglicher direkter Zusammenhang mit einem frühmorgendlich überschießenden Sympathikotonus erklärt die schlechtere Prognose von Patienten mit einem Morning-Surge > 55 mmHg. Wie auch in der Ordinations- oder der Selbstmessung kann ein erhöhter Pulsdruck (> 53 mmHg Unterschied zwischen systolischem und diastolischem RR-Wert) mit einer höheren kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert werden.

Indikationen

Aufgrund der deutlich erhöhten Aussagekraft in diagnostischer und prognostischer Hinsicht sollte keinem Hochdruckpatienten die Durchführung einer 24-Stunden-Blutdruckmessung vorenthalten werden.

Gesicherte Indikationen bestehen für

- Verdacht auf Weißkittel-Phänomen
- Verdacht auf nächtliche Hypertonie
- Verdacht auf maskierte Hypertonie
- Nachweis des nächtlichen Blutdruckverhaltens (zirkadiane Rhythmik)
- therapieresistente Hypertonie
- Hypertonie in der Schwangerschaft

Potenzielle Indikationen stellen dar

- ältere Patienten
- Hinweise zur Therapieoptimierung
- Typ-1-Diabetiker
- Verdacht auf orthostatische Hypotonie
- autonome Dysfunktion
- Evaluation des frühmorgendlichen Blutdruck-Anstiegs
- Verdacht auf obstruktives Apnoe-Syndrom mit Hypertonie

Indikationen zur Reevaluierung mittels ABDM

Patienten mit Weißkittel-Hypertonie sollten zur Diagnosesicherung nach spätestens einem Jahr neuerlich mittels ABDM untersucht werden. Wenn die Diagnose bestätigt wird, ist trotzdem pro Jahr mit einer Konversion zu einer therapiebedürftigen Hypertonie in 5–20 % der Fälle zu rechnen. Follow-up-Untersuchungen in 1 bis 2-jährigen Abständen sind daher empfehlenswert. Nicht zuletzt durch den Ausschluss von Übertherapien bei Patienten mit Weißkittel-Effekt bei Gelegenheitsblut-

druckmessungen erklärt sich auch die belegte Kosteneffektivität des ambulanten Monitorings.

Nicht unerwähnt soll bleiben, dass das ambulante Blutdruckmonitoring einen wichtigen Stellenwert beim steirischen Reformpoolprojekt zur Hypertonieschulung („herz.leben“) einnimmt und dass es derzeit lediglich in 5 Bundesländern (St, V, T, S, OÖ) eine Remuneration dieser Leistung durch §2-Kassen – mit speziellen Limits – gibt. In Anbetracht der Aussagekraft dieser Methode ist die generelle Übernahme der ambulanten 24-h-RR-Messung in die Regelversorgung Österreichs unabdingbar. ■

FACT-BOX

Das ambulante 24-h-Blutdruckmonitoring ist aufgrund der daraus ableitbaren Informationen betreffend Diagnose, Therapiekontrolle und Prognose heute State-of-the-Art in der Betreuung von Hypertonikern. Die letzten Jahre haben insbesondere die herausragende prognostische Wertigkeit der nächtlichen Blutdruckhöhe belegt. Eine Übernahme dieser Messmethode in die österreichweite Regelversorgung ist auch eine Forderung der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.

PRIM. UNIV.-DOZ. DR. PETER FASCHING

Vorstand der 5. Medizinischen Abteilung mit Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital der Stadt Wien



Diabetes mellitus

Kardiovaskuläres Risiko durch antidiabetische Therapien?

Die Frage nach der kardiovaskulären Sicherheit von Antidiabetika spielt eine zentrale Rolle in der medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus, insbesondere des Diabetes mellitus Typ 2. (Fast) jedes derzeit gebräuchliche Diabetesmedikament ist schon einmal in Verruf geraten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen – konkret Myokardinfarkt – eher auszulösen als diese zu verhindern.

Metformin

In den 1970er-Jahren des letzten Jahrhunderts wiesen die Ergebnisse der amerikanischen Studie UGDP (University Group Diabetes Program) darauf hin, dass Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2 die kardiale Mortalität erhöhen könnte. Als Folge dieser Ergebnisse wurde Metformin in den Vereinigten Staaten bis Anfang der 1990er-Jahre nicht verwendet, bis die Substanz schließlich 2006 ihr großes „Revival“ als weltweit empfohlene First-Line-Therapie erlebte.

Diese späte Erfolgsgeschichte wurde vor allem durch die 1998 publizierten günstigen Ergebnisse der mit Metformin behandelten übergewichtigen Patienten in der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ermöglicht.

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe (SU) wiederum waren in den 1990er-Jahren wegen ihrer möglichen unerwünschten Wirkungen an Kalium-Kanälen der Herzmuskelzellen und der Mikrozir-

kulation in Verruf geraten. Kritiker brachten bezüglich der klinischen Risiken der Sulfonylharnstoffe die DIGAMI-1-Studie ins Spiel, welche bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eine erhöhte Mortalität unter oraler Antidiabetikatherapie im Vergleich zur Insulinisierung berichtet hatte.

Letztlich führte auch die UKPDS zu einer Entwarnung hinsichtlich einer Erhöhung des Myokardinfarkt-Risikos unter Sulfonylharnstoff, da sich in der SU-Monotherapie-Gruppe kein Hinweis auf eine gesteigerte Ereignisrate fand. Zweifel blieben aber bezüglich der ▶

Sicherheit einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen, da in einer kleinen Patientengruppe eine erhöhte Mortalität festgestellt werden musste – eine Unsicherheit, die nach Publikation einer Metaanalyse (zumeist retrospektiv erhobener Daten) im Jahre 2008 bestehen bleibt.

Glitazone

Publizierte Metaanalysen 2007 wiesen wiederum auf eine potenzielle Steigerung der Myokardinfarkt-Raten unter Glitazon-Therapie (konkret unter Rosiglitazon) hin. Bis dato konnte kein sicherer wissenschaftlicher Beweis für oder gegen diese Hypothese erbracht werden. Die endgültige Publikation der prospektiven RECORD-Studie (geplant 2009) verspricht für Rosiglitazon Klarheit zu bringen. Ob dies gelingt, bleibt abzuwarten. Für Pioglitazon ergeben sich in der PROACTIVE-Studie Hinweise auf kardioprotektive Effekte in bestimmten Patientengruppen. Eine glasklare unbestrittene prospektive Studie für diesen Effekt ist aber derzeit ebenfalls nicht verfügbar.

Von direkten vaskulären Wirkungen unabhängig ist die Verschlechterung oder Auslösung einer Herzinsuffizienz bei entsprechenden Risikopersonen durch die glitazonspezifische Flüssigkeitsretention zu bewerten, welche ja auch zu einer Kontraindikation für die Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz (NYHA 1 bis 4) in Europa geführt hat.

Insulin

Auch eine hoch dosierte Insulintherapie führt zu einer vermehrten Flüssigkeitseinlagerung. Zusätzlich konnte beim Diabetes mellitus Typ 2 bisher kein kardioprotektiver Effekt einer Insulintherapie schlüssig nachgewiesen werden. Retrospektive Analysen der DIGAMI-2-Studie bei Diabetikern nach Myokardinfarkt deuten sogar auf eine eventuelle Risikosteigerung für Re-Infarkte und Schlaganfälle durch den frühen Einsatz einer Insulintherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen und Insulin hin.

Rezente Outcome-Studien

Noch komplizierter wird die Sachlage dadurch, dass der Diabetes per se bzw. das Produkt aus chronischer Stoffwechselkontrolle und Diabetesdauer („glycemic burden“ oder glykämische Last) einen entscheidenden

Einfluss auf die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen hat. Durch abrupte Stoffwechsellumstellungen bzw. durch das vermehrte Auftreten schwerer Hyperglykämien könnten präparatunabhängig kardiovaskuläre Ereignisse ausgelöst werden. Als risikoreicher wären dabei jene Substanzen zu bewerten, die schwere Unterzuckerungen auslösen können (in erster Linie eine intensivierete Insulintherapie und lang wirksame Sulfonylharnstoffe). Für diese These sprechen die Ergebnisse der 2008 publizierten ACCORD-Studie, welche im intensiv therapierten Studienarm mit einem HbA_{1c} von 6,5 % eine erhöhte Mortalität gegenüber der schlecht eingestellten Vergleichsgruppe fand. Dieser Effekt schien nach den bisher zugänglichen Analysen unabhängig von den verwendeten Antidiabetika zu sein. Die generelle Anzahl an multipel oral und/oder mit Insulin behandelten Patienten war in der Interventionsgruppe aber sehr hoch. Keine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos ergaben auch die beiden anderen 2008 publizierten Typ-2-Interventionsstudien ADVANCE (basierend auf dem Sulfonylharnstoffgliclazid) und VADT, jedoch ohne Erhöhung der Mortalität im intensiv behandelten Studienarm (ADVANCE 6,5 %; VADT 6,9 %).

Neue Präparate

Für die neu zugelassenen Substanzen GLP-1-Mimetika (Exenatide) und DPP-IV-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) liegen derzeit keinerlei klinische Daten zur kardiovaskulären Langzeit-Sicherheit vor. Pathophysiologisch sind auf den ersten Blick und aus den vorklinischen Daten keine vordergründigen Interferenzen zwischen dem kardiovaskulären System und diesen Substanzen ersichtlich. Indirekte Wirkungen könnten sich über den bei manchen Präparaten beobachteten geringen blutdrucksenkenden Effekt ergeben. Bezüglich des Lipidstoffwechsels dürften sie neutral sein. Interessanterweise sind zwar groß angelegte (von der FDA auch geforderte) klinische Outcome-Studien zur kardiovaskulären Sicherheit dieser Substanzen geplant. Diese haben als Primärstudienziel aber den Beweis einer „Non-inferiority“ versus Placebo hinsichtlich des Risikos („sollen nicht schaden“) und nicht den Nachweis eines kardiovaskulären Benefits jenseits der Blutzuckerenkung („müssen nicht zusätzlich nutzen“), was etwas zu denken gibt. ■

Für weitere Diskussionsbemerkungen wäre ich dankbar (peter.fasching@wienkav.at).

FACT-BOX

1. Nach vorliegender Studienlage ergeben sich keine Hinweise dafür, dass Metformin per se das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Entsprechend den publizierten Meta-Analysen dürfte Metformin eher einen kardioprotektiven Effekt haben. Die klinischen Ergebnisse einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte bleiben aber unklar. Dennoch besteht aus meiner Sicht keine Notwendigkeit mehr, eine „black box warning“ für Metformin hinsichtlich seiner kardiovaskulären Sicherheit aufrechtzuhalten. Vorsicht ist jedoch gegeben beim Einsatz von Metformin bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, fortgeschrittener Lebererkrankung und anderen Zuständen chronischer Hypoxämie (z. B. Atem- bzw. Herzinsuffizienz).
2. Hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit sind alle derzeit zugelassenen Antidiabetika (annähernd) gleich zu bewerten. Ein eindeutiger und unbestrittener Nachweis einer kardiovaskulären Protektion oder Schädigung einzelner Präparate oder Substanzgruppen konnte in den bisher publizierten, prospektiven randomisierten Studien nicht geführt werden.
3. Die kardiovaskuläre Sicherheit des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dürfte unabhängig von den verwendeten Substanzen in erster Linie durch andere metabolische Variablen bestimmt werden, die an Hand rezenter Endpunktstudien (ADVANCE, ACCORD, VADT) diskutiert wurden (z. B. glykämische Last bei Therapieintensivierung; Spätkomplikationsstaus; abrupte Stoffwechseländerung; Auftreten von schweren Hypoglykämien; klassische Risikofaktoren wie Lipide und Hypertonie und Gerinnungsabnormalitäten).



PRIM. O. UNIV.-PROF. DR. DR. H. C. HEINZ DREXEL DOZ. DR. CHRISTOPH H. SAELY

VIVIT Institut, Feldkirch
Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie,
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Feldkirch
Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, FL

Kardiovaskuläres Gesamtrisiko entscheidend

Brauchen alle Hypertoniker ein Statin?

Die arterielle Hypertonie ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Die medikamentöse Senkung eines erhöhten Blutdruckes ist eine entscheidende Maßnahme zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Neben der konsequenten Therapie der arteriellen Hypertonie ist die Lipidtherapie im Management von kardiovaskulären Risikopatienten ein wesentlicher Faktor.

Die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Statin-Therapie ist besonders gut belegt. Eine große Meta-Analyse mit über 90.000 Patienten¹ zeigte etwa eine signifikante 21%ige Reduktion des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse pro 1 mmol/l Senkung (entspricht 38 mg/dl) des LDL-Cholesterins durch Statine. Diese Reduktion des kardiovaskulären Risikos drückt sich in einer Reduktion des Risikos koronarer und nicht-koronarer vaskulärer Ereignisse aus, im Besonderen auch in einer Reduktion des Schlaganfallrisikos.

Unter Statin-Therapie kann das relative Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in verschiedensten Subpopulationen gesenkt werden, etwa bei Patienten mit hohem und bei Patienten mit niedrigem Ausgangswert des LDL-Cholesterins, bei Männern und bei Frauen, bei älteren und bei jüngeren Patienten, bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese und bei Patienten ohne vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse, bei Patienten mit Diabetes und bei Patienten ohne Diabetes sowie im Besonderen auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie und bei Patienten ohne Hypertonie. Diese Beobachtung ist von entscheidender Bedeutung.

Absolutes kardiovaskuläres Risiko entscheidend

Bei gegebener Reduktion des relativen Risikos durch eine therapeutische Maßnahme entscheidet das absolute Risiko in einer Population, wie viele Ereignisse durch diese Maßnahme tatsächlich verhindert werden können. Eine Statin-Therapie ist damit besonders effizient in Populationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko (die Zahl der Patienten, die behandelt werden muss, um ein Ereignis zu verhindern, ist in diesen Populationen also besonders niedrig).

Studien zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Statine schließen deshalb Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ein. Die arterielle Hypertonie ist ein zentraler kardiovaskulärer Risikofaktor. Dementsprechend ist die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in den Statin-Studien generell sehr hoch. In der zuvor zitierten Meta-Analyse lag die Prävalenz einer behandelten arteriellen Hypertonie bei über 50 %, in der besonders wichtigen Gruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes bei fast 70 %².

Hypertonie versus Normotonie

Die Wirksamkeit der Statin-Therapie ist in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ähnlich bei Patienten mit Hypertonie und bei Patienten ohne Hypertonie^{1, 2}. Fokussiert wurde die Effizienz einer Statin-Therapie bei hypertensiven Patienten in Teilprojekten der ALLHAT³- und der ASCOT-Studie⁴ untersucht.

ANKÜNDIGUNG

12. Österreichische Hochdruck-Akademie

Samstag, 21. Februar 2009
Beginn: 10.00 Uhr
Vinatrium Deutschkreutz

Hauptstraße 79
A-7301 Deutschkreutz

Weitere Informationen und Anmeldung
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel (01) 524 40 64-44
und
www.kup.at/journals/hypertonie

HYPERTONIE & RISIKOFAKTOREN

Der Lipid-Arm der ALLHAT-Studie³ untersuchte über einen Zeitraum von 8 Jahren eine Intervention mit Pravastatin 40 mg versus Standardtherapie in einer Population von über 10.000 hypertensiven Patienten mit moderater Hypercholesterinämie, einem Alter von über 55 Jahren und zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Weder hinsichtlich des primären Endpunkts, der Gesamtsterblichkeit, noch hinsichtlich der Inzidenz koronarer Ereignisse konnte in ALLHAT ein Vorteil für die Pravastatin-Therapie gezeigt werden. Der Grund dafür liegt in der methodischen Unzulänglichkeit der Studie: Auch in der Kontrollgruppe erhielt fast ein Drittel der Patienten eine Statin-Therapie, und in der Pravastatin-Gruppe lag die Therapieadhärenz bei nur 70 %. Der Unterschied im Gesamtcholesterin lag zwischen den beiden Studienarmen damit bei nur 9 %, und wenig Cholesterinsenkung bedeutet wenig kardiovaskuläre Risikoreduktion.

Benefit für Hypertonie-Patienten: Der Lipid-Arm der ASCOT-Studie⁴ verglich die Wirksamkeit einer Therapie mit Atorvastatin 10 mg vs. Placebo bei über 10.000 Patienten mit arterieller Hypertonie und zumindest 3 weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese Studie wurde nach 3,3 Jahren abgebrochen, da nach dieser Studiendauer unter Atorvastatin 10 mg bereits eine signifikante Senkung des primären Endpunktes (nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Tod durch KHK) um 36 % beobachtet wurde. Auch die Inzidenz von Schlaganfällen wurde in der ASCOT-Studie durch Atorvastatin 10 mg signifikant um 27 % gesenkt. ASCOT belegt damit klar den Nutzen einer Therapie mit Atorvastatin in der untersuchten Population hypertensiver Patienten. Da das absolute Risiko in dieser Population jedoch niedrig war, war die Zahl der Patienten die behandelt werden mussten, um ein Ereignis zu verhindern, hoch. Auch die Ergebnisse der rezent publizierten JUPITER-Studie⁵ sind in Hinblick auf das Management von Patienten mit Hypertonie interessant. In dieser Studie wurden über 17.000 Patienten ohne vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse und ohne Diabetes, die ein LDL-Cholesterin von < 130 mg/dl und ein CRP von $\geq 0,2$ mg/dl hatten, randomisiert zu Rosuvastatin 20 mg oder zu Placebo. Insgesamt wurde in dieser Studie der primäre Endpunkt von Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterieller Revaskularisierung, Hospitalisierung für instabile Angina und kardiovaskulärem Tod signifikant um über 40 % gesenkt. Das galt im Be-

sonderen auch für die über 10.000 Patienten mit arterieller Hypertonie, die in der JUPITER-Studie untersucht wurden.

Herausragende Bedeutung der Statine: Beobachtungen aus mehreren Studien legen eine blutdrucksenkende Wirkung der Statine nahe. Diese ist aber sehr gering ausgeprägt, und es kann für Statine sicher keine hypertonespezifische Indikation postuliert werden. Insgesamt kommt aber der Statin-Therapie im modernen, am kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten orientierten Hypertonie-Management eine herausragende Bedeutung zu.

Aktuelle Leitlinien zur Lipidsenkung⁶: Die Hypertonie spielt hier in mehrfacher Hinsicht eine zentrale Rolle. Zunächst ist die Prävalenz von arterieller Hypertonie bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (also bei jenen Patienten, für die ein LDL-Cholesterin von zumindest < 100 mg/dl gefordert wird) sehr hoch. Die Lipid-Zielwerte in diesen Hochrisikopopulationen gelten natürlich im Besonderen auch für die betroffenen Patienten mit arterieller Hypertonie. Darüber hinaus ist der Blutdruck ein wesentlicher Parameter für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos etwa mit den Framingham Risk Chart. Das so geschätzte kardiovaskuläre Risiko ist wichtig für die Festlegung eines Therapieziels für das LDL-Cholesterin. Schließlich ist ein hoher Blutdruck definitionsgemäß eine der Komponenten des metabolischen Syndroms.

Statine bei metabolischem Syndrom

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit metabolischem Syndrom ist stark erhöht, vor allem bei jenen Patienten, die gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung haben⁷. Für diese Patienten fordert der Österreichische Cholesterinkonsensus ein LDL-Cholesterin < 70 mg/dl. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie muss deshalb immer nach anderen Stigmata des metabolischen Syndroms (zentrale Adipositas, erhöhte Glukosewerte, niedriges HDL-Cholesterin und hohe Triglyzeride) gefahndet werden.

Statine senken das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit metabolischem Syndrom. Die für das metabolische Syndrom charakteristische Fettstoffwechselstörung mit niedrigem HDL-Cholesterin und hohen Triglyzeriden wird durch Statine allerdings nur gering beein-

flusst. Die Ergebnisse großer laufender Studien, welche die Effizienz einer medikamentösen Steigerung des HDL-Cholesterins bzw. einer Senkung der Triglyzeride zusätzlich zu der primär LDL-Cholesterin-senkenden Statin-Therapie untersuchen, werden mit großer Spannung erwartet.

ZUSAMMENFASSEND ist also eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Statine bei Patienten mit arterieller Hypertonie gut belegt. Es entscheidet allerdings das absolute kardiovaskuläre Risiko der behandelten Patienten darüber, wie viele Ereignisse durch eine Statin-Therapie tatsächlich verhindert werden können. Die aktuellen Leitlinien empfehlen deshalb eine Statin-Therapie nicht generell bei allen Patienten mit Hypertonie, sondern machen die Therapie vom kardiovaskulären Gesamtrisiko abhängig. Das kardiovaskuläre Risiko ist aber bei vielen Patienten mit arterieller Hypertonie hoch oder zumindest intermediär. Die Zielwerte für das LDL-Cholesterin sind bei diesen Patienten dementsprechend niedrig. Deshalb brauchen sehr viele Patienten mit arterieller Hypertonie ein Statin. ■

Referenzen

- 1 Baigent C. et al., Lancet 2005; 366:1267-1278
- 2 Kearney P. M. et al., Lancet 2008; 371:117-125
- 3 The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981-2997
- 4 Sever P. S. et al., Lancet 2003; 361:1149-1158
- 5 Ridker P. M. et al., N Engl J. Med 2008; 359:2195-2207
- 6 AAS Cholesterinkonsensus 2006; online auf www.aas.at/docs/chol_konsensus06.pdf
- 7 Saely C. H. et al., J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5698-5703

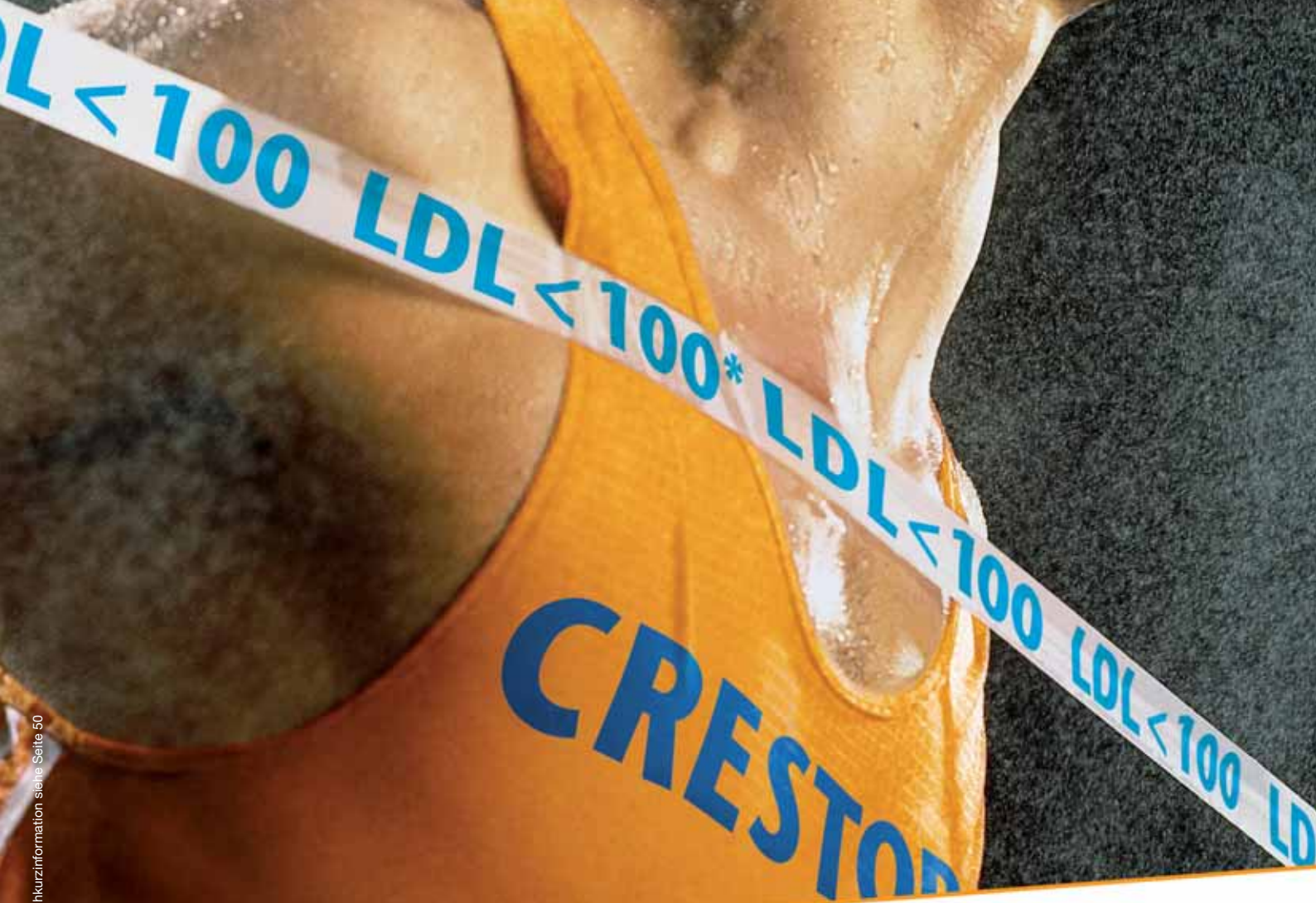
FACT-BOX

- Eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Statine ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie sehr gut belegt.
- Das absolute kardiovaskuläre Risiko der behandelten Patienten entscheidet darüber, wie viele Ereignisse durch eine Statin-Therapie tatsächlich verhindert werden können.
- Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Statin-Therapie nicht generell bei allen Patienten mit Hypertonie, sondern machen die Therapie vom kardiovaskulären Gesamtrisiko abhängig.
- Das kardiovaskuläre Risiko ist bei vielen Patienten mit arterieller Hypertonie hoch oder zumindest intermediär, sehr viele Patienten mit arterieller Hypertonie brauchen deshalb ein Statin.

Der LDL-Champion[#]



ID: 108 Aug 2006 07:22



Fachkuzinformation siehe Seite 50

AstraZeneca 
HERZKREISLAUF


CRESTOR

* Mit CRESTOR[®] erreichen bis zu 8 von 10 Patienten ein LDL < 100 mg/dl.

Ballantyne et al., Mercury II Studie, Am Heart J 2006; 151: 975.e12975.e9. Leiter et al., Polaris Studie, Atherosclerosis. 2007 Oct; 194 (2): e154-64., Ballantyne et al., Explorer Studie, Am J Cardiol 2007; 99: 673-680.
Nur CRESTOR[®] senkt das LDL-C bis zu 63% und damit effektiver als jede andere medikamentöse cholesterinsenkende Monotherapie. (CRESTOR[®] Fachinformation Austria Codex.)



ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARBs)

Sind alle ARBs gleich gut wie ACE-Hemmer oder besser?

Man kann diese Frage von verschiedenen Richtungen angehen, zum Beispiel orientiert an herkömmlichen Kriterien der Evidenz-generierenden Medizin. Dann urteilt man lediglich nach Studienlage, und darauf will ich mich im Folgenden beschränken. Aufgeteilt nach den verschiedenen Krankheits- und Indikationsgebieten und bezogen auf die in meiner Sicht wichtigsten Studien mit adäquater Dosierung der entsprechenden Prüfsubstanzen, lässt sich Folgendes sagen:

Hypertonie

ACE-Hemmer sind anerkannte Antihypertensiva, obwohl die Evidenz hinsichtlich Mortalitätsreduktion erstaunlich dünn ist. Für die ARBs gibt es hingegen zwei große Studien; LIFE und VALUE. In der ersten (Hypertoniker mit LVH) zeigte sich Losartan dem Betablocker Atenolol deutlich überlegen, insbesondere bei der Verhütung des Schlaganfalls, in der zweiten (Hypertoniker mit hohem kardiovaskulärem Risiko) war Valsartan dem Kalziumantagonisten Amlodipin gleichwertig.

Chronische Herzinsuffizienz und Post-Infarkt-Behandlung

Schon ab dem Jahr 1987, seit CONSENSUS I, und danach in einer Reihe von Studien (z. B. SOLVD mit Enalapril, ATLAS mit Lisinopril) haben verschiedene ACE-Hemmer ihre günstigen Effekte auf Morbidität und Mortalität unter Beweis gestellt. Das Gleiche gilt für die Post-Infarktbehandlung (z. B. SAVE mit Captopril, AIRE mit Ramipril). Auf Seiten der ARBs haben Candesartan (CHARM) und Valsartan (ValHeFT) ähnlich Erfolge erzielt – wobei in der letzteren Studie ein Großteil der Patienten gleichzeitig mit ACE-Hemmern behandelt wurde, sodass es sich hier eigentlich um eine On-top-Behandlung mit dem ARB handelt. In der Post-Infarkt-Behandlung (VALIANT) zeigte sich kein Unterschied zwischen Valsartan und Captopril.

Hypertensiv-diabetische Nephropathie

Die Evidenz für ACE-Hemmer ist eigentlich nur für Typ-1-Diabetes (Captopril) gut be-

legt; für die ARBs gibt es dagegen zwei bedeutsame Studien (IDNT mit Irbesartan, RENAAAL mit Losartan), die bei gleicher Blutdrucksenkung gegenüber Amlodipin oder Standardbehandlung signifikante Vorteile aufwiesen.

Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit oder ohne Hypertonie und ohne Herzinsuffizienz

Hier besteht eine klare Evidenz für den ACE-Hemmer Ramipril (HOPE) und seit neuestem gibt es auch eine Gleichwertigkeit zwischen Ramipril und dem ARB Telmisartan bei gleichzeitiger Überlegenheit von Telmisartan hinsichtlich zum Studienabbruch führender Nebenwirkungen (ONTARGET). Zu beachten ist auch hier, dass in beiden Studien die jeweiligen Prüfsubstanzen nicht alleine verabreicht, sondern gegen eine hochkarätige (oder zusätzlich zu einer hochkarätigen) Standardbehandlung (Statine, Antihypertensiva, Thrombozyten-Aggregationshemmer etc.) getestet wurden.

Dieser Umstand ist von großer Bedeutung: Er macht es immer schwieriger, neue Substanzen in klinischen Studien zu untersuchen, da auf diese Art und Weise nur noch ihr zusätzlicher Nutzen über die Standardtherapie hinaus, nicht aber ihr potenzieller Vorteil per se überprüft werden kann. Das lässt sich an der parallel zur ONTARGET gelaufenen Studie TRANSCEND erkennen, in der Telmisartan gegen „Placebo“, also Standardtherapie, bei Patienten untersucht wurde, die intolerant gegenüber ACE-Hemmern waren. Hinsichtlich eines kombinierten primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod,

Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herinsuffizienz) war Telmisartan der Standardtherapie statistisch nicht signifikant überlegen, wohl aber hinsichtlich des „härteren“ und für Studien dieser Art geläufigen sekundären Endpunktes nach HOPE-Kriterien, also ohne die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung. Schaut man sich hierbei die Ereignisrate in der Kontrollgruppe an, so fällt auf, dass diese bei HOPE im Jahre 2000 noch 18 % betrug und durch Ramipril auf 14 % gesenkt werden konnte. Bei TRANSCEND lag die Ereignisrate aufgrund verschiedener Umstände, u. a. einer intensivierten Standardtherapie, bei nur noch 14,8 % und konnte durch Telmisartan immerhin noch signifikant auf 13 % gesenkt werden.

FAZIT: So haben nach gegenwärtiger Studienlage die Angiotensinrezeptorblocker Losartan, Valsartan, Candesartan, Irbesartan und Telmisartan in verschiedenen Indikationsgebieten, teils separat, teils überlappend, sich gegenüber den ACE-Hemmern als durchaus gleichwertig erwiesen. Teilweise haben sie sogar das Evidenz-Feld für sich erobert (Irbesartan, Losartan bei Typ-2-diabetischer Nephropathie) oder sich hinsichtlich der Nebenwirkungen als überlegen gezeigt (Telmisartan in ONTARGET). Wer also seine Patienten mit einem für das betreffende Indikationsgebiet bewährten ARB (in ausreichender Dosierung!) behandelt, und zwar nicht nur als Ersatz bei Patienten, die den ACE-Hemmer nicht vertragen, sondern auch primär, der macht nach evidenzbasierten medizinisch-wissenschaftlichen Kriterien gewiss nichts falsch. ■

Erfolg ist Einstellungssache!

Leistungsstark!
Mit Stärke **PLUS** Ausdauer



Kassenfrei mit IND, wenn ACE Hemmer nicht vertragen werden.
Fachkurzinformation & Literatur siehe Seite: 50



Bei Hypertonie.

- + Blutdrucksenkung bis zu -38/-29 mmHg!¹
- + Ausdauernde Wirkung weit über 24 Stunden hinaus!²
- + der AIIA entscheidet!



BLOPRESS 16
Candesartan Cilexetil + HCTZ
PLUS



Nur Kosten-Argumente sprechen gegen primären ARB-Einsatz

Die Rolle einer absoluten oder relativen Überaktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei vielen Erkrankungen ist unbestritten. Eine Blockade, sei es auf dem Niveau des Angiotensin-Converting-Enzyms oder des Angiotensin-II-AT₁-Rezeptors, reduziert Endpunkte wie Mortalität oder Morbidität. Renininhibitoren werden derzeit noch getestet.

Ob sich ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) in ihrer therapeutischen Potenz unterscheiden, wird zwar nach wie vor diskutiert, bislang vorliegende Studien konnten keinen massiven Vorteil für die eine oder andere Substanzklasse beweisen. Die

ONTARGET-Studie ist von besonderer Bedeutung, da die Kombination des ACE-Hemmers Ramipril mit dem ARB Telmisartan keinen additiv protektiven Effekt hatte, weshalb von einer ähnlichen Wirkweise ausgegangen werden muss. Nach massiven Zweifeln an der Validität der COOPERATE-Studie bei Patienten mit Nephropathie gibt es somit keine Studien mit harten Endpunkten (ausgenommen bei Herzinsuffizienz), in denen eine Kombinationstherapie (mit ausreichend dosierten Komponenten) besser als eine Monotherapie abgeschnitten hat. Unbestritten ist freilich auch, dass die Nebenwirkungsrate von ARBs unter jener von ACE-Hemmern

liegt. Da vor allem bei chronischen Erkrankungen die Compliance der Patienten auf die Probe gestellt wird, spricht dies eigentlich für den primären Einsatz von ARBs bei abgesicherten Indikationen. Dagegen sprechen ausschließlich die Kosten. Eine offene und ehrliche Auseinandersetzung mit der Frage, wie viel (finanziell) uns eine geringere Nebenwirkungsrate wirklich wert ist, wäre angezeigt. Für die ARBs kommt diese zu spät, da mit den Generikapräparaten der Preisunterschied wahrscheinlich marginal wird. Wir könnten allerdings aus der Diskussion der letzten Jahre lernen und bei anderen Substanzen uns dieser Frage früher nähern. ■



ARBs wirken ausdauernd und sind sehr gut verträglich

Prof. Dr. Thomas Unger ist ein weltweit renommierter Kenner des Renin-Angiotensin-Systems und hat sehr früh und von den Anfängen an die Wirkung, Interaktion und Potenz der Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System (RAS) hemmen, in hochkarätigen Studien untersucht.

In seiner kurzen Zusammenfassung zeigt er sehr klar den derzeitigen, sehr hohen Stellenwert der AT₁-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer auf. Zweifelsohne sind beide Substanzklassen sowohl in der Hypertonie wie auch in der Herzinsuffizienz und in der Nephropathie nicht mehr wegzudenken. Die Darstellung der Überlegenheit einer Substanzklasse gegenüber einer anderen, aber auch der Unterschiede jeweiliger Vertreter innerhalb einer Substanzklasse ist aufgrund der zum Teil verschiedenen Studiendesigns und Patientenpopulationen sehr schwierig. Tatsache ist, dass jegliche Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems, insbesondere bei Nephropathie und Herzinsuffizienz, einen deutlichen Benefit für die Hypertonie-Patien-

ten zeigt. Gerade die Hypertonie-Therapie ist bei Hochrisiko-Patienten (z. B. Diabetikern) ein Bereich, in dem die Zielwerte – unabhängig mit welcher Substanzklasse – häufig nicht erreicht werden. Somit ist in jedem Fall eine Kombinationstherapie mit RAS-Hemmern notwendig, meist in Form einer Drei-, Vier- oder Fünffachtherapie.

Im klinischen Alltag sind Tablettenzahl und Verträglichkeit relevant. Hier gibt es auch gegenüber den sehr gut verträglichen ACE-Hemmern noch deutliche Vorteile der RAS-Hemmer, insbesondere für die lang wirkenden Sartane (Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Telmisartan, Olmesartan). Die überragende Dosis-Wirkungs-Kurve, ausdauernde Wirkungsstärke und hervorragende Verträglichkeit machen diese Medikamente im klinischen Alltag zu einer sehr attraktiven Substanzklasse (auch wenn ihr Preis derzeit immer noch zum Teil deutlich höher liegt als der von ACE-Hemmern). Erwähnenswert ist noch, dass Candesartan auch bei diastolischer Herzinsuffizienz als einzige Substanz

einen leichten Benefit gezeigt hat (CHARM *preserved*). Diese Patienten suchen immer häufiger unsere Ordinationen und Krankenhäuser auf. Meistens handelt es sich um kardial dekompensierte Patienten mit echokardiographisch noch normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion, aber diastolischer Funktionsstörung. Ob ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und dadurch deutlich verkürzter Lebenserwartung wirklich langfristig einen Vorteil gegenüber den anderen Antihypertensiva haben, müsste in weiteren großen Studien untersucht werden.

Fazit: Wesentlich ist, dass wir ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten in ausreichender Dosierung und gegebenenfalls mit allen anderen Antihypertensiva kombinieren, um insbesondere bei Hochrisikopatienten die Zielwerte zu erreichen. Hierbei sollten Substanzen mit bestmöglicher Verträglichkeit und längstmöglicher Wirkungsdauer eingesetzt werden. ■



Geringere Nebenwirkungsrate macht ARBs besonders bei langjähriger Hypertonie-Therapie interessant

Die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) zunächst mittels ACE-Hemmern (ausgehend von der CONSENSUS-Studie, NEJM 1987) und folgend mit Angiotensin-Rezeptorenblockern (ARBs) (ausgehend von der LIFE-Studie, Lancet 2002) brachte einen entscheidenden Fortschritt im Management von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die RAAS-Blockade ist heute indiziert bei Linksherzinsuffizienz/linksventrikulärer Dysfunktion, Postmyokardinfarkt,

Hypertonie, Niereninsuffizienz und beeinflusst die linksventrikuläre Hypertrophie sowie die Neumanifestation des Diabetes mellitus günstig.

In seinem Vergleich von ACE-Hemmern und ARBs weist Prof. Unger pointiert auf die Studienlage hin und erarbeitet vor allem für die diabetische Nephropathie wie auch das Nebenwirkungsprofil Vorteile für die Angiotensin-Rezeptorenblocker heraus. Die lang erwartete ONTARGET-Studie mit einem direkten Ver-

gleich von Ramipril und Telmisartan erbrachte bezüglich der Endpunkte keinen Unterschied und zeigte auf, dass in dieser Population eine (unkritische) Kombination beider Substanzen ungünstig sein kann.

In Österreich ist der Einsatz der ARBs durch die IND-Lösung erschwert. Im klinischen Alltag sehe ich Vorteile für ARBs aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate, welche diese besonders bei der langjährigen Hypertonie-Therapie interessant machen. ■

DIABETES

TAXUS™ Liberté™ Drug-Eluting Stent System erhält Indikation zum Einsatz bei Diabetespatienten*

Diese spezielle Erweiterung der Indikationen mit CE-Zeichen basiert auf einer Vielzahl von Daten zur langfristigen Sicherheit und Effektivität des TAXUS™-Liberté™-Stentsystems, die im Rahmen der klinischen Studien TAXUS ATLAS, TAXUS IV und TAXUS V sowie in den „Real World“-Registern ARRIVE 1, ARRIVE 2 und OLYMPIA bei über 2400 Patienten mit Diabetes gesammelt wurden.

Boston Scientific hat für den Einsatz des TAXUS™-Liberté™-Koronarstentsystems in Patienten mit begleitendem Diabetes mellitus die CE-Zertifizierung erhalten. Das TAXUS™-Liberté™-Stentsystem hat damit derzeit mehr zugelassene Indikationen als alle anderen Wirkstoff freisetzenden Stents und macht eine Behandlung eines breiten Patientenspektrums möglich, darunter einige Hochrisiko-Indikationen wie z. B. akuter Myokardinfarkt, Totalverschluss, In-Stent-Restenose und nun begleitender Diabetes mellitus. TAXUS™-Liberté™-Stents sind in einer Vielzahl von Größen erhältlich, damit bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten die unterschiedlichsten Gefäßgrößen und Läsionslängen behandelt werden können.

Boston Scientific
Delivering what's next.™



Pharmakologische Therapie – Gerätetherapie – aktuelle Studienergebnisse

Herzinsuffizienz: Was ist gesichert – was wurde gelernt?

In den vergangenen Jahren wurden hinsichtlich der Herzinsuffizienz große Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Genetik, der Biomarker, der Pharmakotherapie und Device-Therapien verzeichnet. Umfangreiche klinische Untersuchungen mit neuen Substanzen brachten zum Teil unterschiedliche Ergebnisse, was die Tatsache unterstreicht, dass es schwierig ist, zusätzlich zu momentan verfügbaren Behandlungsoptionen einen additiven Benefit zu erreichen. Effektive Therapien etwa für die diastolische Herzinsuffizienz sind limitiert.

Pharmakologische Therapie

Grundpfeiler der pharmakologischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung ist die Blockade der neurohumoralen Aktivierung.

ACE-Hemmer: ACE-Hemmer werden als First-Line-Therapie für alle Patienten mit verminderter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF < 40–50 %) unabhängig vom Vorliegen von Symptomen empfohlen. Weiters sollten alle Patienten, die im Rahmen eines oder nach einem Myokardinfarkte Symptome einer Herzinsuffizienz (HI) entwickeln, eine Dauertherapie mit ACE-Hemmern erhalten.

ACE-Hemmer bewirken eine Modulation des neurohumoralen Systems sowie eine Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzym und des Bradykinin-Abbaus. In Österreich sind Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril für die Therapie der HI zugelassen.

Elektrolyte und Nierenparameter sollten vor der Therapie, 3 bis 5 Tage nach Behandlungsbeginn, jeweils eine bis 2 Wochen nach Dosissteigerung und anschließend jeweils alle 3 bis 6 Monate kontrolliert werden. Besondere Vorsicht ist bei hohen Diuretika-Dosen, bei Kombination mit nicht-steroidalen Antirheumatika (Wirkverlust von ACE-Inhibitoren) und kaliumsparenden Diuretika geboten. ACE-Hemmer sollten bis zu den Dosierungen, die sich in großen HI-Studien als effektiv erwiesen, gesteigert werden.

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen einer ACE-Hemmer-Therapie zählen trockener Reizhusten (in 10 bis 15 % der behan-

delteten Patienten) sowie in seltenen Fällen Hypotension, Orthostase, Synkope, Serum-Kaliumanstieg, zunehmende Niereninsuffizienz, Angioödem, verstopfte Nase, Diarrhö, Kopfschmerzen, Leberenzymanstieg, Geruchsstörung und Geschmacksverlust.

Kontraindikationen ergeben sich bei ausgeprägter Hypotonie, Hyperkaliämie, Verschlechterung einer Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq 2,8$ mg/dl), hämodynamisch wirksamer Aortenstenose, Angioödem und Gravidität.

Bei symptomatischer HI führen ACE-Hemmer zu einer Verbesserung der Prognose (1-Jahres-Mortalität minus 37 %), zu einer Reduktion der Symptomatik (Wohlbefinden plus 50 bis 80 %), zu einer vermehrten Belastungstoleranz (NYHA-Klasse minus 0,5 bis 1), zu einer Verbesserung des Linksventrikel-(LV)-Remodellings und zu einer geringeren Hospitalisierungsrate (minus 15 %). Auch bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion führt die präventive ACE-Hemmer-Gabe zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs. Daher werden sie bei asymptomatischer LV-Dysfunktion und in allen Stadien der symptomatischen HI dringlich empfohlen.

ACE-Hemmer werden standardmäßig mit Betablockern kombiniert, häufig gemeinsam mit Diuretika, bei selektierten Patienten mit Angiotensin-Rezeptorblockern oder Aldosteron-Antagonisten.

Betablocker: In der HI-Therapie entwickelten sich die Betablocker (Carvedilol, Metoprolol-Succinat, Bisoprolol, Nebivolol) von kontraindizierten zu absolut indizierten Substan-

zen. So konnten in großen klinischen Studien (US Carvedilol Heart Failure Trials Program, CIBIS-II, MERIT-HF, SENIORS – Eur Heart J 2004) signifikante Risikoreduktionen in Bezug auf die Mortalität und/oder stationäre Aufnahme aus kardiovaskulären Gründen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Diese Risikoreduktion zeigte sich sowohl bei ischämischen als auch bei nicht-ischämischen Herzerkrankungen in den NYHA-Stadien II bis IV. Im Rahmen der SENIORS-Studie wurde spezifisch bei älteren Patienten (> 70 Jahre; Altersdurchschnitt 76 Jahre) ein klinischer Nutzen nachgewiesen.

Betablocker sind bei allen Patienten mit symptomatischer stabiler systolischer HI im NYHA-Stadium II bis IV (ein Beginn im NYHA-Stadium IV nur unter stationären Bedingungen an einer entsprechenden Fachabteilung) zusätzlich zu einer Standardtherapie mit ACE-Hemmern und ggf. Diuretika indiziert, falls keine Kontraindikationen bestehen. Betablocker werden auch zusätzlich zu ACE-Hemmern für Patienten mit systolischer LV-Dysfunktion nach einem akuten Myokardinfarkt unabhängig von der NYHA-Klasse empfohlen.

Kontraindikationen für eine Betablockertherapie sind Asthma bronchiale sowie höhergradige AV-Blockierungen oder symptomatische Bradykardie und Hypotonie. Die Betablocker-Therapie reduziert die Mortalität und die Hospitalisationsrate, verbessert das NYHA-Stadium und vermindert das Fortschreiten der HI.

Aldosteron-Antagonisten: Aldosteron spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie ➔

Herzklopfen?

**Nicht wegen
koronarer Herzkrankheit!**



Relative
Risikoreduktion
für Myokardinfarkt
um **36 %³**
bei KHK-Patienten mit
einer Herzfrequenz
 $\geq 70/\text{Min.}^3$

Procoralan[®]
Ivabradin



Darauf pocht das Herz:

- exklusive Herzfrequenzsenkung¹
- effektive Symptomverbesserung bei allen symptomatischen KHK-Patienten²
- weniger Infarkte bei KHK-Patienten mit einer Herzfrequenz $\geq 70/\text{Min.}^3$

1. Cämnen AJ et al. Drugs R&D 2003; 4(2):83-89.

2. Tardif JC et al. Eur Heart J 2005; 26:2529-2536.

3. Fox K et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008. In Press.

Procoralan[®] ist

BEAUTIFUL

Die BEAUTIFUL-Studie zeigt: Procoralan senkt das Infarktrisiko³

der HI (vaskuläre und myokardiale Fibrose, Depletion von Kalium und Magnesium, Aktivierung des Sympathikus, Inhibierung des Parasympathikus und Barorezeptor-Dysfunktion). Die bei HI signifikant erhöhten, zirkulierenden Aldosteron-Spiegel werden durch ACE-Hemmer nur unzureichend gehemmt. Aldosteron-Antagonisten sind heute unverzichtbare Medikamente der neurohumoralen Therapie bei HI. Spironolacton wird bei fortgeschrittener HI als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern und Diuretika (NYHA III–IV) eingesetzt. Eplerenon wird bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern und Betablockern empfohlen (EPHESUS, N Engl J Med 2003). Eplerenon besitzt ein besseres Verträglichkeitsprofil und blockiert die Mineralkortikoid-Rezeptoren mit höherer Selektivität als Spironolacton. Es wird daher bei Spironolacton-Nebenwirkungen (Gynäkomastie) eingesetzt.

AT₁-Rezeptor-Blocker: AT₁-Rezeptor-Blocker sind eine gute Alternative zu ACE-Hemmern bei symptomatischer chronischer HI und ACE-Hemmer-Intoleranz zur Reduktion der Morbidität und Mortalität (CHARM-Studie, Lancet 2003). Bei akutem Myokardinfarkt mit HI oder linksventrikulärer Dysfunktion senken AT₁-Rezeptor-Blocker und ACE-Hemmer in vergleichbarem Maße die Mortalität. AT₁-Rezeptor-Blocker reduzieren additiv zu einem ACE-Hemmer und Betablocker bei persistierender Symptomatik die Mortalität und die Hospitalisierungsrate bei chronischer HI (CHARM-Studie, Lancet 2003). Die additive Gabe eines AT₁-Rezeptor-Blockers zu einem ACE-Hemmer bietet sich als Option bei Betablocker-Unverträglichkeit an. Der Einsatz von hochdosierter AT₁-Blockade mit Candesartan wurde in der CHARM-*preserved*-Studie bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion (LVEF \geq 40) und Symptomen der HI erstmalig prospektiv untersucht. Diese Behandlung erbrachte zwar gewisse Vorteile (z. B. die Reduktion der Rehospitalisierungsrate wegen HI), es konnte allerdings kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse wurden kürzlich in der I-PRESERVE-Studie (N Engl J Med, 2008) mit Irbesartan bestätigt, so dass diese Therapie bei Patienten mit erhaltener systolischer

Funktion (LVEF \geq 40) und Symptomen der Herzinsuffizienz nicht generell empfohlen werden kann.

Zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind in Österreich Candesartan, Losartan und Valsartan zugelassen. Candesartan ist zusätzlich zur Gabe eines ACE-Hemmers in Kombination mit einem Beta-Blocker (Dreifachkombination), Valsartan ist u. a. auch in der Therapie der symptomatischen HI zusätzlich zu einem ACE-Hemmer zugelassen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit AT₁-Rezeptor-Blockern entsprechen dem Vorgehen bei ACE-Hemmern.

Diuretika: Schleifendiuretika (Furosemid, Bumetanid, Torasemid) und Thiazide sind essenziell für die symptomatische Therapie, wenn eine Flüssigkeitsretention vorliegt. Diuretika sollten in der chronischen Therapie immer in Kombination mit einem ACE-Hemmer und Betablocker verordnet werden. Diuretika vermindern die Dyspnoe im Rahmen einer Überwässerung.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2002 zeigt unter Diuretika einen Trend zur Reduktion der Mortalität. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Störungen des Säure-Base-Haushalts, Hyperurikämie und Glukoseintoleranz (Thiazide).

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) sollten nur dann verschrieben werden, wenn eine Hypokaliämie trotz Therapie mit ACE-Hemmern oder trotz der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem niedrig dosierten Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton) bei schwerer HI besteht. Serumkalium und Kreatinin sollten 5 bis 7 Tage nach Therapiebeginn kontrolliert werden. Vorsichtige Dosierung ist bei älteren Patienten aufgrund ihrer oft verminderten Nierenfunktion trotz normaler Kreatinin-Werte und bei diastolischer Dysfunktion notwendig. Bei einer GFR $<$ 30 ml/min sollten keine Thiazide verwendet werden (außer bei selektierten Patienten in Kombination mit Schleifendiuretika). Eine bewährte Kombination stellt die Gabe von Xipamid plus Furosemid dar. Für die Steuerung der Diuretika-Therapie eignet sich die tägliche Gewichtskontrolle. Bei unzureichendem Ansprechen können die Diuretika-Dosis erhöht, das Schleifendiuretikum

2-mal täglich verordnet sowie Schleifendiuretika und Thiazide kombiniert (sequenzielle Nephronblockade) werden.

Digitalis-Glykoside: Bei (tachykardem) Vorhofflimmern und gleichzeitiger symptomatischer HI sind Herzglykoside indiziert, unabhängig davon, ob eine systolische LV-Dysfunktion die Ursache ist. Sie reduzieren die Herzfrequenz, verbessern dadurch die Diastolendauer und die HI-Symptomatik. Bei Vorhofflimmern erweist sich die gleichzeitige Gabe von Digitalis und Betablocker als vorteilhaft. Ohne Effekt auf die Mortalität scheint Digitalis jedoch die Hospitalisierungsrate wegen Verschlechterung der HI zu vermindern.

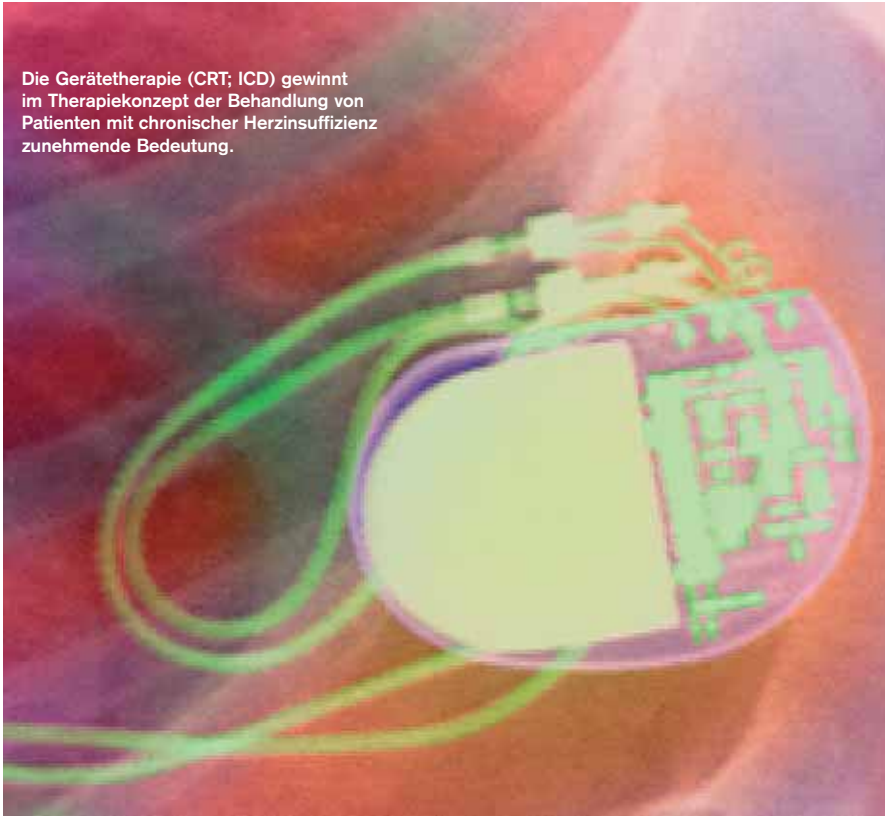
Kontraindikationen bestehen bei Bradykardie, AV-Block II/III, SSS (Sick-Sinus-Syndrom), CSS (Karotissinusyndrom), WPW-Syndrom, HOCM (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie), Aortenstenose, Hypokaliämie und Hyperkaliämie.

Bei akuter HI führen Glykoside zu einer geringen Zunahme des Schlagvolumens und Reduktion des LV-Füllungsdruckes. Bei älteren Patienten mit möglicher Niereninsuffizienz sollte Digitoxin gegenüber Digoxin bevorzugt werden.

Antithrombotisch wirkende Substanzen: Eine orale Antikoagulation ist lediglich bei PatientInnen mit Vorhofflimmern, stattgehabten thromboembolischen Ereignissen oder Nachweis eines mobilen Ventrikeltrombus indiziert. Eine generelle Antikoagulation bei reduzierter LV-Funktion ist nicht angezeigt. Acetylsalicylsäure sollte aufgrund gehäufter Rehospitalisierungsraten wegen kardialer Dekompensation und Verschlechterung der Nierenfunktion vermieden werden. Eine Ausnahme stellen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie dar.

Antiarrhythmika: Antiarrhythmische Medikamente, die nicht zur Familie der Betablocker gehören, sind generell nicht indiziert. Amiodaron, das einzige Antiarrhythmikum ohne relevante negative Inotropie, kann bei Vorhofflimmern und/oder ventrikulärer Tachykardie zusätzlich zur Betablockade in Betracht gezogen werden. Eine prophylaktische Gabe mit der Intention einer Reduktion des plötz-

Die Gerätetherapie (CRT; ICD) gewinnt im Therapiekonzept der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zunehmende Bedeutung.



tienten mit reduzierter LVEF (linksventrikulärer Ejektionsfraktion) und ventrikulärer Dyssynchronie (QRS-Breite ≥ 120 ms), die auch unter optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch (NYHA III–IV) bleiben, erwogen werden, um die Symptomatik zu verbessern und um Hospitalisationsrate und Mortalität zu verringern (CARE-HF, N Engl J Med 2005). Der Einsatz der CRT mit implantierbarem Cardioverter-Defibrillator (ICD) kann bei Patienten mit reduzierter LV-Auswurf-Fraktion (≤ 35 %), ventrikulärer Dyssynchronie, QRS-Breite ≥ 120 ms und NYHA III–IV überlegt werden. Natürlich gelten für den CRT-ICD auch die übrigen Indikationen zur ICD-Implantation.

Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD):

Die ICD-Therapie wird bei Patienten nach überlebtem „plötzlichem Herztod“ oder mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien empfohlen, um das Überleben zu verbessern. Die ICD-Implantation ist bei ausgewählten Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % sinnvoll, um die Rate des plötzlichen Herztodes (SCD) zu senken, jedoch nicht innerhalb der ersten 40 Tage nach einem Myokardinfarkt und ergänzend zu einer optimalen Basistherapie (ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptor-Blocker, Betablocker und Aldosteron-Antagonisten, soweit angezeigt). Der ICD zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes wird (MADIT, MADIT II, MUSST, DEFINITE, DINAMIT, SCD-HeFT – N Engl J Med 2005) bei Patienten aufgrund ihres Risikoprofils (Zustand nach Myokardinfarkt mit höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion) eingesetzt. Die Sekundärprävention (prospektive Studien: CASH, AVID, CIDS) betrifft Patienten, die bereits eine lebensbedrohliche Tachyarrhythmie überlebt haben.

Kombination CRT und ICD: In der COMPANION-Studie (N Engl J Med 2004) wurde an 1.520 Patienten mit Kardiomyopathie (NYHA III–IV) der klinische Nutzen einer optimalen Pharmakotherapie versus Pharmakotherapie plus CRT versus Pharmakotherapie plus CRT/ICD geprüft. Die CRT reduzierte den primären kombinierten Endpunkt (Zeit bis zum Tod aus jeglicher Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) um 34 %, die CRT/ICD um 40 %. Der sekundäre ➤

lichen arrhythmogenen Herztodes ist allerdings nicht angezeigt.

Vasodilatoren: So ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker eingesetzt werden können, stellen diese Substanzklassen die bevorzugten Therapeutika bei der chronischen HI dar. Direkt wirksame Vasodilatoren besitzen in der Behandlung der chronischen HI keine spezielle Bedeutung, obwohl Nitrate zur Linderung von Dyspnoe oder zur Behandlung einer begleitenden Angina pectoris eingesetzt werden können und einige Kalzium-Antagonisten (Felodipin, Amlodipin) bei einer begleitenden Angina pectoris oder einer nicht ausreichend eingestellten Hypertonie verwendet werden können. Falls für ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Blocker eine Intoleranz besteht, kann die Kombination aus Hydralazin (bis 300 mg) und Nitraten (Isosorbid-Dinitrat bis 160 mg) versucht werden, um Morbidität und Mortalität zu senken und die Lebensqualität zu verbessern.

Statine: Da HI-Patienten mit reduzierter Ventrikelfunktion aus den großen Statin-Studien überwiegend ausgeschlossen waren, wurde die Verwendung von Statinen in diesem Kollektiv lange Zeit sehr kontroversiell beurteilt. Einerseits sind niedrige Cholesterinwerte bei hochgradiger HI mit einer ungünstigen Prognose behaftet, andererseits deuteten ex-

perimentelle Ergebnisse mit Statinen aufgrund der vielen pleiotropen Effekte auf Vorteile beim Einsatz an Patienten mit chronischer HI hin.

Rezente Untersuchungen (CORONA, N Engl J Med 2007; und GISSI-HF, Lancet 2008) konnten für HI-Patienten zeigen, dass die Verwendung von Rosuvastatin keine Verbesserung des Outcomes bewirkt. Derzeit kann also keine Verordnung von Statinen über die bislang übliche Indikation KHK mit ischämischer HI und Hyperlipidämie hinausgehend empfohlen werden.

n-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): n-3-PUFAs führten im Vergleich zu einer optimalen HI-Therapie zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Reduktion der Sterblichkeit und der Rate an Krankenhausaufenthalten bei Patienten mit symptomatischer HI (GISSI-HF, Lancet 2008). Diese interessanten Ergebnisse werden – wenn sie in Folgestudien bestätigt werden können – sicherlich Berücksichtigung in den zukünftigen Behandlungsrichtlinien finden.

Gerätetherapie

Kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT):

Die Resynchronisations-Therapie (CRT) durch biventrikuläre Stimulation kann bei Pa-

Endpunkt (Gesamtmortalität) wurde durch CRT um 24 % und durch CRT/ICD um 36 % vermindert.

Aktuelle Studienergebnisse

Intensivierte, durch NT-proBNP gelenkte, Herzinsuffizienztherapie (*TIME-CHF [Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure]*, Brunner-La Rocca H. P., präsentiert am ESC München 2008): Die intensivierte (durch NT-proBNP gelenkte) Therapie führte zu höheren Dosen von ACE-Hemmern und Betablockern jedoch zu keiner Verbesserung des Outcomes (gemessen an Überleben ohne Krankenhausaufnahme). Es konnte allerdings bei Patienten unter dem 75. Lebensjahr eine Reduktion der Gesamtmortalität und auch des Überlebens ohne Krankenhausaufnahme durch eine NT-proBNP-gesteuerte Therapieintensivierung erreicht werden. Für eine generelle Empfehlung dieses Therapiekonzeptes müssen zukünftige Studienergebnisse abgewartet werden.

Metformin in der Herzinsuffizienztherapie (*Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review, BMJ 2007*): Nach heutiger Evidenz ist Metformin ein Antidiabetikum ohne messbare Schädigung bei Patienten mit Diabetes und HI.

Selektive Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz (*Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction [BEAUTIFUL]*): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet 2008-12-08*): Eine HI von mehr als 70 Schlägen pro Minute erhöht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), bei denen bereits eine Funktionsstörung des linken Ventrikels vorliegt, das Sterberisiko. Durch eine Therapie mit Ivabradin gelang es nicht, den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt und Hospitalisierung wegen neu aufgetretener oder exazerbierter HI) zu reduzieren. Dass Ivabradin hier die Prognose der Patienten nicht verbessern konnte, mag mit der begrenzten Wirkung zusammenhängen, die Ivabradin erzielte. Die Herzfrequenz wurde um 6 Schläge pro Minute gesenkt, was damit zusammenhängen dürfte, dass fast 9 von 10 Patienten bereits einen Betablocker erhielten. Damit ist auf-

grund der derzeit vorliegenden Daten gegenwärtig in dieser Indikation keine Behandlungsindikation für Ivabradin gegeben. Zukünftige Daten werden prospektiv zeigen müssen, ob für Patienten mit höheren Ruheherzfrequenzen eine Indikation für Ivabradin vorliegen könnte.

Weitere Informationen über Ivabradin in der Therapie von Patienten mit HI sind vom derzeit laufenden SHIFT-Trial (Systolic heart failure treatment with I₁ inhibitor ivabradine) zu erwarten.

Spironolacton bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (*TOPCAT – Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist. Rocco T., Progress in Cardiovascular Diseases 2005*): Diese prospektive, multizentrische Studie an 4.500 Patienten untersucht den Effekt von Spironolacton bei Patienten mit HI und erhaltener systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion. Die ersten Daten werden erst in etwa 2 Jahren vorliegen.

Erythropoeseestimulierende Substanzen bei Herzinsuffizienz und Anämie (*Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial [RED-FI]*): Etwa 4–30 % der Patienten mit HI leiden an einer Anämie, die wiederum mit einer ungünstigen Prognose bei Patienten mit chronischer HI assoziiert ist. Die Verdünnungsanämie dürfte eine wesentliche Rolle spielen. Der therapeutische Ansatz liegt primär in einer Therapieoptimierung (HI-Therapie). Darüber hinaus dürfte in erster Linie die Verdünnungsanämie mit der schlechten Prognose zusammenhängen. Derzeit liegen inkonklusive Daten zur Anwendung von erythropoeseestimulierenden Faktoren in der Therapie der Anämie bei HI vor. Die RED-HF-Studie wird 2.600 Patienten zur Klärung dieser Frage randomisieren. Erste Daten werden im Oktober 2010 erwartet. Bis dahin muss von einer unkritischen Verwendung von erythropoeseestimulierenden Faktoren in der Therapie der Anämie bei HI abgeraten werden.

Renin-Hemmung mit Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz (*McMurray J. et al., ALOFT [Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment] – a 12 week safety evaluation of aliskiren 150 mg vs. placebo when added to standard therapy for stable heart failure. Oral presentation in Hotline session at European Society of Cardiology Congress*

2007): In ALOFT, einer Studie zur Verträglichkeit und Sicherheit von Aliskiren bei HI, wurden 302 Patienten mit HI (NYHA-Stadien II bis IV) plus Hypertonie und erhöhtem BNP behandelt. Alle Patienten erhielten eine optimale Pharmakotherapie (also einen ACE-Hemmer oder ein Sartan plus einen Beta-blocker). Nach 3 Monaten war der Spiegel des N-terminalen BNP um 25 % gesunken, der des BNP ebenfalls um 25 % und Aldosteron im Harn um 21%. Alle Unterschiede waren im Vergleich zu Placebo signifikant. Eine Bestätigung dieser ersten viel versprechenden Daten in weiteren Studien mit klinischen Endpunkten bleibt abzuwarten.

Oxypurinol bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Hyperurikämie (*Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study. J Am Coll Cardiol 2008; 51:23-24*): Während bei unselektierten Patienten mit HI keine klinische Verbesserung unter Therapie mit Oxypurinol nachgewiesen werden konnte, gelang dies in einer Subgruppe von Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln. Das Ausmaß des klinischen Ansprechens korreliert mit dem Ausmaß der Senkung des Harnsäurespiegels unter Therapie. Diese interessanten Ergebnisse bedürfen einer Bestätigung im Rahmen einer prospektiven Langzeitstudie mit klinischen Endpunkten, bevor eine Umsetzung in die klinische Praxis empfohlen werden kann. ■

FACT-BOX

- Das Konzept der neurohumoralen Blockierung in der Therapie der chronischen HI mit der Zielsetzung einer Prognoseverbesserung gilt als gut etabliert.
- Diuretika und Digitalis-Glykoside werden zur symptomatischen Therapie bei fortgeschrittener HI eingesetzt.
- Die Gerätetherapie (CRT; ICD) gewinnt im Therapiekonzept der Behandlung von Patienten mit chronischer HI zunehmende Bedeutung.
- Effektive Therapien für die spezifische Behandlung der diastolischen HI sind limitiert.
- Interessante neue Therapieansätze zur Behandlung der chronischen HI werden gegenwärtig in klinischen Studien untersucht.



UNIV.-PROF. DR. BURKERT PIESKE¹,
OA DR. ALBRECHT SCHMIDT
Klinische Abteilung für Kardiologie,
Medizinische Universitätsklinik Graz

Prognostische Bedeutung gesichert

Kardiales Remodeling bei Herzinsuffizienz: wie verhindern?

Kontext: Trotz verbesserter therapeutischer Möglichkeiten stellt das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz ein ständig wachsendes Gesundheitsproblem mit hoher Sterblichkeit und steigender Prävalenz in industrialisierten Ländern dar. Die Entwicklung effektiverer Therapiekonzepte erfordert ein präzises Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge, die nach einer initialen kardialen Schädigung zu Entstehung und Progression einer Herzinsuffizienz führen. Diese maladaptiven Anpassungsprozesse werden als „Remodeling“ des linken Ventrikels bezeichnet.

Was genau verbirgt sich hinter dem Schlagwort „kardiales „Remodeling“ und welche neuen Behandlungsstrategien können das Fortschreiten dieses „Prozesses“ verhindern oder sogar umkehren („Reverse Remodeling“)?

Kardiales Remodeling als maladaptiver Prozess

Unterschiedliche Pathologien, wie akuter Myokardinfarkt, Druckbelastung (Aortenstenose, Bluthochdruck), Volumenbelastung (Klappeninsuffizienzen) und entzündliche Herzerkrankungen führen über eine myokardiale Schädigung zur Aktivierung der neurohumoralen Systeme (Sympathikus, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Dies erlaubt kurzfristig zwar eine Stabilisierung der Myokardfunktion und damit die Perfusion lebenswichtiger Organe. Bei chronischer Aktivierung induziert diese Dauerstimulation jedoch mikroskopische und makroskopische Veränderungen der Herzstruktur, das so genannte kardiale Remodeling: Der Bogen dieser dynamischen Prozesse reicht von der Herunterregulation der betaadrenergen Rezeptoren und Desensitivierung des nachgeschalteten Signaltransduktionsweges, über die Induktion von Hypertrophie und Fibrose, die Vermehrung der extrazellulären Matrix, bis

hin zum Zellerlust durch Nekrose und Apoptose der Kardiomyozyten. Diesem strukturellen Wandel liegen bisher unzureichend verstandene komplexe molekulare Mechanismen zugrunde. Dabei scheinen unter anderem die Aktivierung proapoptotischer Signalkaskaden, Veränderungen in der Gen-Expression von Schlüsselproteinen, die Störung der intrazellulären Kalzium-Homöostase und des Zellmetabolismus sowie die Regulation der endothelialen NO-Synthase, extrazelluläre Matrix-Metalloproteinasen und die Sekretion von Zytokinen (z. B. Tumor-Nekrose-Faktor alpha) eine wichtige Rolle zu spielen. Klinisch manifestiert sich das kardiale Remodeling über eine allmähliche Zunahme der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina, eine Ausdünnung der Kammerwand und einer Veränderung der linksventrikulären Kammer-Geometrie hin zu einer mehr sphärisch/kugelförmigen und weniger elongierten Form.

Funktionelle und prognostische Bedeutung: Funktionell resultiert das kardiale Remodeling in einer progredienten Abnahme der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion. Eine Mitralinsuffizienz kann neu auftreten oder zunehmen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Arrhythmien steigt an. All dies trägt nicht nur zu einer

Verschlechterung der klinischen Symptomatik und körperlichen Leistungsfähigkeit bei, sondern führt auch zu einer deutlichen Zunahme der Mortalität aufgrund von Pumpversagen und plötzlichem Herztod. Die unabhängige prognostische Bedeutung des linksventrikulären (LV) Remodelings ist mittlerweile gesichert.

Reverse Remodeling als Therapieziel

Das Verhindern der Progression oder bestenfalls sogar die Umkehr des Remodelings („Reverse Remodeling“) sind eng mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Prognose assoziiert. Deshalb wird das Reverse Remodeling seit kurzem auch als ein Therapieziel in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz definiert. Im klinischen Alltag dienen Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Volumina, LV-Masse und ein Sphärizitätsindex als Surrogat-Parameter für das Remodeling bzw. Reverse Remodeling. Die Echokardiographie erlaubt eine einfache Bestimmung dieser Parameter, ergänzend können die Radionuklid-Ventrikulographie und das Kardio-MRT hinzugezogen werden. Welche etablierten therapeutischen Mittel stehen uns derzeit zur Verfügung?

Pharmakotherapie: In den letzten zwei Jahrzehnten konnte der positive Effekt einer antineuroendokrinen Therapie mit ACE-Hemmern auf die Surrogatparameter des Reverse Remodeling (Ejektionsfraktion, Volumina, Masse-Indices) nachgewiesen werden. Mehrere klinische Endpunkt-Studien, wie z. B. die „Survival and Ventricular Enlargement“-Studie (SAVE), die „Acute Infarction Ramipril“

HERZINSUFFIZIENZ

Evaluation“-Studie (AIRE) und die „Trandolapril Cardiac Evaluation“-Studie (TRACE) zeigten eine Mortalitätsreduktion unter ACE-Hemmer-Therapie bei Post-Infarkt-Patienten. Eine vollständigere Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist durch eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten und Aldosteron-Rezeptor-Blockern möglich. In ValHeFT war die Kombination von ACE-Hemmer mit dem AT1-Blocker Valsartan der Mono-Therapie mit einem ACE-Hemmer im Bezug auf Zunahme der Ejektionsfraktion und Abnahme der Ventrikeldurchmesser überlegen. Im Vergleich zu den ACE-Hemmer scheint eine Betablocker-Therapie einen noch günstigeren Effekt auf das Reverse Remodeling bei Herzinsuffizienz-Patienten zu haben. Eine Metaanalyse aller zum Untersuchungszeitpunkt verfügbaren Betablocker-Studien ergab eine Verbesserung des klinischen Status und ein durchschnittliche relative Zunahme der Ejektionsfraktion um 29 % unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz. Ferner konnte ein „Reverse Molecular Remodeling“ unter Betablocker-Therapie auch auf zellulärer und subzellulärer Ebene in Myokardproben nachgewiesen werden: u. a. eine Zunahme der betaadrenergen Rezeptordichte sowie eine Normalisierung der myokardialen Gen-Expression (SR-Ca-ATPase, Beta-Myosin-Heavy-Chain).

Chirurgische Therapieoptionen: Die *operative Myokardrevascularisation* bei bekannter ischämischer Genese der Herzinsuffizienz verbessert die Perfusion und kann darüber auch die Phänomene „Stunning“ und „Hibernation“ günstig beeinflussen. Das Konzept der partiellen *LV-Volumenreduktion nach Batista* bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie führt zwar zu einer Abnahme der

Wandspannung (Laplace-Gesetz), ist aber aufgrund der hohen perioperativen Mortalität und der nicht gesicherten klinischen Verbesserung wieder verlassen worden. Hingegen besteht in ausgewählten Fällen weiterhin die Indikation zur chirurgischen *Resektion von aneurysmatischem Narbengewebe* (verbessert u. a. die Ejektionsfraktion und die linksventrikulären Volumina). Linksventrikuläre Pumpunterstützungssysteme („Left Ventricular Assist Devices“, kurz LVADs) waren traditionell als „Bridge to Transplantation“-Therapie gedacht. Interessanterweise führte eine verlängerte hämodynamische Entlastung des Herzens bei diesen an schwerer Herzinsuffizienz leidenden Patienten mittels LVAD in vielen Fällen zu einer, zumindest vorübergehenden, myokardialen Erholung mit gut charakterisiertem Reverse Remodeling auf zellulärer und subzellulärer Ebene.

Kardiale Resynchronisationstherapie: Patienten mit Herzinsuffizienz, die zusätzliche asynchrone Wandbewegungsstörungen aufgrund intra- und interventrikulärer Erregungsleitungsstörungen aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko, ein akutes Pumpversagen zu entwickeln. Eine biventrikuläre kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) kann über eine verbesserte Koordination des Kontraktionsablaufes zu einer akuten Steigerung der systolischen linksventrikulären Funktion führen. Yu et al. berichten von einer progredienten Zunahme der Ejektionsfraktion nach einem und 3 Monaten unter CRT. Zusätzlich kam es zu einer deutlichen Verbesserung von diastolischen Funktionsparametern, körperlicher Belastbarkeit und Lebensqualität. Interessanterweise waren diese Effekte nach Ausschalten des CRT-Schrittmachers nach kurzer Zeit wieder verloren. Neue Ergebnisse aus der REVERSE-Studie,

die den Einfluss von CRT in Patienten mit milder Herzinsuffizienz (NYHA I–II) untersuchte, implizieren, dass eine frühzeitige kardiale Resynchronisationstherapie möglicherweise den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen vermag (Reverse Remodeling; Abnahme der Hospitalisierungsrate).

Ausdauertraining: Neben den pharmakologischen und invasiven Therapiemodalitäten vermag auch ein moderates Ausdauertraining bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz ein signifikantes Reverse Remodeling zu induzieren, begleitet von einer deutlichen Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität. ■

Literatur bei den Verfassern

FACT-BOX

- Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen linksventrikulärem „Remodeling“ und der Prognose der chronischen Herzinsuffizienz.
- Der Verlauf des Remodeling und des Therapieerfolgs („Reverse Remodeling“) kann einfach mittels Echokardiographie dokumentiert werden.
- Der Benefit einer pharmakologischen antineuroendokrinen Therapie für das Reverse Remodeling ist gut belegt.
- Als nicht-pharmakologische Behandlung wird die kardiale Resynchronisation sowohl von der ACC/AHA als auch der ESC als valide Therapieform der refraktären chronischen Herzinsuffizienz empfohlen.

KARDIOLOGIE 2009
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK
KONGRESS

6. – 7. März 2009
Congress Innsbruck, Rennweg 3, A-6020 Innsbruck

Veranstalter: Univ.-Klinik für Innere Medizin III – KARDIOLOGIE
O. Univ.-Prof. Dr. Othmar Postinger

Wissenschaftliches Sekretariat: Daniela Kutz
Chefssekretariat
Univ.-Klinik für Innere Medizin III – KARDIOLOGIE
e-mail: daniela.kutz@iuk.ti.at

Fachausbelegung: Medizinische Ausschleifungs- und Werbegesellschaft
Freyung 6, A-1010 Wien
Tel.: (+43/1) 535 83-32, Fax: (+43/1) 535 80 16
e-mail: maw@medu.tu.at
www.kardiologie-innsbruck.at



Praxis in Österreich und Neuigkeiten

Kardiale Resynchronisationstherapie

Die Gerätetherapie zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz nimmt auf Grund von steigender Evidenz aus rezenten randomisierten Studien und daraus resultierenden Leitlinien der großen internationalen kardiologischen Gesellschaften einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Die kardiale Resynchronisationstherapie mit oder ohne implantierbarem Cardioverter-Defibrillator ist bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Herzinsuffizienz effektiver in der Reduktion von Morbidität und Mortalität als die optimierte medikamentöse Therapie alleine.

In den letzten Jahren hat die Mortalität des Herzinfarkts mit der verbesserten Behandlung durch Medikamente und koronare Interventionen abgenommen; dadurch ist aber die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz angestiegen. In dieser Krankheitsgruppe sind die wesentlichen Todesursachen der plötzliche Herztod und die progrediente Herzinsuffizienz. Wegen der Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit hat ein Großteil der Patienten mit Herzinsuffizienz eine ischämische Genese; für eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) sind aber die nicht-ischämischen Kardiomyopathien (CMPs) ebenso geeignet. Jedenfalls sollte eine CRT erst nach Etablierung einer optimierten medikamentösen Behandlung gemäß den allgemein anerkannten Richtlinien für die Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Bei Verschlechterung der linksventrikulären Auswurfleistung kommt es zur Dilatation des linken Ventrikels, der oft auch kugelig ausgeweitet ist. Damit nimmt die relative Mitralsuffizienz zu und es kommt zur Leitungsverzögerung der elektrischen Erregung des Herzens. Im EKG äußert sich letztere bei manchen Patienten mit Herzinsuffizienz in einer Verbreiterung des QRS-Komplexes in Form eines Linksschenkelblocks, seltener eines Rechtsschenkelblocks.

Die Dyssynchronie kann vermindert oder beseitigt werden, indem eine Schrittmacherstimulation sowohl den rechten als auch den linken Ventrikel mehr oder minder gleichzeitig erregt. Bei der biventrikulären Stimulation kommt es zu einer gleichmäßigen Kontraktion des Septums und der Lateralwand des linken Ventrikels und auch zu einer Harmonisierung der Kontraktion von linkem und rechtem Ventrikel. Die linksventrikuläre

Stimulation erfolgt idealerweise über eine transvenös gesetzte Sonde in einem lateral gelegenen Ast des Sinus coronarius oder über Implantation von epikardialen Elektroden. Somit wird ein 3-Kammer-Schrittmacher mit 1 Vorhofsonde im rechten Vorhof und je 1 rechts- bzw. linksventrikulären Sonde implantiert.

In den Richtlinien der großen europäischen und amerikanischen kardiologischen Gesellschaften (ESC, ACC, AHA) aus dem Jahr 2008 wurden die Kriterien für eine CRT fest-

gelegt. Basis für die Guidelines war besonders die aus drei großen randomisierten Studien, nämlich SCD-HeFT, COMPANION und CARE-HF, gewonnene Evidenz.

Für eine Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV von ischämischer oder nicht-ischämischer Genese besteht eine Klasse-I-Indikation für den Einsatz der CRT, wenn folgende Voraussetzungen vorliegen:

- optimierte medikamentöse Therapie
- $EF \leq 35\%$
- QRS-Breite ≥ 120 ms
- falls der biventrikuläre Schrittmacher

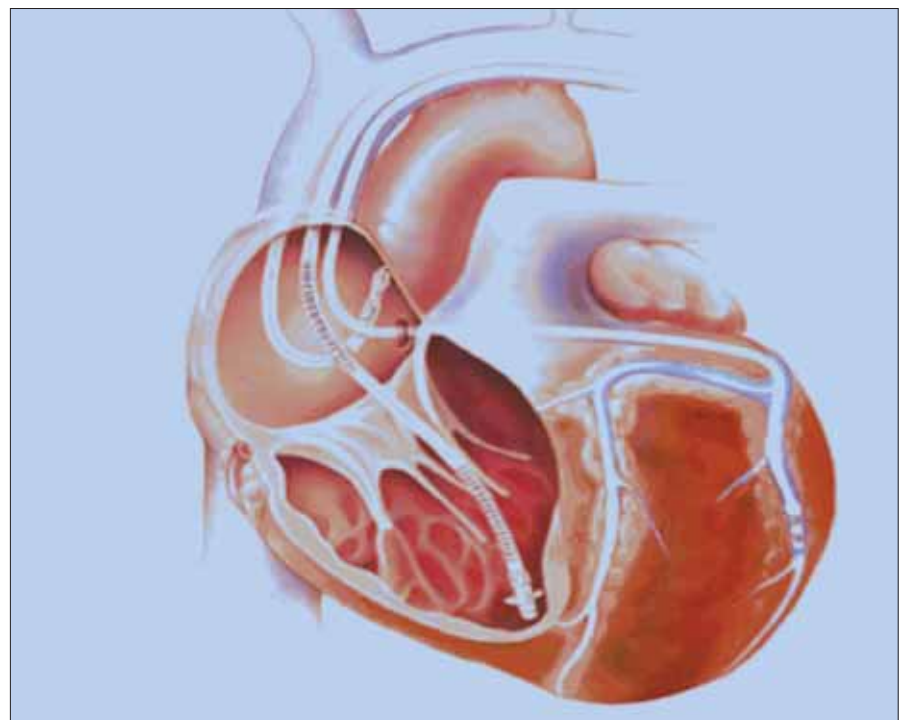


Abb.: Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit biventrikulärem Herzschrittmacher (die linksventrikuläre Sonde befindet sich in einem Seitenast des Sinus coronarius)

auch eine Defibrillatorfunktion haben soll, wird eine begründete Lebenserwartung von mehr als einem Jahr gefordert

Auch bei Vorliegen aller derzeit geltenden Kriterien für einen biventrikulären Schrittmacher liegt die Erfolgsrate der CRT bei ca. 70–80 %. Als mögliche Ursachen für das Nichtansprechen der CRT kommen in Frage: nicht vollständig optimierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, nicht optimale Lage der linksventrikulären Sonde (z. B. im Bereich einer Narbe oder in anteriorer statt lateraler Position), fehlende Dyssynchronie, Auftreten von Rhythmusstörungen wie tachykardes Vorhofflimmern, nicht optimale Programmierung des Schrittmachers.

Um die Zahl der CRT-Responder zu erhöhen, wurde nach weiteren Kriterien mittels Echokardiographie gesucht. In den bisher vorliegenden Studien konnten allerdings noch keine allgemein gültigen Kriterien herausgearbeitet werden. In der PROSPECT-Studie wurden zwölf echokardiographische Parameter der Dyssynchronie mittels konventionellem und Gewebe-Doppler analysiert – ohne dass dabei einer einziger verlässlicher Parameter, der für alle Patienten gelten könnte, identifiziert worden wäre. Dennoch fließen in manchen spezialisierten Zentren echokardiographische Merkmale in die Entscheidungsfindung für die Indikation und für die geplante Sondenposition ein. Hier könnten neue Techniken wie „Speckle Tracking“, „Velocity Vector Imaging“ oder „Real Time“-3D-Echokardiographie die Diagnostik der Dyssynchronie erleichtern.

„Superresponder“: In einigen Fällen kann bei CRT eine ausgeprägte klinische Verbesserung beobachtet werden. Das kann sogar bis zu einer kompletten Normalisierung der Linksventrikelfunktion gehen; diese Patienten werden als „Superresponder“ oder „Hyperresponder“ auf CRT bezeichnet. In den bislang vorliegenden Daten profitieren anscheinend besonders Patienten mit nicht zu stark dilatiertem linken Ventrikel sowie Patienten mit nicht-ischämischer CMP, die ein Myokard ohne Narben haben. Jedenfalls dürften es herzinsuffiziente Patienten sein, die noch das Potenzial zu einem kompletten „Reverse Remodeling“ haben und sich noch nicht im Endstadium der Krankheit befinden.

Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern: Die ersten Daten zur CRT wurden an Patienten mit Sinusrhythmus untersucht. Es liegen aber auch Analysen vor, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern eine günstige Wirkung zeigen. Auch hier gelten die allgemeinen CRT-Kriterien mit Herzinsuffizienz im Stadium III–IV, reduzierte EF und LSB mit QRS-Breite von zumindest 120 ms. Allerdings differieren hier die Bewertungen bezüglich der Indikation innerhalb der kardiologischen Gesellschaften: Während es bei der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) den Rang einer Klasse-I-Indikation einnimmt, haben die amerikanischen Gesellschaften CRT bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern als eine Klasse-IIa-Indikation festgelegt.

Schrittmacher-Patienten: Eine weitere Konstellation wurde von der ESC und den amerikanischen Gesellschaften mit einer IIa-Indikation bewertet: Es handelt sich um Patienten im klinischen NYHA-Stadium III–IV und einer reduzierten EF von unter 35 %, die eine klassische Indikation zur permanenten Schrittmacherstimulation haben. Zusätzlich hat die ESC die IIa-Indikation auch auf Patienten mit Notwendigkeit zur permanenten Stimulation erweitert, die sich im klinischen NYHA-Stadium II befinden. Dies gilt ebenso für Patienten, die von konventioneller 2-Kammer-Stimulation auf biventrikuläre Stimulation aufgerüstet werden sollen.

NYHA-Stadien I–II: Die Ergebnisse der Ende 2008 publizierten REVERSE-Studie besagen, dass bei Patienten im NYHA-Stadium I–II mit früheren schweren Symptomen der Herzinsuffizienz, die CRT den linksventrikulären endsystolischen Volumenindex und andere Parameter des linksventrikulären Remodeling verbessert und darüber hinaus den Zeitpunkt für die erste Krankenhausaufnahme signifikant verzögert. Bevor NYHA-Stadium I als Indikation für CRT in Richtlinien aufgenommen wird, müssen allerdings noch weitere aussagekräftige Studien durchgeführt werden.

Das Augenmerk sollte aber nicht so sehr auf weitere Indikationsausweitungen gelegt werden, sondern es sollte eher versucht werden, die eindeutigen Klasse-I-Indikationen bei CRT umzusetzen. Das in 101 Zentren in Deutschland durchgeführte CRediT Registry

zeigte, dass die Prävalenz von Patienten mit Herzinsuffizienz und Klasse-I-Indikation für CRT oder ICD gemäß den Studien COMPANION, MADIT II und SCD-HeFT hoch ist. Es besteht allerdings eine deutliche Diskrepanz zwischen der Zahl der geeigneten Patienten und der Zahl der tatsächlich implantierten Geräte (CRT oder ICD). Das Registry zeigte auch, dass die Gerätetherapie die Gesamtmortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz wie in anderen Studien senkt. Die Daten des deutschen CRediT Registry können durchaus auf Österreich übertragen werden, wo ja die CRT und ICD Implantationen bezogen auf die Einwohnerzahl weniger oft als in Deutschland oder den USA erfolgen.

FAZIT: Es soll betont werden, dass jeder Anwärter auf ein CRT-System auch ein potenzieller Kandidat für einen ICD ist, sofern seine Lebenserwartung länger als ein Jahr beträgt (Klasse-I-Indikation). Durch CRT-Defibrillatoren (CRT-D) kann die Mortalität weiter gesenkt werden. Damit werden auch hauptsächlich CRT-D und weniger CRT-Pacemaker implantiert. Letztere werden Personen erhalten, die ihre Lebensqualität durch ein CRT verbessern, aber auf ein Backup durch einen ICD verzichten wollen. ■

FACT-BOX

- CRT setzt optimierte medikamentöse Therapie voraus.
- Ist bei Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III–IV, EF \leq 35 %, LSB eine Klasse-I-Indikation.
- Für Patienten im Sinusrhythmus, aber auch bei Vorhofflimmern.
- Die Indikationen wurden bedingt auch auf leichtere Formen der Herzinsuffizienz ausgeweitet.
- Um die Responderate zu erhöhen, können zur Evaluierung geeigneter Patienten auch echokardiographische Parameter herangezogen werden.
- Die CRT sollte nicht zu spät, sondern zu einem Zeitpunkt eingesetzt werden, wo noch ein „reverse remodeling“ möglich ist.
- Immer auch die Notwendigkeit eines CRT-ICD evaluieren.



Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator

Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Herzinsuffizienz mit schlechter Ventrikelfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz und schlechter Linksventrikelfunktion haben eine hohe Mortalität von über 10 % pro Jahr. Über 40 % dieser Todesfälle werden als plötzlicher Herztod klassifiziert. Durch effektive Verhütung des plötzlichen Herztodes könnte die Prognose dieser Patienten somit wesentlich verbessert werden.

Antiarrhythmika sind zur effektiven Verhütung des plötzlichen Herztodes (Sudden Death = SD) bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) und schlechter Linksventrikelfunktion *nicht geeignet*: Amiodaron ist bei schlechter Ventrikelfunktion mehr oder weniger prognoseneutral, Klasse-I-Antiarrhythmika sind schädlich (Proarrhythmie).

Von den klassischen Medikamenten zur Therapie der Herzinsuffizienz reduzieren Beta-blocker den plötzlichen Herztod deutlich, Aldosteron-Antagonisten mäßig, ACE-Hemmer sind unwirksam.

Der implantierbare Cardioverter/Defibrillator (ICD), ein Gerät, das in der Lage ist, bösartige Rhythmusstörungen zu erkennen und durch Stimulation oder Defibrillation zu beenden, eignet sich zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes. Zum Nutzen der ICD-Implantation bei Patienten mit schlechter Ventrikelfunktion, die bisher noch keine böse Kammerarrhythmie erlitten haben (Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes), gibt es insgesamt 10 Studien. In 2 Studien war neben schlechter Ventrikelfunktion auf Basis einer KHK auch eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) mit auslösbarer Arrhythmie als Eingangskriterium erforderlich. In den anderen 8 Studien bei Patienten mit KHK (3 Studien), Kardiomyopathie (3 Studien) oder gemischten Kollektiven (2 Studien) wurden die Patienten auf Basis der schlechten Pumpfunktion aber ohne EPU ausgewählt.

Die Ergebnisse der erwähnten ICD-Studien können wie folgt zusammengefasst werden:

- Bei Berücksichtigung aller Studien führt die prophylaktische ICD-Implantation zu einer Senkung der Gesamt mortalität um etwa 20 % oder um absolut 2 % pro Jahr.

- Der Benefit war deutlich größer in den beiden Studien mit positiver EPU als Auswahlkriterium (Mortalitätssenkung -57 %, absolut -7,9 % pro Jahr)
- und kleiner, wenn die ICD-Indikation nur auf Basis der schlechten Ventrikelfunktion gestellt wurde (Mortalität -15 %, absolut -1,4 % pro Jahr).
- Dieser Benefit scheint vielleicht nur moderat, ist aber durchaus vergleichbar mit anderen anerkannten Therapien (z. B. Bypass versus medikamentöse Therapie).
- Allerdings kann der ICD den plötzlichen Herztod nicht eliminieren, sondern nur um etwa 50 bis 60 % reduzieren, z. B. weil Kammerarrhythmie nicht terminierbar oder sofort wiederkehrend („electric storm“) sind oder nicht arrhythmogene „Sudden Death“-Ursachen (elektromechanische Dissoziation, Lungenembolie, Hirnblutung etc.) vorliegen.

Nachteile des ICD

Im Gegensatz zu den meisten anderen prognosebessernden Therapieformen führt der ICD zu keiner Besserung der Lebensqualität. Komplikationen können die Lebensqualität sogar verschlechtern. Viele Komplikationen sind jenen nach Schrittmacherimplantation vergleichbar.

Von den abgegebenen Schocktherapien sind etwa 1/3 adäquat (Reaktion auf eine Kammerarrhythmie) und lebensrettend, etwa 1/3 adäquat, aber nicht lebensrettend (nicht jede Kammerarrhythmie ist tödlich) und etwa 1/3 inadäquat (meist Folge von supraventrikulären Rhythmusstörungen).

Erwähnenswert ist auch das ICD-Paradoxon: Bei weit über 50 % der Patienten wird der ICD nie aktiv. Bei jenen, die einen Schock erhalten (adäquat oder inadäquat),

verschlechtert sich danach die Prognose deutlich. Der ICD ist auch eine außerordentlich teure Therapie. Die Gerätekosten inklusive Elektroden sind mit 20.000 bis 30.000 Euro den Kosten eines Autos vergleichbar.

Patienten-Selektion

Ein möglichst breiter ungezielter Einsatz der Defibrillatortherapie ist weder medizinisch (Komplikationen, Nebenwirkungen) noch ökonomisch wünschenswert. Leider ist es bisher nicht gelungen, allgemein anerkannte Kriterien für den gezielteren Einsatz der Defibrillatortherapie zu definieren. Bei der Entscheidung für oder gegen diese Therapieform ist vielfach auch Hausverstand gefragt. Im Regelfall sollten Kandidaten für einen primär prophylaktischen ICD folgende Kriterien erfüllen:

1. Aufwurffraktion (EF) unter 35 %:

EF < 35 oder < 30 % war das Eingangskriterium in allen ICD-Primärprophylaxestudien ohne EPU. Erwähnenswert ist, dass die Methoden zur quantitativen Bestimmung der Auswurffraktion keineswegs perfekt übereinstimmen und auch nicht perfekt reproduzierbar sind.

Wir verwenden derzeit zur endgültigen Entscheidung die Auswurffraktion laut Magnetresonanztomographie (gilt derzeit am ehesten als „Gold-Standard“), alternativ könnte auch der Mittelwert aus 2 unabhängigen Methoden verwendet werden.

2. Voll ausgebaute Herzinsuffizienztherapie:

Der Ausbau der HI-Therapie braucht in der Regel viele Wochen. In dieser Zeit besteht die Chance, dass sich der Ventrikel spontan erholt (Myokarditis, „stunned myocardium“ nach schwerer Ischämie). Auch bedingt die medikamentöse

HI-Therapie selbst eine Besserung der Ventrikelfunktion in variablem Ausmaß. Schließlich führt die medikamentöse HI-Therapie speziell mit Betablockern und Aldosteron-Antagonisten auch zu einer Reduktion der Sudden-Death-Rate, welche in ihrem Ausmaß mit der ICD-Therapie vergleichbar ist!

3. **Sonst gute Prognose:** Dies bedeutet

- *Stabile, gut kontrollierte Herzinsuffizienz* (eine Ausnahme sind Patienten, deren schwere Herzinsuffizienz durch

die gleichzeitige Implantation eines Resynchronisations-Schrittmachers gebessert werden kann).

- *Keine schweren Begleitkrankheiten:* Diesbezüglich gibt es Daten zur Niereninsuffizienz – in der MADIT-2-Studie haben ICD-Empfänger mit schwerer Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin > 2,5 mg% oder Clearance < 30 ml) vom ICD überhaupt nicht profitiert. Es versteht sich von selbst, dass auch eine schwere Lebererkrankung (z. B.

fortgeschrittene Zirrhose), eine schwere Lungenerkrankung, schwere neurologische Krankheiten, schlechter Allgemeinzustand oder Malignome einen ICD nicht sinnvoll erscheinen lassen.

- Die Frage einer *Altersgrenze* ist schwieriger zu beurteilen. Die Teilnehmer in den randomisierten Studien waren im Mittel 62 Jahre. Alte Patienten durften zwar durchaus eingeschlossen werden, waren aber mit Sicherheit eine positive Auslese. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass eine Metaanalyse aller Sekundärpräventionsstudien für Patienten über 75 Jahre keinen Benefit gezeigt hat (nicht einmal einen Trend). Dies ist deshalb bemerkenswert, weil der Benefit der ICD-Therapie in der Sekundärprävention, also bei Patienten, die bereits eine maligne Kammerarrhythmie erlitten hatten, deutlich höher ist als in der Primärprävention.
- *Lee et al.* (JACC 49: 2408) haben an einer großen Patientenzahl die Prognose nach ICD-Implantation in Abhängigkeit von Alter, Herzinsuffizienz und Begleitkrankheiten analysiert. Obwohl die Begleitkrankheiten nur nach Codes erfasst und nicht quantifiziert wurden, liefert die Arbeit dennoch hilfreiche Tabellen, um jene Fälle zu erfassen, die auch mit ICD eine sehr schlechte Prognose haben.

Zu gut für ICD?

Eine retrospektive Analyse der MADIT-2-Studie hat gezeigt, dass Patienten unter 70 Jahren, mit oligosymptomatischer HI (NYHA 2), schlankem Kammerkomplex, Sinusrhythmus und normaler Nierenfunktion (alle Kriterien immerhin bei 30 % Patienten des Gesamtkollektivs erfüllt), auch ohne ICD eine recht gute Prognose hatten, die durch den ICD nicht gebessert wurde. Auch gibt es Daten, dass Patienten mit guter Leistungsfähigkeit trotz schlechter Ventrikelfunktion (Sauerstoffaufnahme > 18 ml/Minute/kg) bei konservativer Therapie eine so gute Prognose haben (Mortalität 2 % pro Jahr), dass ein ICD-Benefit unwahrscheinlich scheint. Das Konzept „zu gut für ICD“ ist intuitiv, aber schwer verständlich und wird von uns nicht konsequent umgesetzt. ■

Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Salzburg Congress
3. 6. – 6. 6. 2009

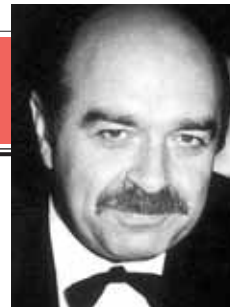
Jahrestagung
2009

Wissenschaftliche Leitung
und Organisation:
Univ.-Prof. Dr. Kurt HUBER
(Präsident)
Univ.-Prof. Dr. Franz WEIDINGER
(Sekretär)

Sekretariat:
Edith Tanzl, Ingrid Lackinger
Österr. Kardiologische Gesellschaft
Univ.-Klinik Innere Med. II,
Abt. Kardiologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Tel.: (+43/1) 40 400-4614, 4618
Fax: (+43/1) 40 400-4216
office@atcardio.at

www.atcardio.at

Fachausstellung:
Medizinische Ausstellungs- und
Werbegesellschaft
Freyung 6, A-1010 Wien
Sonja Chmella
Tel.: (+43/1) 536 63 32
Fax: (+43/1) 535 60 16
ma@w@media.co.at



Enge Wechselwirkungen zwischen kardiovaskulärem und renalem System

Niereninsuffizienz bei Herzinsuffizienz

Die Interaktion von Herz- und Niereninsuffizienz ist in der täglichen Praxis ein häufiges und klinisch bedeutsames Problem. Diese Interaktion kann aus kardialer Sicht („The heart tells the kidney what to do“) und aus nephrologischer Sicht („The kidney tells the heart what to do“) betrachtet werden.

Pathomechanismen

Warum kommt es bei Herzinsuffizienz zur Niereninsuffizienz? Mit der Entwicklung der Herzinsuffizienz, d. h. Abnahme der kardialen Auswurfleistung, kommt es zur Abnahme des Herzminutenvolumens und zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Die Folge ist eine Retention von Flüssigkeit mit einer weiteren Abnahme der kardialen Auswurfleistung, Zunahme der Ödembildung und einer weiteren Abnahme der Nierenfunktion (doppelter Circulus vitiosus).

Die renale Hypoperfusion bei Herzinsuffizienz führt zur *Aktivierung der systemischen und renalen Vasokonstriktoren* Angiotensin II, Aldosteron, und Endothelin-1. Durch Unterfüllung des arteriellen Systems wird über Barorezeptoren das sympathoadrenerge System aktiviert mit konsekutiver Renin- und Vasopressinproduktion. Die Aktivierung von Vasopressoren führt nicht nur zur Aufrechterhaltung des ursprünglichen Blutdrucks, sondern durch afferente Renovasokonstriktion zur Abnahme des renalen Blutflusses, zumal sich bei Herzinsuffizienz zunehmend eine Resistenz gegenüber afferenten Renovasodilatoren wie z. B. atriales natriuretisches Peptid entwickelt.

Die *Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)* und die *Aktivierung des sympathoadrenergen Systems* steigern die Rückresorption von Natrium und Wasser im Bereich des proximalen Tubulus. Dadurch nimmt das Natriumangebot im Bereich des distalen Tubulus ab. Natrium- und Wasserretention erhöhen den kardialen Füllungsdruck und aggravieren dadurch das Problem der Herzinsuffizienz. Vasokonstriktoren

wie Angiotensin II, Aldosteron und Endothelin-1 sind auch Proliferations- und Wachstumsfaktoren, die nicht nur Organhypertrophie und Fibrose induzieren, sondern auch als proinflammatorische Stimuli den chronischen Entzündungsprozess bei chronischer Herzinsuffizienz unterhalten.

Bei unilateral nephrektomierten Ratten mit konsekutiver Hyperfiltration und Hyperplasie der verbliebenen Niere führt ein experimentell induzierter Myokardinfarkt zur Albuminurie, zur Proteinurie und zur glomerulären Sklerose. Diese renalen Schäden, ausgelöst durch eine Verschlechterung der kardialen Hämodynamik, werden offensichtlich durch Aktivierung des RAAS induziert, da Inhibitoren des RAAS diese renalen Komplikationen nach experimentell induziertem Myokardinfarkt verhindern.

Nach dem 45. Lebensjahr nimmt die Nierenfunktion (auch beim primär Nierengesunden) *durch renale „Alterungsprozesse“* langsam, aber kontinuierlich ab (um etwa 8 ml/min/1,73 m² pro Dekade). Diese Abnahme der Nierenfunktion wird durch Komplikationen wie systemische Hypertonie oder Diabetes mellitus verstärkt, allerdings auch durch kardiovaskuläre und primär kardiale Erkrankungen.

Prädiktoren und Risikofaktoren

Nierenfunktion – Prädiktor für die Morbidität und Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen: Während man früher die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz als Epiphänomen angesehen hatte, belegen neuere Daten eindeutig den hohen Stellenwert der Nierenfunktion als Prädiktor

für die Morbidität und Mortalität der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Der Abfall der GFR ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz der bessere Prädiktor für die Mortalität dieser Patienten als die Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder die Kategorisierung der Patienten nach der NYHA-Klasse.

Die chronische Herzinsuffizienz – kardioresnales und neurohumorales Syndrom: Das Serum-Kreatinin ist gerade bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein schlechter Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion. Besser eignet sich die Bestimmung der GFR anhand der Kreatinin-Clearance oder errechnet mit der Formel nach Cockcroft und Gault oder anhand der MDRD-Formel. Eine GFR < 60 ml/min gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion. Die Bedeutung der Nierenfunktion für die Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz wurde in der CHART-Studie (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District) evaluiert. Die 1.278 Patienten wurden in 3 Gruppen unterteilt:

- GFR > 60 ml/min/1,73 m²
- GFR 30–59 ml/min/1,73 m²
- GFR < 30 ml/min/1,73 m²

Mit Rückgang der Nierenfunktion nahm bei diesen Patienten der kombinierte Endpunkt Mortalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zu.

Kardiovaskuläre Erkrankungen verlaufen aggressiv, wenn gleichzeitig eine Niereninsuffizienz vorliegt. Daher sollten bei diesen Patienten frühzeitig etablierte kardiovaskuläre

HERZINSUFFIZIENZ

Therapieprinzipien realisiert werden: normotensive Blutdruckwerte (unter Verwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Blockern) sowie Therapie mit Statinen und Thrombozytenaggregations-Hemmer. Die Albuminurie und Proteinurie sollten soweit möglich reduziert werden. Eine Abnahme der Albuminurie und/oder Proteinurie erfolgt mit Blutdrucknormalisierung und/oder Therapie mit ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-II-Blockern.

Niereninsuffizienz – Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen: Mit Rückgang der Nierenfunktion akkumulieren nicht-traditionelle Risikofaktoren und potenzieren dadurch das bereits durch traditionelle Risikofaktoren hohe präexistente kardiovaskuläre Risiko der Patienten (> Tab.). Mit Abnahme der Nierenfunktion nehmen kardiovaskuläre Komplikationen zu.

Nach Beobachtungsstudien ist bei Dialysepatienten die Prävalenz der Herzinsuffizienz 12–36-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Bei Dialysepatienten mit Herzinsuffizienz ist die Überlebensrate um 50 % reduziert verglichen mit Patienten ohne Herzinsuffizienz.

Die Herzinsuffizienz – häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor für die Mortalität der Dialysepopulation: Erstaunlicherweise bessert eine Nierentransplantation teilweise beträchtlich die verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von Dialysepatienten. In einer 2005 publizierten Studie von Wali et al. wurden 15 Dialysepatienten mit einer LVEF von $31,6 \pm 6,7$ % nierentransplantiert. 12 Monate später betrug die LVEF dieser Patienten $52,2 \pm 12,0$ %. Je länger die Patienten dialysepflichtig waren, desto unwahr-



scheinlicher war nach Nierentransplantation die Erholung der kardialen Dysfunktion. Insgesamt besserte sich die LVEF bei 86 % der Patienten nach Nierentransplantation, bei mehr als 2/3 der Patienten besserte sich die NYHA-Klasse teilweise deutlich.

Für die Erklärung dieser Befunde bieten sich mehrere Möglichkeiten an: Die Urämie stellt eine komplexe metabolische Störung dar. Das urämische Milieu hat negative Effekte auf die myokardiale Kontraktilität und Funktion. Eine prolongierte Exposition gegenüber Urämietoxinen kann Apoptose der Myozyten und Fibrose begünstigen. Eine reduzierte Clearance von Mittelmole-

külen (als eine Fraktion der Urämietoxine) ist mit einer erhöhten kardialen Sterblichkeit assoziiert. Eine Beseitigung des urämischen Milieus durch die Nierentransplantation führt offensichtlich trotz vermehrter Volumenexposition zur Erholung der kardialen Dysfunktion.

Nierenarterienstenose versus Koronararterienstenose

Fallbeispiel: Etwa 80 % der Patienten mit atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose haben eine interventionsbedürftige koronare Herzerkrankung. Bei einem 1923 geborenen Patienten war eine langsame, aber kontinuierliche Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Kreatininanstieg auf 2,8 mg/dl ohne jeglichen Hinweis auf eine Nierenerkrankung auffällig. Unter dem Verdacht einer ischämischen Nephropathie wurde der Patient am 3. 7. 2007 angiographiert. MR-angiographisch fand sich eine mehr als 90%ige Lumeneinengung am Abgang der rechten A. renalis und eine ca. 50%ige Lumeneinengung im Bereich der linken A. renalis. Nach PTA und Stentimplantation in die rechte A. renalis ergab sich bei der Laborkontrolle am 1. 10. 2007 ein Serum-Kreatinin von 1,48 mg/dl. Im Oktober 2007 erhielt der Patient 3 LAD-Koronarstents und im Jänner 2008 3 RCA-Koronarstents. Gegenwärtig hat der Patient

Tab.: Traditionelle und nicht-traditionelle Risikofaktoren (RF) bei chronischer Niereninsuffizienz

Traditionelle RF	Nicht-traditionelle RF
Rauchen	Inflammation
Hypertonie	oxidativer Stress
Diabetes mellitus	Carbonylstress
Hyperlipidämie	Hyperhomozysteinämie
Bewegungsmangel	erhöhte ADMA*-Spiegel
Übergewicht	Hyperphosphatämie
Alter	Insulinresistenz
männliches Geschlecht	Malnutrition
	Anämie

* asymmetrisches Dimethylarginin

unter Kombination von Plavix® 75 mg und ThromboASS® 100 mg pro Tag eine Serum-Kreatinin von 1,2 mg/dl.

Nierenarterienstenosen häufig asymptomatisch: Häufig entwickeln sich Nierenarterienstenosen asymptomatisch, etwa 2/3 der Patienten sind hypertensiv. Ein Teil der Patienten mit Nierenarterienstenose wird durch Hochdruckkrisen oder Lungenödem auffällig. Die ischämische Nephropathie ist in vielen Ländern bereits eine häufige Ursache der chronischen Niereninsuffizienz. Nierenarterienstenosen sind mit anderen Gefäßkomplikationen assoziiert. Meist werden renovaskuläre Komplikationen erst im fortgeschrittenen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz durch Anstieg des Serum-Kreatinins diagnostiziert (der über-

wiegende Teil der Patienten wird im Stadium III mit einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 30 und 59 ml/min erfasst). In einer Studie fanden sich bei 17 von 23 asymptomatischen Patienten mit Nierenarterienstenose hochgradige Koronararterienstenose(n).

Enge Assoziation zwischen Koronar- und Nierenarterienstenose(n): Je nach untersuchtem Patientengut lässt sich eine Nierenarterienstenose bei 5–18 % der Patienten mit koronarer Herzerkrankung nachweisen. Diese Daten belegen die enge Assoziation zwischen Koronar- und Nierenarterienstenose(n). Stenosen in einem dieser arteriellen Versorgungsgebiete sollten immer Anlass für eine Kontrolluntersuchung in anderen arteriellen Versorgungsbereichen sein. ■

FACT-BOX

Mit der Entwicklung der Herzinsuffizienz kommt es zur Niereninsuffizienz u. a. durch die Aktivierung afferenter Renovaskonstriktoren (z. B. Angiotensin II, Endothelin-1, sympathoadrenes System). Diese Vasokonstriktoren sind auch Proliferations-, Wachstums- und Entzündungsfaktoren. Durch die Akkumulation von traditionellen und nicht-traditionellen Risikofaktoren bei Niereninsuffizienz nehmen kardiovaskuläre Komplikationen erheblich zu. Renale Gefäßkomplikationen sind häufig mit koronaren Gefäßkomplikationen assoziiert. Eine enge Kooperation zwischen Kardiologen und Nephrologen ist zum Wohl der Patienten unerlässlich.

SPEZIELL FÜR
ALLGEMEINMEDIZINER

9. Consensus Meeting

DER AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ

www.herzvital.at



„Prävention und Therapie
der Herzinsuffizienz“

Sa 14. Februar 2009
9.00–13.00 Uhr

Hofstallung des MuseumsQuartiers Wien



VERANSTALTER:

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

med **Congress**

**VERANSTALTUNGSSEKRETARIAT,
FACHAUSSTELLUNG UND PROGRAMM:**

medCongress, Gabriele Rech

2221 Gr. Schweinbarth

Hochleitengasse 34/Top 1

Tel.: 02289 430 89

Fax: 02289 430 99

E-mail: office@medcongress.at

NT-proBNP in der niedergelassenen Praxis

Risikopatienten identifizieren, Ereignisraten reduzieren

Abwendbar gefährliche Verläufe zu erkennen und zu verhindern ist eine der kardinalen Aufgaben in der medizinischen Primärversorgung. Mit NT-proBNP steht ein kostengünstiger und valider Parameter für das kardiovaskuläre Risiko zur Verfügung, dessen Vorhersagekraft auch bei Diabetespatienten belegt ist.

Redaktion: Dr. Claudia Uhlir

Das Management von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen wird entscheidend von deren Risikoprofil beeinflusst. Vor der Therapieplanung steht daher die Risikoabschätzung, in die in der niedergelassenen Praxis üblicherweise die klassischen Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Blutdruck, LDL- und HDL-Cholesterin, HbA_{1c} und Rauchen einbezogen werden.

Ein einfacher und kostensparender Parameter übertrifft alle diese Faktoren in ihrer Aussagekraft: die Plasma-Konzentration von NT-proBNP.

Bei Diabetikern kann durch Bestimmung von NT-proBNP mit einer einzigen Blutabnahme das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb des nächsten Jahres mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Das zeigt eine im renommierten „European Heart Journal“ online publizierte österreichische Studie von Hülsmann et al.¹

Risikoabschätzung mit hoher Sicherheit: 70 % aller Diabetiker sterben an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ihr kardiovaskuläres Risiko ist 2- bis 3-mal so hoch wie das von Nicht-Diabetikern und entspricht damit jenem von Post-Myokardinfarkt-Patienten. Die individuelle Risikoabschätzung hat bei diesen Patientinnen besondere Relevanz.

Hülsmann et al. untersuchten den prognostischen Wert des neurohumoralen Markers NT-proBNP für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei 631 Diabetikern.¹ Endpunkte waren ungeplante Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod in einem Zeitraum von 12 Monaten.

Es zeigte sich, dass ein NT-proBNP-Wert im Normbereich (< 125 pg/ml) ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der folgenden 12

Monate mit einer Sicherheit von 98 % ausschließt. Damit ist die Vorhersagekraft dieses Parameters allen anderen untersuchten Parametern, darunter auch Hypertonie in der Anamnese, Herzerkrankungen, Rauchen, Diabetesdauer, BMI, Blutdruck, NYHA-Klasse, Dyspnoe-Score, LDL-Cholesterin, HbA_{1c}, Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate, überlegen.

Wie die Studienautoren betonen, ersetzt der Test die Evaluierung der konventionellen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht, er erweitert jedoch das Spektrum um einen leicht erhebbaren Parameter mit hohem prädiktiven Wert. Klinisch ebenfalls von Relevanz ist, dass NT-proBNP durch eine optimierte kardiale Therapie signifikant beeinflusst werden kann.

Biomarker – Kosteneinsparungspotenzial nachgewiesen: Neben dem medizinischen Benefit ist auch der ökonomische Nutzen von Biomar-

kern in der Primärversorgung nachgewiesen. Eine von der Universität Zürich geleitete Cluster-randomisierte kontrollierte Studie zeigt, dass der Einsatz der Biomarker Troponin T (cTnT), NT-proBNP und/oder D-Dimer im niedergelassenen Bereich („Point of Care“-Testung) bei Patienten mit Thoraxschmerzen, Dyspnoe oder Symptomen einer Thromboembolie nicht nur die Diagnose und Risikoeinschätzung der Patienten verbessert, sondern auch sozioökonomisch äußerst sinnvoll ist.

In der Untersuchung von Scuzs et al. konnten mit der „Point of Care“-Testung Einsparungen von durchschnittlich 3.000 CHF (umgerechnet etwa 2.000 Euro) pro Patient erzielt werden. Denn mit der verlässlichen Ausschlussdiagnose (negativ prädiktiver Wert aller Marker zwischen 95–100 %) und der dadurch besseren Risikoeinschätzung wurden nicht nur unnötige weitere Konsultationen vermieden, sondern es sank auch die Zahl vermeidbarer Krankentransporte und

Biomarker in der allgemeinmedizinischen Praxis

NT-proBNP: hoher prognostischer Wert bei Diabetespatienten

- Ein NT-proBNP im Normbereich (< 125 pg/ml) schließt ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der folgenden 12 Monate mit einer Sicherheit von 98 % aus.
- Die kardiale Risikoeinschätzung mit NT-proBNP ist klassischen Parametern wie Blutdruck, HbA_{1c}, Rauchen oder BMI, Diabetesdauer, NYHA-Klasse, Dyspnoe-Score, LDL-Cholesterin, Kreatinin oder glomeruläre Filtrationsrate überlegen.

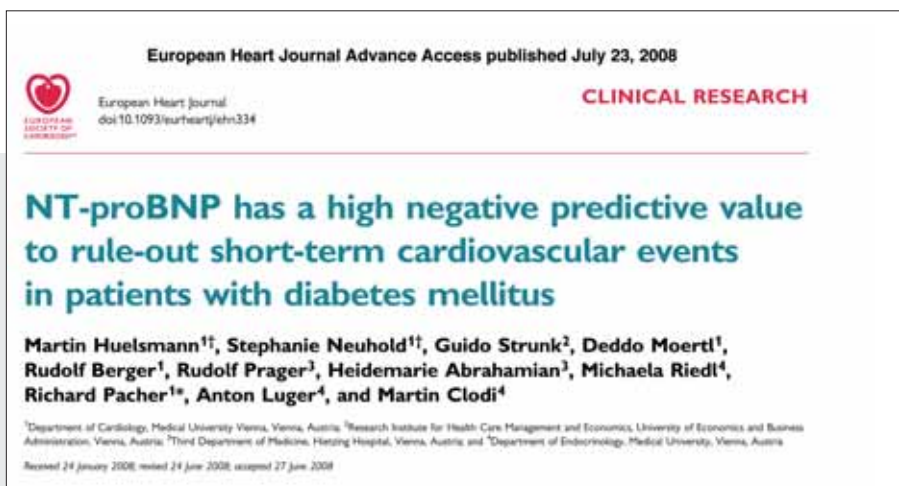
Kostenspareffekt der Point-of-Care-Testung (Troponin T, NT-proBNP, D-Dimer)

- POC-Testung spart gegenüber konventioneller Diagnose etwa 3.000 CHF/Patienten (umgerechnet etwa 2.000 Euro).
- Der kostensparende Effekt resultiert vor allem aus weniger Spitalweisungen, weniger Notfalltransporten, weniger Hospitalisierungen und insgesamt kürzeren Spitalsaufenthalten.

Spitalsaufenthalte, und es gingen weniger Arbeitstage verloren. Mit der Point-of-Care-Testung verringerte sich die Hospitalisierungsrate von 32,9 % auf 13,4 %, die Krankenhausaufenthaltsdauer von 3,08 auf 1,18 Tage und die Zahl der verlorenen Arbeitsta-

ge bei erwerbstätigen Patienten von durchschnittlich 8,16 auf 4,05 Tage. Vom Einsatz dieses Tests profitiert also nicht nur der einzelne Patient, sondern durch den kostendämpfenden Effekt auch die Allgemeinheit. ■

¹ NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus, Martin Huelsmann, Stephanie Neuhold, Guido Strunk, Deddo Moertl, Rudolf Berger, Rudolf Prager, Heidemarie Abrahamian, Michaela Riedl, Richard Pacher¹, Anton Luger, and Martin Clodi, European Heart Journal; doi:10.1093/eurheartj/ehn334



Mit einer großen Studie der Klinischen Abteilung für Kardiologie und der Klinischen Abteilung für Endokrinologie der MedUni Wien konnte ein neuer „Laborparameter“ zur Einschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus gefunden werden. Der einfache Blutabnahme zu erhebende Parameter soll ÄrztInnen in Zukunft bei der Therapiegestaltung helfen.

Die Studie wurde unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, Univ.-Prof. Dr. Anton Luger, Univ.-Prof. Dr. Martin Hülsmann und Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel und an der 3. Medizinischen Abteilung des KH Lainz (Leiter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager) durchgeführt. Als Grundlage dienen die Daten von 631 PatientInnen mit Diabetes mellitus.

Im Zuge der Studie konnten die WissenschaftlerInnen zeigen, dass die Plasma-Konzentration von NT-proBNP (einem Spaltprodukt des Peptids BNP) der stärkste unabhängige Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen und Tod in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ist. „Die Plasma-Konzentration von NT-proBNP war dabei in seiner Aussagekraft allen anderen Parametern überlegen, die sonst für dieses Risiko herangezogen werden“, so Univ.-Prof. Dr. Anton Luger von der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der MedUni Wien. Das betrifft auch die klassischen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetesdauer, Body-Mass-Index, Blutdruck, Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung, LDL-Cholesterin, Blutzucker-Einstellung (HbA_{1c}), glomerulärer Filtrationsrate und Rauchen.

Zwei Drittel aller DiabetikerInnen versterben an Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Dieser leicht und kostengünstig durch nur eine Blutabnahme zu erhebende Parameter stellt eine wesentliche Entscheidungshilfe für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen mit Diabetes mellitus dar. „Das ist von besonderer Bedeutung, da 70 % aller DiabetikerInnen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen versterben und das Risiko von DiabetikerInnen für kardiovaskuläre Erkrankungen 2- bis 3-mal so hoch ist wie jenes von Nicht-DiabetikerInnen“, so Prof. Luger. Dennoch ersetzen die Ergebnisse der groß angelegten Studie bei DiabetikerInnen nicht die schon bisher bekannte Bedeutung der Kontrolle aller Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sie erweitern jedoch dieses Spektrum um einen leicht erhebenden Parameter, was auch entsprechende therapeutische Implikationen hat, da NT-proBNP durch Optimierung der kardialen Therapie signifikant beeinflusst werden kann.“ ■

M. Huelsmann, S. Neuhold, G. Strunk, D. Moertl, R. Berger, R. Prager, H. Abrahamian, M. Riedl, R. Pacher, A. Luger, M. Clodi: **NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus.** European Heart Journal 2008, Jul 23, Epub ahead of print <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/ehn334v1>

SEAS-Studie

LDL-Senkung im Vordergrund

Österreichische Experten sehen durch die Reduktion ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse in der SEAS-Studie den Nutzen einer lipidsenkenden Therapie mit Simvastatin/Ezetimib bestätigt. Ein erhöhtes Krebsrisiko wird nach allen bisherigen klinischen Erfahrungen mit Ezetimib und Statinen nicht gesehen.

Redaktion: Gerald Maischberger

Verschiedene Studien der vergangenen Jahre ließen vermuten, dass hohe LDL-Cholesterin (LDL-C)-Spiegel an der Entstehung von Aortenklappen-Erkrankungen beteiligt sind und lipidsenkende Medikamente daher einen positiven Einfluss auf atherosklerotische Aortenklappen-Veränderungen ausüben könnten. Die zur diesjährigen Jahrestagung der Europäischen Kardiologengesellschaft präsentierte SEAS-Studie (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)¹ ist die erste große randomisierte Studie zum kardiovaskulären Nutzen einer aggressiven Lipidsenkung bei Patienten mit Aortenstenose. In SEAS wurden 1.873 Patienten mit leichter bis mittelschwerer, asymptomatischer Aortenstenose aufgenommen, bei denen keine klare Indikation für eine Behandlung mit cholesterinsenkenden Arzneimitteln gegeben war. Patienten mit rheumatischer Aortenklappenstenose, Diabetes, koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz waren ausgeschlossen. Die Probanden der Verumgruppe wurden mit einer Fixkombination aus 40 mg Simvastatin und 10 mg Ezetimib (Inegy®) oder Placebo behandelt. Ausgehend von einem mittleren LDL-C von 140 mg/dl kam es innerhalb von 8 Wochen zu einer LDL-C-Reduktion von durchschnittlich 61 % gegenüber Placebo – ein Ergebnis, das nach Aussage von Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl (Landeskrankenhaus Wien, Mistelbach) mit einer Statin-Monotherapie „nur sehr schwer erreichbar“ wäre.

SEAS-Ergebnisse im Überblick

Der primäre Studienendpunkt umfasste schwere kardiovaskuläre (KV) Ereignisse

im Zusammenhang mit Aortenklappen-Erkrankung und/oder Atherosklerose. Sekundäre Endpunkte waren die separaten Komponenten des primären Endpunktes – einerseits Folgekomplikationen der Aortenklappenstenose (Aortenklappenersatz, chronische Herzinsuffizienz nach Verschlechterung einer Aortenstenose und KV-Tod), andererseits ischämische KV-Ereignisse (nicht-fataler Myokardinfarkt, Koronararterienbypass-Operation oder perkutane Koronarintervention, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall und KV-Tod).

Während im Hinblick auf den primären und auf den aortenklappenbezogenen sekundären Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gefunden wurden, waren ischämische KV-Ereignisse unter Simvastatin/Ezetimib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 22 % reduziert (Inzidenz; 15,7 vs. 20,1 %; $p = 0,02$); dabei wurden insbesondere weniger Bypass-Operationen erforderlich.

Erhöhtes Krebsrisiko unwahrscheinlich

Bei ansonsten ausgezeichneter Verträglichkeit der Intervention wurden in der Verumgruppe signifikant mehr Neoplasien (11,1 vs. 7,5 %; $p = 0,01$) und numerisch mehr krebbsbedingte Todesfälle (4,1 vs. 2,5 %) gemeldet als in der Placebogruppe. Eine unabhängige Analyse² von 2 laufenden Inegy®-Studien (SHARP, IMPROVE-IT) mit insgesamt rund 21.000 Patienten fand allerdings keine Hinweis auf eine Erhöhung des Krebsrisikos durch Simvastatin/Ezetimib. Zudem spricht der Befund, dass die erhöhte Krebs-

mortalität in der SEAS-Verumgruppe nicht mit einer bestimmten Krebsart assoziiert war und sich bei fortgesetzter Behandlung nicht verstärkte, gegen einen tumorfördernden Effekt der Medikation.

Auch aus statistischer Sicht sind Rückschlüsse auf ein vermehrtes Auftreten von Krebs nicht zulässig, so Univ.-Prof. Dr. Karl Pfeiffer (Medizinische Universität Innsbruck): „Die SEAS-Ergebnisse zur Krebshäufigkeit sind nur hypothesengenerierend und nicht konfirmatorisch. Um eine valide Aussage in Richtung „severe adverse events“ machen zu können, ist die Fallzahl viel zu niedrig.“ Zu einem ähnlichen Schluss kommt Univ.-Prof. Dr. Michael Micksche vom Institut für Krebsforschung an der Medizinischen Universität Wien: „Die Analyse der drei derzeit verfügbaren Studien mit Ezetimib lässt keinen zuverlässigen Beweis eines erhöhten Auftretens von Krebs zu. Die Ergebnisse von SEAS sind als Zufallsbefund einzuschätzen.“

FAZIT: Die SEAS-Ergebnisse liefern keinen Beleg für eine Verlangsamung des Verlaufs einer Aortenstenose durch eine intensive lipidsenkende Therapie. Allerdings konnte eine signifikante Reduktion ischämischer bedingter kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Die mit der Studienmedikation erzielte LDL-C-Senkung um mehr als 60 % innerhalb von 8 Wochen war mit keiner erhöhten Inzidenz behandlungsassoziierter Nebenwirkungen assoziiert. Die unerwartete Häufung von Krebserkrankungen ist mit größter Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu werten. ■

¹ Rossebo et al., SEAS Investigators, NEJM2008; 359:1343

² Peto et al., NEJM 2008; 359:1357

INEGY®

Kraftvolle LDL-C Senkung durch Hemmung von Cholesterinabsorption und -produktion



113

INEGY® ist mit folgender Regel (hellgelber Bereich) verschreibbar:

„Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulären Risiko, wenn der LDL Wert unter bestehender Statintherapie höher als 113 mg/dl liegt, um einen LDL-Zielwert von 100 mg/dl zu erreichen und zu halten.“

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation.
Fachkurzinformation siehe Seite 50, 51

sp Aesca Pharma
AESCA Pharma GmbH
A-1120 Wien, EURO PLAZA Gebäude G, Am Euro Platz 2

MSD
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 6

INEGY®

(Ezetimib / Simvastatin)

DUAL POWER!

Thromboembolische Komplikationen, hypertone Entgleisung, Abnahme der linksventrikulären Auswurfkraft, Herzinsuffizienz

Kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil ausgewählter Substanzen in der Onkologie

Zahlreiche neue Medikamente wurden in den letzten Jahren für die Behandlung von Patienten mit onkologischen Erkrankungen eingeführt. Einige dieser Medikamente wie erythropoeseestimulierende Substanzen, antiangiogenetische Substanzen sowie Trastuzumab können kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorrufen.

Erythropoeseestimulierende Substanzen

ESAs (erythropoeseestimulierende Substanzen) werden einerseits in der Nephrologie zur Behandlung der renalen Anämie, andererseits in der Onkologie zur Therapie der chemotherapieinduzierten Anämie seit fast 2 Jahrzehnten eingesetzt. Im Allgemeinen zeigen diese Präparate (Erythropoetin alpha, Erythropoetin beta und Darbepoetin) eine zufrieden stellende Toleranz, allerdings kann es zu kardiovaskulären Nebenwirkungen im Sinne von *hypertonen Entgleisungen*, aber auch *thromboembolischen Komplikationen* kommen.

Eine behandlungspflichtige arterielle Hypertonie wird bei etwa 1 bis 3 % der Behandelten beobachtet, insbesondere bei PatientInnen mit renaler Anämie, die unter kardiovaskulären Vorerkrankungen leiden. Bei onkologischen Patienten wird diese Nebenwirkung nur selten beschrieben.

Bei etwa 6 % der onkologischen PatientInnen kommt es unter Anwendung von ESAs zu *thromboembolischen Ereignissen*. Im Wesentlichen werden vorwiegend periphere thromboembolische Komplikationen in den unteren Extremitäten und relativ selten Pulmonalembolien sowie Thrombosen des zerebralen Gefäßkreislaufs (apoplektischer Insult) beobachtet. Werden erythropoeseestimulierende Substanzen bei PatientInnen, die unter bestimmten Therapien wie Thalidomid plus Dexamethason bzw. Revlimid plus Dexamethason oder Anthrazyklinen plus Dexamethason stehen, verabreicht, so ist mit einer erhöhten Thromboembolie-Komplikationsrate (bis zu 30 %) zu rechnen. In diesen Fällen sollte unbedingt eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure bzw. niedermolekularem Heparin vorgenommen werden.

Antiangiogenetische Substanzen

Bei den antiangiogenetischen Substanzen, die kardiovaskuläre Nebenwirkungen aufweisen, sind vor allem Bevacizumab (Avastin®) und Sunitinib (Sutent®) zu nennen.

Bevacizumab: Der Antikörper gegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ist mittlerweile zur Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolon- und Rektumkarzinom, metastasiertem Mammakarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom sowie Nierenkarzinom zugelassen. Zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen zählen *arterielle Hypertonie, thromboembolische Komplikationen und eine Abnahme der linksventrikulären Auswurfkraft (LVEF)*.

Während der Behandlung mit Avastin® kommt es bei 60 % der PatientInnen zur Entwicklung einer Hypertonie. Bei 8–18 % der PatientInnen tritt eine schwere *Hypertonie* (diastolisch > 110 mmHg, systolisch > 200 mmHg) auf. In diesem Fall wird Bevacizumab vorübergehend pausiert und bei Besserung der Blutdruck-Situation fortgesetzt. In seltenen Fällen kommt es trotz Unterbrechung der Behandlung zu keiner Besserung der Hypertonie, sodass die Therapie dauerhaft beendet werden muss. Beim Auftreten einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie muss die Behandlung mit Avastin® sofort abgebrochen werden und darf später nicht mehr fortgesetzt werden.

Bei 2 % der PatientInnen nimmt unter Therapie mit Bevacizumab die *LVEF* klinisch signifikant ab. In Kombination mit Anthrazyklinen erhöht sich das Risiko auf 3,8 %. Bei einer Abnahme der LVEF auf unter 15 % des

LLN (Lower Limit of Normal) empfiehlt es sich, Avastin® für 4 Wochen zu pausieren. Bei rekompensierter LVEF kann die Behandlung fortgesetzt werden, ansonsten soll Bevacizumab nicht mehr verabreicht werden. Während einer Therapie mit Avastin® treten bei über 4 % der PatientInnen *arterielle thromboembolische Komplikationen* wie zerebraler Insult, transitorische ischämische Attacken (TIAs) und Myokardinfarkt auf. *Venöse thromboembolische Ereignisse* wie tiefe Becken- und Beinvenentrombosen treten häufiger, etwa bei 15 % der PatientInnen auf. Aus diesem Grund empfiehlt sich eine ausreichende antithrombotische Begleittherapie. Beim Auftreten schwerwiegender thromboembolischer Komplikationen muss die Behandlung mit Bevacizumab dauerhaft unterbrochen werden.

Sunitinib: Der Multikinaseinhibitor hemmt über 80 Tyrosinkinasen sowie die Signaltransduktion von VEGF. Derzeit ist Sutent® für die Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST-Tumoren) und metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Anwendung bei soliden Tumoren wird momentan in klinischen Studien geprüft. Unter der Behandlung mit Sunitinib können *arterielle Hypertonie, Abnahme der LVEF, Herzinsuffizienz, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (Long-QT-Syndrom)* sowie *venöse thromboembolische Komplikationen* auftreten. Bemerkenswert ist, dass zwischen jüngeren und älteren PatientInnen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils ersichtlich sind. 16 % der PatientInnen entwickeln im Rahmen der Behandlung mit Sutent® eine *Hypertonie*, 5 % davon eine schwere Hypertonie (diastolisch > 110 mmHg, systolisch > 200



mmHg), die nach Absetzen der Medikation in der Regel wieder abklingt, sodass die Behandlung später wieder aufgenommen werden kann. Bei 2 % der Behandelten kommt es während der Therapie zu einer *Abnahme der LVEF*, die nicht progressiv verläuft, sondern sich unter Weiterführung der Behandlung wieder bessert. Auf jeden Fall sollte vor Behandlungsbeginn die LVEF mittels Echokardiographie oder Radionuklidventrikulographie (RNV) erhoben werden und unter laufender Therapie kontrolliert werden. In sehr seltenen Fällen (unter 1 % der Behandelten) tritt infolge der Therapie eine *Herzinsuffizienz* auf. PatientInnen mit kardialen Risikofaktoren und/oder Erkrankungen der Koronargefäße sollen engmaschig in Hinblick auf das Auftreten von Symptomen einer Herzinsuffizienz überwacht werden. Bei einer LVEF < 50 % mit klinischem Beschwerdebild muss die Behandlung mit Sunitinib unterbrochen und gegebenenfalls reduziert werden. Unter 1 % der PatientInnen weisen eine *Verlängerung des QT-Intervalls* im EKG auf. Dabei werden in der Regel Werte von QTc > 500 ms nicht erreicht, was das Auftreten von Torsade-de-pointes-Arrhythmien unwahrscheinlich macht. Nichtsdestotrotz soll zu Beginn, während und nach Abschluss der Therapie mit Sutent® ein EKG durchgeführt werden. Vorsicht ist geboten bei PatientInnen mit Long-QT-Syndrom in der Familienanamnese und bei PatientInnen, die Antiarrhythmika einnehmen oder an gravierenden Herzkrankheiten leiden. *Venöse thromboembolische Komplikationen* treten bei etwa 3 % der Behandelten auf, sodass eine antithrombotische Begleittherapie in Erwägung gezogen werden soll.

Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein Antikörper gegen HER2-Rezeptoren und ist somit nur bei HER2-Rezeptor-positivem Mammakarzinom indiziert. Der adjuvante Einsatz von Herceptin® plus Chemotherapie führte in mehreren Studien zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Über-

lebens sowie des Gesamtüberlebens. Beim metastasierten Mammakarzinom führt Trastuzumab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapieprotokollen ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung beider Parameter.

Zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen von Herceptin® zählen neben *arterieller Hypertonie, thromboembolischen Ereignissen* und *Arrhythmien* vor allem eine *Abnahme der LVEF* und *Kardiomyopathien*. Bei etwa 5 % der PatientInnen kommt es unter der Behandlung mit Trastuzumab zu einer *dekompensierten Herzinsuffizienz*. Dieses Risiko steigt bei einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen auf 19 %, weshalb diese nicht empfehlenswert ist.

Vor Beginn einer Behandlung mit Herceptin® sollte ein Herzstatus mittels EKG und Echokardiographie oder Radionuklid-Ventrikulographie (RNV) erhoben werden. PatientInnen mit LVEF ≤ 55 %, unkontrollierbaren Arrhythmien, Angina pectoris, klinisch signifikantem Herzklappenfehler, anamne-

stisch transmuralen Infarkt oder mit nicht kontrollierter Hypertonie sollen nicht mit Trastuzumab behandelt werden. Unter Therapie mit Herceptin® soll alle 3 Monate die LVEF kontrolliert werden. Bei bis zu 10 % der PatientInnen nimmt die LVEF ab. Zeigt sich dabei eine Abnahme von über 16 % vom Ausgangswert oder eine 10–15%ige Abnahme vom Vorwert, die bereits im pathologischen Bereich lag, so wird Trastuzumab für mindestens 4 Wochen pausiert. Üblicherweise erholt sich die LVEF binnen 4–8 Wochen wieder, andernfalls muss die Behandlung mit Herceptin® abgebrochen werden. Nach Abschluss der Therapie mit Trastuzumab soll bei PatientInnen 2 Jahre lang halbjährlich eine Herzechokardiographie bzw. eine Radionuklidventrikulographie durchgeführt werden.

Bei etwa 5 % der Behandelten treten thromboembolische Komplikationen auf, weshalb eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure bzw. niedermolekularem Heparin in Erwägung gezogen werden soll. ■

Zusammenfassung		
Substanzen	Bedeutende kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Empfehlung
Erythropoeseestimulierende Substanzen (ESAs)	<ul style="list-style-type: none"> • thromboembolische Komplikationen 	antithrombotische Prophylaxe
Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypertonie • Abnahme der LVEF • thromboembolische Komplikationen 	bei klinisch schwerwiegenden Komplikationen: Therapiepause bzw. -abbruch, antithrombotische Therapie bei Bedarf
Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypertonie • Abnahme der LVEF • Long-QT-Syndrom 	bei klinisch schwerwiegenden Komplikationen: Therapiepause bzw. -abbruch, antithrombotische Therapie bei Bedarf
Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypertonie • Abnahme der LVEF • dekompensierte Herzinsuffizienz 	bei klinisch schwerwiegenden Komplikationen: Therapiepause bzw. -abbruch, antithrombotische Therapie bei Bedarf

FACHKURZINFORMATIONEN

ACETAN 5 / 10 / 20 mg-Tabletten. CO-ACETAN MITE-Tabletten. CO-ACETAN –Tabletten.

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Acetan 5 / 10 / 20 mg-Tabletten. 1 Tablette enthält 5 mg / 10 mg / 20 mg Lisinopril. Co-Acetan mite-Tabletten/Co-Acetan –Tabletten. 1 Tablette enthält 20 mg Lisinopril und 12,5 mg/25 mg Hydrochlorothiazid. Anwendungsgebiete: Acetan 5 / 10 / 20 mg-Tabletten: Essentielle Hypertonie (aller Schweregrade) oder renovaskuläre Hypertonie. Als Zusatztherapie bei Herzinsuffizienz, die auf Digitalisglykoside und/oder Diuretika nicht ausreichend angesprochen hat. Akuter Myokardinfarkt: bei Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Myokardinfarkt hämodynamisch stabil sind - systolischer Blutdruck > 100 mmHg und Serumkreatinin # 2 mg% und/oder Proteinurie # 500 mg/24 Stunden - um die nachfolgende Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion oder Herzinsuffizienz zu reduzieren und die Überlebensrate zu verbessern. Zur Verzögerung des Eintritts einer Nierenfunktionsstörung bei normotensiven insulinabhängigen Diabetikern mit Mikroalbuminurie und zur Senkung der Mikroalbuminurie bei hypertensiven nicht-insulinabhängigen Diabetikern mit beginnender Nephropathie. Co-Acetan mite-Tabletten/Co-Acetan –Tabletten: Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder einem anderen ACE-Hemmer keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat. Gegenanzeigen: Acetan 5 / 10 / 20 mg-Tabletten: Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Präparates. Angioneurotisches Ödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin-Converting-Enzymhemmers. Anwendung bei Kindern: Lisinopril soll Kindern nicht verabreicht werden, da über diese Altersgruppe noch keine Untersuchungen vorliegen. Schwangerschaft und Stillzeit: Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (Acetan 5/10/20mg). Co-Acetan mite-Tabletten/Co-Acetan-Tabletten zusätzlich: Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate. Anurie bzw. Kreatinin-Clearance <30 ml/Min. beidseitige Nierenarterienstenose bzw. Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere. Hilfsstoffe: Mannitol, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, rotes (Acetan 10, 20 mg) und gelbes Eisenoxid (E 172) (Acetan 20 mg); Eisenoxid gelb (E172) (Co-Acetan und Co-Acetan mite), Eisenoxid rot (E172) (Co-Acetan). Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Wirkstoffgruppe: Antihypertensiva. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand: 11/2007.

BLOPRESS® 8 mg Plus- Tabletten. BLOPRESS® 16 mg Plus- Tabletten.

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg bzw. 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Hilfsstoffe: Carmellose Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Macrogol und Eisenoxid rot (E172 - nur bei 16 mg). Anwendungsgebiete: Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile des Präparates oder gegenüber Sulfonamidderivaten. Schwangerschaft und Stillzeit; schwere Nierenschädigung; schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. Refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalzämie; Gicht. Pharmakologisch-therapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Packungsgröße: 28 Stück. Stand der Information: Mai 2007. Zulassungsinhaber: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

BLOPRESS® 4 mg – Tabletten. BLOPRESS® 8 mg – Tabletten.

BLOPRESS® 16 mg – Tabletten. BLOPRESS® 32 mg – Tabletten.

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 4 mg, bzw. 8 mg, 16 mg oder 32 mg Candesartan Cilexetil. Hilfsstoffe: Carmellose Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Macrogol und Eisenoxid rot (E172 - nur bei 8 mg und 16 mg). Anwendungsgebiete: Essentielle Hypertonie. Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linker Ventrikelfunktion (linksventrikuläre Auswurf-Fraktion 40%) als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil von Blopess®; Schwangerschaft und Stillzeit; schwere Leberfunktionsstörungen und/oder Cholestase. Pharmakologisch-therapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten. Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Packungsgröße: 28 Stück. Stand der Information: März 2007. Zulassungsinhaber: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Literatur:

1. Bönner G, Fuchs W. Fixed combination of candesartan with hydrochlorothiazide in patients with severe primary hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20:597-602
2. König W. Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. Results of the CARLOS-Study. *Clin Drug Invest.* 2000; 19:239-246.

Genipres® 10 mg/20 mg Tabletten

Zusammensetzung: 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin; Sonstige Bestandteile:

Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. Gegenanzeigen: Genipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der Hilfsstoffe des Arzneimittels; bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem; in der Schwangerschaft; während der Stillzeit; bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall; bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere); bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie; bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten; bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09B B. Abgabe: Apothekenpflichtig, rezeptpflichtig. Packungsgrößen: 30 Tabletten. Kassenstatus: Green Box. Pharmazeutischer Unternehmer: Vita Científica, S.L., Avda. Barcelona, 69, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona), Spanien. Vertrieb in Österreich: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillperiode sowie Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung siehe Austria-Codex-Fachinformation. Nicht zur Initialtherapie.

CRESTOR 5 mg – Filmtabletten. CRESTOR 10 mg – Filmtabletten. CRESTOR 20 mg – Filmtabletten. CRESTOR 40 mg – Filmtabletten.

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer. ATC-Code: C10A A07. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Tablette enthält: Crestor 5 mg: 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 94,88 mg Lactose-Monohydrat, Crestor 10 mg: 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 91,3 mg Lactose-Monohydrat, Crestor 20 mg: 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 182,6 mg Lactose-Monohydrat, Crestor 40 mg: 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 168,32 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Tricalciumphosphat, Crospovidon, Magnesiumstearat, Tablettenhülle: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171) 10, 20 und 40 mg – Filmtabletten: Eisenoxid rot (E172). 5 mg - Filmtabletten: Eisenoxid gelb (E172). Anwendungsgebiete: Primäre Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Gegenanzeigen: Crestor ist kontraindiziert: bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile, bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), bei Patienten mit Myopathie, bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min), Hypothyreose, erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen- / Familienanamnese, bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität, Alkoholmissbrauch, Situationen, in denen erhöhte Plasmapkonzentrationen auftreten können, asiatische Patienten, gleichzeitige Anwendung von Fibraten. INHABER DER ZULASSUNG: AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien. E-Mail: info.at@astrazeneca.com. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig. Informationen zu den Abschnitten „Nebenwirkungen“, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.

Ezetrol - Tabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib. Liste der sonstigen Bestandteile: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K29-32), Natriumlaurylsulfat. Anwendungsgebiete: Primäre Hypercholesterinämie. Ezetrol ist gemeinsam mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) als begleitende Therapie zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, die mit einer Statin-Therapie alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Eine Monotherapie mit Ezetrol ist als begleitende Therapie zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen eine Therapie mit einem Statin ungeeignet erscheint oder nicht vertragen wird. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH). Ezetrol ist gemeinsam mit einem

Rilmenidin (Isterium®) verbessert Blutdruck und Stoffwechsellage bei metabolischem Syndrom

Sympathische Überaktivität ist eine häufige Grundlage von Bluthochdruck bei Patienten mit metabolischen Syndroms. Außerdem profitiert diese Patientengruppe besonders von einer antihypertensiven Therapie mit günstiger Stoffwechselbeeinflussung. Eine rezente prospektiv-randomisierte Studie verglich den ACE-Hemmer Lisinopril und das I₁-Rezeptor-spezifische zentral wirksame Antihypertensivum Rilmenidin bei 51 Frauen mit Hypertonie und metabolischem Syndrom. Gemessen wurden der Blutdruck (sitzend durch den Prüfarzt und mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung, ABDM), außerdem Nüchternblutglukose und Serumlipide.

Nächtliche Blutdrucksenkung, niedrigerer Puls

Im Verlauf von 12 Wochen sanken sowohl der stationär als auch der ambulant gemessene Blutdruck in beiden Gruppen signifikant. Der nächtliche Blutdruck wie auch die Herzfrequenz über 24 Stunden wurden durch die Therapie mit Rilmenidin jedoch signifikant

stärker beeinflusst. Zudem wirkten sich beide Substanzen signifikant positiv auf Nüchternblutglukose und HDL-Cholesterin aus, Triglyzeride und LDL-Cholesterin wurden tendenziell verbessert.

Die Autoren schlussfolgern: Rilmenidin stellt bei Frauen mit metabolischem Syndrom eine wirksame antihypertensive Option dar, die auf Blutdruck und Stoffwechsel ähnlich positive Wirkungen zeigt wie eine ACE-Hemmer-Therapie und zusätzlich auch die Herzfrequenz signifikant absenkt.

* Anichkov D.A. et al., Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:113-119

Weiter Informationen:

Servier Austria GmbH,
Mag. Richard Wild, E-Mail: richard.wild@at.netgrs.com
Tel.: 01/524 39 99-0

Statin und begleitend zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt. Die Patienten können auch weitere begleitende Therapien (z. B. LDL-Apherese) erhalten. Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie). Ezetrol ist zusätzlich zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter Sitosterinämie angezeigt. Studien, die die Wirkung von Ezetimib zur Prophylaxe von Komplikationen einer Atherosklerose belegen, sind noch nicht abgeschlossen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Wird Ezetrol mit einem Statin verabreicht, beachten Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels. Eine Therapie mit Ezetrol in Kombination mit einem Statin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Die Kombination von Ezetrol mit einem Statin ist bei Patienten mit akuter Lebererkrankung oder ungeklärter anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen kontraindiziert. Inhaber der Zulassung: MSD-SP Limited Hertford Road, UK, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Großbritannien. Vertrieb in Österreich: Merck Sharp & Dohme GmbH., Wien, AESCA Pharma GmbH., Traiskirchen. Stand der Information: März 2008. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: NR, apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Cholesterin- und Triglyzeridsenker, ATC-Code: C10A X09. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

INEGY 10 mg/10 mg – Tabletten. INEGY 10 mg/20 mg – Tabletten. INEGY 10 mg/40 mg – Tabletten. INEGY 10 mg/80 mg – Tabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Simvastatin. Liste der sonstigen Bestandteile: Butylhydroxyanisol, Citronensäure-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose und Propylgallat. Anwendungsgebiete: Hypercholesterinämie: INEGY ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht, Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. INEGY enthält Ezetimib und Simvastatin. Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20-40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von INEGY oder Ezetimib zur Prävention von Komplikationen einer Atherosklerose sind noch nicht abgeschlossen. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH): INEGY ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese) erhalten. Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen Ezetimib, Simvastatin oder einem der sonstigen Bestandteile. - Schwangerschaft und Stillzeit. - Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung

von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren und Nefazodon). Inhaber der Zulassung: MSD-SP Limited, Hertford Road, UK-Hoddesdon, Hertfordshire, EN 11 9BU, UK. Vertrieb: Merck Sharp & Dohme G.m.b.H., Wien; Aesca Pharma G.m.b.H., Traiskirchen. Abgabe: NR, apothekenpflichtig. Stand der Information: März 2007. Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Lipidsenkern. TC-Code: C10BA02. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Procoralan 7,5 mg Filmtabletten / Procoralan 5 mg Filmtabletten

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Eine Procoralan 7,5 mg Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Eine Procoralan 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Hilfsstoffe: Procoralan 7,5 mg: Kern: 61,215 mg Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). Tablettentfilm: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). Procoralan 5 mg: Kern: 63,91 mg Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). Tablettentfilm: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). Anwendungsgebiete: Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit normalem Sinusrhythmus, bei denen Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit für Betablocker vorliegt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung, kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt, schwere Hypotonie (<90/50 mmHg), schwere Leberinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, SA Block, Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III-IV mangels vorliegender Daten, Herzschrittmacher-Abhängigkeit, Instabile Angina pectoris, AV-Block 3. Grades, Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon, Schwangerschaft und Stillzeit. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Les Laboratoires Servier; 22, rue Garnier; 92200 Neuilly-sur-Seine; Frankreich. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Cenipres®

Dual & stoffwechselneutral
gegen Hypertonie



Kalziumantagonist

Bei Diabetes
stoffwechselneutral
Blutdruck senken

