

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Lunchsymposium I: "Gebremste
Herzen leben länger - Bedarf an
Neuentwicklungen?" im Rahmen des
Kongresses "Kardiologie 2007"
9.-10. März 2007, Medizinische
Universität Innsbruck**

Höchtl T

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2007; 14
(5-6), 192-194*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Lunchsymposium I: „Gebremste Herzen leben länger – Bedarf an Neuentwicklungen?“ im Rahmen des Kongresses „Kardiologie 2007“, 9.–10. März 2007, Medizinische Universität Innsbruck

T. Höchtel

Zusammenfallend mit dem 10jährigen Jubiläum des Bestehens der Klinischen Abteilung für Kardiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck fand auch heuer wieder der von **Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger** (Vorstand der Kardiologischen Abteilung der Medizinischen Universität Innsbruck) organisierte Kongreß „Kardiologie 2007“ in der Tiroler Landeshauptstadt statt. In einem dichten Programm wurden dort die wesentlichen Themen der Kardiologie vor dem Hintergrund der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse diskutiert. Am Samstag, dem 10. März 2007, widmete sich ein Lunchsymposium unter dem Vorsitz von **Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger** und **Univ.-Prof. Dr. Thomas Meinertz** der Fragestellung: „Gebremste Herzen leben länger – Bedarf an Neuentwicklungen?“

Eröffnet wurde die Sitzung durch **Univ.-Prof. Dr. Max Pichler** (Salzburg), welcher über die Bedeutung der Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor referierte. Seine Erläuterungen zeigten auf, daß bereits in den 1940er Jahren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Herzfrequenz bei Männern und dem Auftreten der arteriellen Hypertonie und anderen kardiovaskulären Ereignissen ergaben. Prof. Pichler erwähnte u. a. eine Untersuchung von Hjalmarson et al. (1990), welche für Patienten mit höherer Herzfrequenz nach akutem Myokardinfarkt eine höhere Mortalität nachwies. Eine höhere Herzfrequenz, wobei in Studien zumeist Frequenzen über 85 bpm mit solchen unter 65 bpm verglichen wurden, konnte sogar mit einer höheren Gesamtmortalität in Korrelation gebracht werden, wie etwa für die Gesamtpopulation (Framingham-Studie, NHANES), aber auch für Subgruppen wie Diabetiker, Herzinsuffizienzpatienten, Infarktpatienten oder Hypertoniker. Auch als unabhängiger Risikofaktor für atherosklerotische Veränderungen wird der Herzfrequenz eine Rolle zugetraut.

Über die pathophysiologische Bedeutung der Herzfrequenz und die Möglichkeiten ihrer Beeinflussung bei kardiologischen Erkrankungen, allen voran der koronaren Herzkrankheit (KHK), sprach anschließend **Univ.-Prof. Dr. Rainer Schulz** (Essen, D). Er begann seine Ausführungen mit der Erwähnung der 1979 erstmals von D. DiFrancesco beschriebenen I_f -Kanäle, welche eine wesentliche Rolle bei der Herzfrequenzmodulation spielen. Dabei handelt es sich um Ionenkanäle an den Schrittmacherzellen, welche mittels eines gemischten Natrium/Kalium-Einstroms für die spontane Depolarisation des Sinusknotens verantwortlich sind. Namensgebend für die I_f -Kanäle (sog. „funny channels“) dürfte die „lustige“ Eigenschaft sein, daß deren Aktivierung im Gegensatz zu anderen Ionenkanälen nicht durch Depolarisation, son-

dern durch Hyperpolarisation erfolgt (Abb. 1). Ein weiterer Unterschied in der Aktivierung ist die direkte Bindung von cAMP anstelle einer Phosphorylierung des Kanals. Somit stellt die pharmakologische Blockade dieser Kanäle eine Möglichkeit zur Senkung der Herzfrequenz dar. Durch die Betablockade wird dieser Kanal bereits auf indirektem Wege gehemmt (durch Blockade der β_1 -adrenergen Signaltransmission erfolgt eine Verhinderung der Bindung von cAMP). Mit der erst seit kurzem zu den Kardiopharmaka gehörenden Substanz Ivabradin steht mittlerweile auch ein direkter Hemmer des I_f -Kanals zur Verfügung, so der Referent.

Anhand von tierexperimentellen Daten zeigte Prof. Schulz anschließend die Auswirkungen einer erhöhten Herzfrequenz als Ausdruck einer Imbalance von parasympathischem und sympathischem Nervensystem auf die myokardiale Perfusion. Eine damit einhergehende verkürzte Diastolendauer resultiert in einer eingeschränkten koronaren Durchblutung, welche vor allem bei koronarstenotischen Veränderungen zu einer kritischen Ischämie und damit verbunden zu einer Funktionseinschränkung führen kann, selbst wenn das poststenotische Myokardareal gut kollateralisiert ist. Diese Dysfunktion besteht auch nach Beendigung des ischämischen Stresses als sogenanntes „Stunning“ des Myokards. Diesen pathophysiologischen Mechanismen möchte man durch Gabe der Beta-blocker entgegenwirken, welche allerdings abgesehen von der

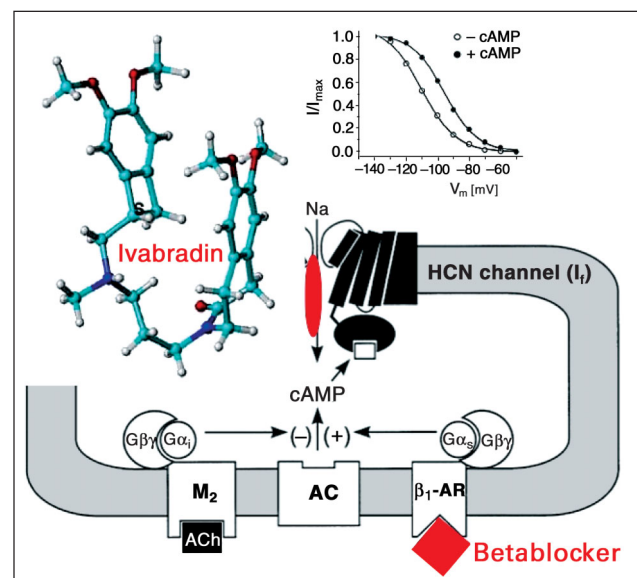


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Ivabradin am I_f -Kanal. Mod. nach [Biel M et al. Trends Cardiovasc Med 2002; 12: 206–12; DiFrancesco D. J Physiol 1999; 515: 367–76].

Herzfrequenzsenkung auch unerwünschte Eigenschaften aufweisen. Die negativ inotropen Wirkungen, welche vor allem in der Phase der postischämischen Dysfunktion wenig wünschenswerte Effekte zeigen, sind ebenso kontraproduktiv wie die durch Betablockade indirekt verursachte vermehrte alpha-adrenerge Vasokonstriktion. So konnten Guth et al. 1987 im Tierexperiment nachweisen, daß bei Gabe von Beta-blockern eine Antagonisierung des frequenzsenkenden Effekts mittels kontinuierlicher externer Schrittmacherstimulation die alpha-adrenerge Vasokonstriktion sowie die damit verbundene Verschlechterung der koronaren Durchblutung demaskiert. Somit offenbart sich als wichtigster positiver Effekt des Betablockers die Senkung der Herzfrequenz, womit sich – so Prof. Schulz – die Frage stellt, ob nicht Ivabradin eine geeignete alternative Therapieoption darstellt.

Mit dem Einsatz des selektiven I_f -Kanal-Hemmers wären Vorteile verbunden, wie z. B. (1) die ausschließliche Wirkung auf die Herzfrequenz über die längere Erholungszeit des Sinusknotens ohne Beeinflussung von AV-Knoten oder des ventrikulären Reizleitungssystems, (2) die dadurch erzielte Optimierung der myokardialen Perfusion durch besseren koronaren Blutfluß ohne vermehrte alpha-adrenerge Vasokonstriktion, (3) die fehlende negative Inotropie und die dadurch erzielte schnellere funktionelle Erholung nach Ischämie.

Abschließend nahm Prof. Schulz zum Thema Herzinsuffizienz Stellung. Im Rattenmodell konnte für Ivabradin im Vergleich zu Betablockern eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nachgewiesen werden.

Univ.-Prof. Dr. Thomas Meinertz (Hamburg, D) sprach über neue innovative Therapiekonzepte der stabilen Angina pectoris. Er erörterte die Problematik des „Guideline-konformen“ Vorgehens in der Medizin. Mittlerweile ist der Kliniker mit einer Vielzahl an internationalen, europaweit geltenden, aber auch nationalen Richtlinien konfrontiert, welche sich untereinander in einigen wesentlichen Punkten oftmals unterscheiden. Erstmals wird in den aktuellen Guidelines der „European Society of Cardiology“ (ESC) (Abb. 2) aus dem Jahr 2006 auf die Wertigkeit der Verbesserung der Lebensqualität und nicht nur auf die Reduktion der Mortalität hingewie-

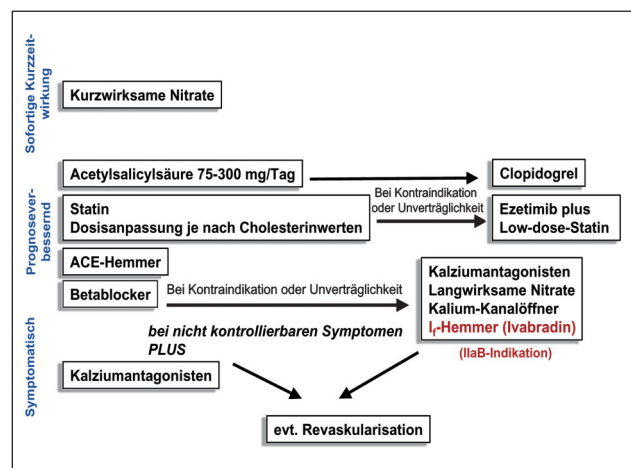


Abbildung 2: Stabile Angina pectoris – Primär konservative Behandlung. Mod. nach [Fox K et al. Management of Angina pectoris. ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2006].

sen. Beim Versuch, die Progression der Erkrankung bei konservativ zu behandelnden Patienten zu verhindern, stehen neben Aspirin und Statinen Betablocker zur Verfügung, obwohl gerade für diese Substanzklasse eigentlich wenig Daten für den Einsatz bei der stabilen Angina pectoris sprechen. Es wird einfach ein prognostisch günstiger Effekt aufgrund der Erfahrungen in der Indikation des akuten Koronarsyndroms angenommen. Ein Problem stellen neben der oftmals beobachteten Unterdosierung die Kontraindikationen gegen Betablocker dar, bei welchen Patienten bislang keine Alternativen angeboten werden konnten. Mit der Entdeckung der I_f -Hemmer begann eine neue Ära, so wurde Ivabradin in den rezenten Guidelines auch bereits eine Klasse-IIaB-Indikation gegeben. Auch Prof. Meinertz wies noch einmal auf die klinischen Vorteile der neuen Substanz hin (ausschließliche Herzfrequenzsenkung bei normaler unangetasteter myokardialer Kontraktilität ohne die Gefahr von Leitungsstörungen, eine normale linksventrikuläre Relaxation, kein Einfluß auf den Blutdruck).

Als letzter Redner dieses Symposiums gab **Univ.-Doz. Ing. Dr. Gerhard Stark** (Deutschlandsberg) einen Überblick über die Datenlage aus klinischen Studien. Ivabradin erreichte in verschiedenen Dosierungen (2,5–10 mg 2× tgl.) in einer Studie an über 300 Patienten mit dokumentierter stabiler Angina pectoris eine Senkung der Herzfrequenz um 10–15 % vom Ausgangswert [Borer et al. Circulation 2003]. Darüber hinaus reduzierte die Substanz die Inzidenz im Auftreten von Angina pectoris um 66 %.

Auch im Vergleich zum Betablocker Atenolol wie auch zum Kalziumantagonisten Amlodipin konnte sich der I_f -Hemmer durchsetzen: Ivabradin (5–10 mg 2× tgl.) bewies gegenüber Atenolol (50–100 mg tgl.) seine „non-inferiority“ und zeigte sogar einen Trend zu einer höheren Gesamtbelastungsdauer am Laufband [Tardif et al. Eur Heart J 2005]. Ähnliche Ergebnisse sah man in der Vergleichsstudie mit Amlodipin [Ruzylo et al. Eur Heart J, 2004]. Zusätzlich zeigte sich hierbei noch eine im Vergleich zum Kalziumantagonisten stärkere Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (signifikant stärkere Reduktion der Herzfrequenz und des „rate pressure products“).

In diesen Studien erwies sich Ivabradin als sehr gut verträglich und sicher. Die – selten aber doch – am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter der Therapie sind visuelle Symptome (Phosphene). Dies läßt sich durch die Tatsache erklären, daß der I_f -Kanal zur sogenannten HCN-Kanal-Familie

gehört (Hyperpolarisationsaktiviert, CykloNukleotidgesteuert). Eine dieser HCN-Isoformen ist auf der Retina lokalisiert und wird von Ivabradin – wenn auch nur in geringem Maße – ebenfalls gebunden. Es wurde jedoch nachgewiesen, daß durch diese Bindung keine strukturellen Schäden resultieren, sondern die visuellen Symptome rein funktionellen Ursprungs und damit komplett reversibel sind. Des weiteren dürften die Phosphene die Lebensqualität nicht stark beeinträchtigen, da Patienten nur in weniger als 1 % der Fälle die Studien deswegen vorzeitig beendeten. Hinsichtlich Sicherheit erwies sich Ivabradin als sehr gut. Die Furcht, es könnte zu Rhythmus- und Leitungsstörungen oder einem sekundären Long-QT-Syndrom kommen, stellte sich als unbegründet heraus. Es wurden zwar Verlängerungen der QT-Zeit beobachtet, diese waren allerdings lediglich auf die Herzfrequenzsenkung zurückzuführen, die korrigierte QTc-Zeit lag jeweils immer im Normbereich.

Dozent Stark gab abschließend einen Ausblick auf die zukünftigen möglichen Indikationen von Ivabradin. Neben der jetzt schon zugelassenen Indikation „stabile Angina pectoris“ könnten auch das akute Koronarsyndrom sowie die Herzinsuffizienz, aber auch medikamentös und endokrinologisch verursachte Tachykardien interessante Einsatzgebiete in der Zukunft darstellen.

■ Zusammenfassung

Es wurde in diesem Symposium der neue I_f -Hemmer Ivabradin vorgestellt, der als erster Vertreter einer völlig neuen Substanzklasse eine innovative Therapieoption für mehrere kardiologische Krankheitsbilder darstellen könnte. Angesichts der präklinischen und klinischen Daten liegt die Vermutung nahe, daß in absehbarer Zeit mit einem vermehrten Einsatz dieser vielversprechenden Substanz – nicht nur bei der stabilen Angina pectoris – zu rechnen sein wird. Vor allem werden die Daten der BEAUTIFUL-Studie, welche über die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivabradin bei Herzinsuffizienzpatienten Aufschluß geben werden, mit großem Interesse erwartet.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Höchtl

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und
Internistischer Notaufnahme
Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: thomas.hoechtl@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)