

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2007; 14

(11-12), 350-352

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

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,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Für Sie gelesen

Zusammengefaßt von Dr. med. Simone Höfler-Speckner

Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Tittle LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Sertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. N Engl J Med 2007; 356: 1503–16.

Einleitung

Es ist bekannt, daß die PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) im Falle eines akuten Koronarsyndroms (ACS) sowohl die Mortalität als auch die Inzidenz von Myokardinfarkten (MI) senkt. Ob ein ähnlicher Benefit auch bei stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) besteht, war bisher unbekannt. In den USA wurde die PTCA in den vergangenen 30 Jahren immer häufiger als Initialtherapie bei Patienten mit stabiler KHK angewandt, obwohl gemäß der Guidelines ein strenges medikamentöses Regime in Kombination mit Lebensstiländerung als durchaus wirkungsvolle und ausreichende Therapie angesehen wird. Vorangehende Studien konnten zwar zeigen, daß die PTCA bei stabiler Angina pectoris (AP) die Anzahl der Anfälle reduzieren sowie die kurzfristige körperliche Belastbarkeit steigern kann, eine sichere Aussage bezüglich Langzeitprognose konnte jedoch nicht getroffen werden. Dennoch waren 85 % aller 2004 in den USA durchgeführten PTCA elektiv bei Patienten mit stabiler Koronarerkrankung.

Ziel der vorliegenden Langzeitstudie war, festzustellen, ob die PTCA in Kombination mit einer optimierten konservativen Therapie (Pharmakotherapie und Lebensstiländerung) (= PTCA-Gruppe) das Risiko von Gesamtmortalität und nichttödlichem MI bei Patienten mit stabiler KHK im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich konservativ (pharmakotherapeutisch kombiniert mit Lifestylemodifikation) behandelt werden (= Pharmakotherapiegruppe), reduzieren kann.

Methode

Bei der COURAGE- (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation-) Studie handelt es sich um eine randomisierte Multicenterstudie, die zwischen 1999 und 2004 in Kanada und den

USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler KHK und medikamentös stabilisierter AP Grad IV (gemäß den Richtlinien der Kanadischen Kardiovaskulären Gesellschaft). Einschlusskriterien waren eine mindestens 70%ige Stenose in mindestens einer proximalen Koronararterie und das objektive Vorliegen einer myokardialen Ischämie (typische ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen im Ruhe-EKG) oder eine mindestens 80%ige Stenose und die klassische klinische Präsentation einer Angina pectoris.

Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Ejektionsfraktion < 30 %, eine unter medikamentöser Therapie anhaltende Grad-IV-Angina und ein deutlich positiver Streßtest.

Alle Patienten erhielten gemäß der Richtlinien Aspirin oder Clopidogrel, wenn eine Aspirinunverträglichkeit bestand. Patienten der PTCA-Gruppe wurde ASS und Clopidogrel gegeben. In beiden Gruppen wurden als antiischämische Therapie Metoprolol, Amlodipin und Isosorbidmononitrat, gegebenenfalls in Kombination mit Lisinopril oder Losartan, verabreicht. Weiters erhielten alle Patienten Simvastatin (gegebenfalls in Kombination mit Ezetimib) und nach Erreichen des LDL-Zielwertes von 60–85 mg/dl Niacin und/oder Fibrate zur Erhöhung des HDL auf einen erwünschten Wert von > 40 mg/dl.

Für die PTCA-Gruppe war eine erfolgreiche Intervention mit Erreichen eines normalen intrakoronaren Flow und < 50 % Reststenose bei Ballonangioplastie bzw. < 20 % Reststenose bei Implantation eines Stents definiert.

Als primärer Endpunkt wurden Tod oder nichttödlicher MI festgelegt, als sekundärer Endpunkt galten Tod, nichttödlicher MI, Schlaganfall und stationäre Aufnahme wegen instabiler AP.

Ergebnis

Zwischen 1999 und 2004 wurden 2287 Patienten in die COURAGE-Studie eingeschlossen, davon waren 1149 der PTCA-Gruppe und 1138 der Pharmakotherapiegruppe zugeordnet. Bei 2/3 aller Patienten lag eine Mehrgefäßerkrankung vor.

Von den 1149 Patienten der Interventionsgruppe erhielten 1006 zumindest einen

Stent. Benutzt wurden vorwiegend BMS (Bare-metal Stents).

Durch medikamentöse Therapie – unterstützt von Lifestylemodifikation mit regelmäßiger körperlicher Betätigung, Ernährungsumstellung und Nikotinkarenz – konnten bei 70 % der Patienten LDL-Werte unter 85 mg/dl erreicht werden. Den Zielblutdruck unter 130/85 mmHg erreichten 94 % der Patienten, 45 % der Diabetiker erreichten so einen HbA1c von < 7 %.

Im mittleren Beobachtungszeitraum von 4,6 Jahren ereigneten sich 211 primäre Endpunktereignisse im Interventionsarm (19 %) und 202 (18,5 %) in der konservativen Gruppe ($p = 0,62$). Auch hinsichtlich des zusammengesetzten Endpunktes Tod, MI, Schlaganfall und Hospitalisation wegen ACS gab es keinen signifikanten Unterschied. In der PTCA-Gruppe zeigte sich allerdings ein leichtes, aber nicht signifikantes Überwiegen der Patienten mit AP-Beschwerdefreiheit (74 vs. 72 %), wobei sich jedoch in beiden Gruppen ein signifikanter Rückgang der AP-Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline verzeichnen ließ.

Diskussion

Als Initialtherapie bei stabiler AP konnte die PTCA in Kombination mit einer Pharmakotherapie gegenüber der medikamentösen Therapie alleine das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen im beschriebenen Beobachtungszeitraum nicht herabsetzen. Ebenso kam es in den beiden Gruppen zu keinem signifikanten Unterschied in bezug auf die Verbesserung der Symptomatik.

Möglicherweise lassen sich diese Ergebnisse zum Teil auf die morphologischen Unterschiede zwischen stabilen und vulnerablen atherosklerotischen Plaques zurückführen: vulnerable Plaques, für das ACS verantwortlich, haben dünne fibröse Wände, große Lipidkerne, weniger glatte Muskelzellen, mehr Makrophagen und weniger Kollagen. Sie wachsen eher expansiv und verursachen daher eine weniger ausgeprägte Stenose als stabile Plaques. Stabile Plaques dagegen haben eine gegensätzliche Morphologie und verkleinern durch intraluminale Remodelling das Koronar-lumen, weswegen sie eher eine chronische Ischämie im Sinne einer stabilen AP verursachen als ein ACS. Außerdem sind sie durch Koronarangiographie leichter festzustellen.

Da die Intervention an Stenosen durchgeführt worden war, die nicht für ein ACS verantwortlich gewesen wären, erklärt sich auch, daß Tod und MI-Rate durch eine initiale PTCA nicht herabgesetzt werden konnten. Umgekehrt ist auch der Unterschied in der Beschwerdefreiheit in der PTCA-Gruppe zu erklären.

Die Ergebnisse der Studie weisen daraufhin, daß eine aggressive Pharmakotherapie in Kombination mit Lebensstilmodifikation und Minimierung von Risikofaktoren eine suffiziente Initialtherapie bei Patienten mit stabiler AP darstellt. Die routinemäßig eingesetzte PTCA konnte zwar die Prävalenz von pektanginösen Beschwerden genauso gut wie die pharmakologische Therapie alleine senken, hatte aber keinen Einfluß auf die Häufigkeit von schweren kardialen Ereignissen.



Beta blockers in the management of chronic kidney disease

Bakris GL, Hart P, Ritz E. Kidney Int 2006; 70: 1905–13.

Einleitung

Das sympathische Nervensystem reguliert die Nierenfunktion hauptsächlich über Beta-1- (Cardiac Output und Reninausschüttung), Alpha-1- (systemische und renovaskuläre Konstriktion) sowie über Beta-2-Rezeptoren, die eine Vasodilatation der renalen Gefäße vermitteln. Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) führt zu einer sympathischen Überaktivierung, diese steigert das Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) und Herzinsuffizienz und treibt die Nierenschädigung voran.

Rezente Untersuchungen zeigten, daß bemerkenswert viele Patienten mit CNI dennoch keine Therapie mit Betablockern erhalten. Besonders solchen mit terminaler NI und somit deutlich erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bleibt diese Behandlung wegen des gefürchteten Nebenwirkungsprofils oft vorenthalten. Neuere, vasodilatierende Betablocker wie Carvedilol und Labetolol zeigen ein besseres Verträglichkeitsprofil als solche der älteren Generation und wirken sich sowohl auf die Hämodynamik als auch auf die metabolischen Variablen durch die zusätzliche Alpha-1-Rezeptorblockade positiv aus. Die hier präsentierte Übersicht verschafft einen Überblick über Studienergebnisse zur Behandlung der CNI mit Betablockern.

Betablocker variieren stark in ihren pharmakologischen Eigenschaften

Lipophile Substanzen wie Propranolol, Metoprolol, Labetolol und Carvedilol werden vornehmlich in der Leber metabolisiert und bedürfen daher keiner Dosisanpassung bei NI. Das hydrophile Atenolol muß hingegen nierenfunktionsadaptiert dosiert werden. Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß wasserlösliche Betablocker bei der Dialyse entfernt werden und daher nach erfolgter Blutwäsche rasch wieder zugefügt werden müssen, um Rebound-Arrhythmien zu vermeiden.

Außerdem unterscheiden sich die verschiedenen Betablocker in ihrer Rezeptoraffinität. Beta-1 oder kardioselektive Blocker beeinflussen primär das Herzzeitvolumen und den Blutdruck, während unselektive Betablocker Beta-1/-2-Rezeptoren besetzen. Die Beta-2-vermittelte Reninfreisetzung und der vasodilatierende Effekt an den blutdruckregulierenden Arteriolen fallen weg, während die Alpha-1-Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion unbeeinflusst bleibt. Auch die negativen Auswirkungen auf Lipid- und Glukosestoffwechsel sind Konsequenzen der Betablockierung.

Moderne Betablocker wie Labetolol und Carvedilol besetzen unselektiv Beta- und Alpha-1-Rezeptoren. Daraus resultiert ihr stoffwechselpositiver und antiatherogener Effekt. Außerdem schützt die zusätzliche Alpha-1-Blockade vor erhöhten Serumkaliumspiegeln.

Verschiedene Betablocker bei Patienten mit CNI

Die suffiziente Blutdruckkontrolle ist die Hauptsäule der Niereninsuffizienzbehandlung. Verschiedene Betablocker wurden bisher zur antihypertensiven Behandlung von Patienten mit diabetischer und nicht-diabetischer CNI untersucht (Tab. 1). Es scheint, als ob ihr großzügiger Einsatz die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, der Todesursache Nummer 1 im ersten Dialysejahr, positiv beeinflussen kann. Cice et al. konnten einen beeindruckenden und signifikanten Rückgang der Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate wegen kardialer Endpunkte bei Dialysepatienten unter der Therapie mit Carvedilol im Vergleich zu Placebo zeigen.

Um die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) konstant zu halten, wird die renale Gefäßversorgung von vielen humoralen Steuerungsmechanismen beeinflusst. Adrenerge Rezeptoren sind sowohl in prä- als auch postglomerulären Arteriolen angesiedelt und beeinflussen so den Vasotonus.

Nonselektive Betablocker können die GFR reduzieren, da die Alpha-1-vermittelte Vasokonstriktion der zuführenden Gefäße überwiegt und gleichzeitig das Herzzeitvolumen sinkt (Beta-1-Rezeptor gesteuert). Beim nierengesunden Menschen hat ihr Einsatz kaum Einfluß auf die Nierenfunktion, bei CNI kann die Kumulation dieser Effekte jedoch negative Auswirkungen haben.

Kardioselektive Betablocker wirken sich hingegen positiv auf die Erhaltung der

Nierenfunktion aus. Einige Studien konnten zeigen, daß weder Metoprolol noch Atenolol die GFR und die Nierendurchblutung beeinflussen und eine hervorragende antihypertensive Wirkung besitzen. Dadurch sinkt die Plasma-Renin-Aktivität, und die Progression einer Mikroalbuminurie kann verzögert werden.

Vasodilatierende Betablocker besitzen zusätzlich Alpha-1-Affinität. Alle peripheren Angriffspunkte von Adrenalin werden blockiert und die schädliche Wirkung des sympathischen Nervensystems ausgeschaltet. Carvedilol besitzt neben diesem zusätzlichen Alpha-1-blockierenden Effekt auch antioxidative Eigenschaften. Die CNI ist verbunden mit erhöhtem oxidativem Streß, Carvedilol kann diesen verhindern.

Seine nephroprotektive Wirkung wurde in mehreren Studien unter anderen an Patienten mit essentieller Hypertonie, renaler Hypertonie, CNI, Hämodialyse, nach Nierentransplantation, Herzinsuffizienz und Diabetes untersucht. Diese konnten zeigen, daß neben den blutdrucksenkenden Eigenschaften der renale Blutfluß und die GFR, Serumkreatinin sowie Harnstoff unbeeinflusst blieben, wohingegen der Nierenarterienwiderstand um 13 % zurückging. Der systolische Blutdruck sank unter der Therapie mit Carvedilol um durchschnittlich 22 mmHg. Da Carvedilol lipidlöslich ist und überwiegend über die Leber abgebaut wird, akkumuliert es selbst bei Dialysepatienten nicht, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Zu 96 % liegt es proteingebunden vor und ist daher nicht dialysierbar. Eine Studie mit Dialysepatienten zeigte des weiteren, daß im Gegensatz zu Propranolol und Labetolol die Serumkaliumspiegel unter der Therapie mit Carvedilol nicht anstiegen.

Eine Subgruppenanalyse der CARMEN-Studie von Komajda et al., die Enalapril mit

Carvedilol bei Patienten mit Linksventrikeldysfunktion und chronischer Herzinsuffizienz (hauptsächlich NYHA II, Serumkreatinin zu Studienbeginn im Normbereich) untersuchte, fand bei vergleichbarer blutdrucksenkender Potenz unterschiedliche Auswirkungen auf den Serumkreatininspiegel: Während dieser unter Enalapril um 2,3 µmol/l stieg, zeigte er sich mit Carvedilol um 2,5 µmol rückläufig. Linksventrikelfunktion und -volumen verbesserten sich in einer weiteren Studie mit Dialysepatienten mit dilatativer Kardiomyopathie unter Carvediloltherapie. Nach zwei Behandlungsjahren war die Mortalitätsrate im Verumarm um 49 % geringer als im Vergleich zu Placebo (p < 0,01).

Ein Ausdruck einer beginnenden CNI ist die Mikroalbuminurie. Ihr Auftreten ist zugleich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Fassbinder et al. konnten in einer Multicenter-Studie zeigen, daß sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Mikroalbuminurie beide Pathologika unter Carvediloleinnahme signifikant verbesserten. Unabhängig vom Blutdruck zeigte sich nach 12 Behandlungswochen die Mikroalbuminurie bei 56 % der Patienten rückläufig. Bei 48 % bildete sie sich sogar zurück.

Bakris et al. fanden, daß unter der Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und Carvedilol oder Metoprolol im Carvedilolarm eine deutliche Verbesserung der Albumin/Kreatininratio zu verzeichnen war (-1 % vs. +2,5 %) Außerdem wurden Insulinsensitivität, glykämische Kontrolle und Lipidstoffwechsel durch Carvedilol positiv beeinflusst, während der Beta-1-Blocker proatherogene Veränderungen dieser Parameter verursachte. Die antioxidativen Eigenschaften von Carvedilol könnten hier eine zusätzliche nephroprotektive Rolle spielen.

Schlußfolgerung

Die CNI wird häufig von arterieller Hypertonie, Typ-2-Diabetes und chronischer Herzinsuffizienz kompliziert. Sie wird durch die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems begünstigt. Antiadrenerge Substanzen spielen eine wichtige therapeutische Rolle. Die Miteinbeziehung von Betablockern in das Therapieregime, insbesondere von modernen kombinierten Alpha-/Betablockern wie Carvedilol, kann das Voranschreiten der Nierenfunktionsstörung einbremsen. Zahlreiche Studien konnten zeigen, daß der zurückhaltende Einsatz von geeigneten Betablockern aus Angst vor unerwünschten Wirkungen unbegründet ist und vor allem Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko profitieren können.

Tabelle 1: Pharmakologische Eigenschaften von Betablockern

	Propranolol	Metoprolol	Atenolol	Labetalol	Carvedilol
Lipophil	J	J	N	J	J
Nichtselektiv (β ₁ /β ₂)	J	N	N	J	J
Kardioselektiv (β ₁)	N	J	J	N	N
α ₁ -Blockade	N	N	N	J	J
Insulinsensitivität	↓	↓	↓	↔	↑
Serum-Triglyzeride	↑	↑	↑	↔	↓
Serum-HDL-Cholesterin	↓	↓	↓	↔	↑
Hyperkaliämie bei ESRD	J	N	N	J	N
Niereneffekte bei CKD					
- RVR	↑	↓	↔	↔	↓
- RBF	↓	↔	↔	↔	↑
- GFR	↓	↔	↔	↔	↑

↑ Anstieg nach Anwendung der Substanz; ↓ Abnahme nach Anwendung der Substanz; ↔ unverändert nach Anwendung der Substanz; CKD: chronic kidney disease (= chronische Niereninsuffizienz); ESRD: end-stage renal disease (= terminale Niereninsuffizienz); GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HDL: high-density-lipoprotein; J: Ja; N: Nein; RBF: renal blood flow (= renaler Blutfluß); RVR: renal vascular resistance (= renaler Gefäßwiderstand)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)