

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(5-6), 197-199

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,-

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

Heart Rate Reduction After Heart Transplantation With Beta-Blockers Versus the Selective I_f Channel Antagonist Ivabradin

Doesch AO, Celik S, Ehlermann P et al. *Transplantation* 2007; 84: 988–96

Hintergrund

Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine höhere Herzfrequenz auch mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht. Die Denervation des Spenderherzens nach einer Herztransplantation (HTX) verursacht oft eine Sinustachykardie, die eine pharmakologische Senkung der Herzfrequenz erforderlich machen kann. Nur in wenigen Studien wurde bislang überprüft, welche Auswirkungen chronotrope Substanzen auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Herzfrequenz nach einer HTX haben.

Der I_f-Kanal-Antagonist Ivabradin senkt durch Hyperpolarisation von aktivierten Na⁺/K⁺-Ionenkanälen in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens selektiv die Herzfrequenz. Dadurch wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert und der koronare Blutfluss infolge einer verlängerten Diastole gesteigert. Im Gegensatz zur Betablockertherapie werden weder das übrige Reizbildungs- und Reizleitungssystem noch die Inotropie beeinflusst.

Ziel der aktuellen Studie war, die chronotrope Wirkung, Verträglichkeit und Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit des Betablockers Metoprolol mit Ivabradin nach einer HTX zu vergleichen.

Methode

Es handelt sich um eine offene, prospektive, nicht randomisierte Studie.

25 stabile Patienten nach HTX mit einer Ruheherzfrequenz von > 90 Schlägen/Minute (bpm) wurden in die Studie eingeschlossen. (HTX > 6 Monate zurückliegend, konstanter Immunsuppressivabedarf [Cyclosporin, Tacrolimus u. a.], NYHA I, kein Hinweis auf Abstoßungsreaktion).

Alle Patienten erhielten zuerst für 8 Wochen in ansteigender Dosierung Metoprolol (Zieldosis 190 mg/Tag). Nach einer 10-tägigen Wash-out-Periode wurden alle Studienteilnehmer auf die ebenfalls 8-wöchige Therapie mit Ivabradin (Zieldosis 15 mg/Tag) umgestellt. Jeweils zu Beginn des Erfas-

sungsraumes, unmittelbar nach Beendigung der Betablocker- und Ivabradin-Therapie, erfolgte die Dokumentation von Holter-EKG, Spiroergometrie und Serumchemie. Zusätzlich wurden die Patienten angehalten, einen Fragebogen zu subjektivem Befinden, Leistungsfähigkeit und Compliance auszufüllen.

Ergebnis

Von den 25 Studienteilnehmern schieden 5 vorzeitig aus. Vier Patienten in der Metoprolol-Gruppe gaben unerwünschte Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Arthralgien und Schlaflosigkeit als Grund an. Ein Patient aus der Ivabradin-Gruppe klagte über Übelkeit. Die durchschnittlich erreichte Maximaldosis lag unter Metoprolol bei 147,3 (60 % erreichten die Zieldosis) und bei Ivabradin bei 14,8 mg; 95 % erreichten hier die Zieldosis.

Herzfrequenz

Zu Studienbeginn lag die durchschnittliche Herzfrequenz im Holter-EKG bei 96,5 bpm, nach 8 Wochen Betablockertherapie bei 84,4 (p = 0,0004 vs. Baseline). Unter der Therapie mit Ivabradin senkte sich die Herzfrequenz nach 8 Wochen auf 76,2 bpm (p = 0,0001 vs. Baseline). Ivabradin senkte die Herzfrequenz signifikant besser als Metoprolol (p = 0,003).

Die durchschnittlich niedrigste Herzfrequenz sank unter Betablocker von 76,3 auf 68,9 bpm (p = 0,02 vs. Baseline) und auf 63,1 unter Ivabradin (p = 0,0001 vs. Baseline und p = 0,02 vs. Betablocker).

Die maximale Herzfrequenzrate betreffend gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Beide senkten diese vergleichbar gut.

Leistungsfähigkeit

Sowohl Betablocker als auch Ivabradin senkten die Spitzenherzfrequenz während der Spiroergometrie signifikant. Allerdings war der belastungsinduzierte Herzfrequenzanstieg (Unterschied zwischen der Herzfrequenz unter maximaler Belastung und vor Belastungsbeginn) mit Ivabradin signifikant höher als mit Metoprolol (44,2 vs. 38,6 bpm; p = 0,04).

Die Leistungsfähigkeit an sich blieb bei beiden Substanzen im Vergleich zur Ausgangssituation im Wesentlichen konstant.

Nebenwirkungen und Serumchemie

Milde unerwünschte Ereignisse traten bei 45 % der Studienteilnehmer in der Meto-

prolol-Phase und bei 20 % während der Ivabradin-Einnahme auf. Diese konnten in keinen Fall auf die niedrigere Herzfrequenz zurückgeführt werden. Eine exzessive Herzfrequenzsenkung trat in keinem Fall auf, insbesondere hatte die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin (CYP3A4-Inhibition) und Ivabradin keine Auswirkungen auf Substanzverträglichkeit und Serumspiegel. Auch die übrigen Laborparameter wie Kreatinin, Harnstoff, Lebertransaminasen, Blutbild und Cholesterin blieben unbeeinflusst. Ebenso zeigten sich sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck unter beiden Substanzen unbeeinflusst.

Fragebogen

75 % der Fragebögen wurden protokollmäßig von den Probanden bearbeitet. Die pharmakologische Senkung der Herzfrequenz wurde während der Ivabradin-Phase von mehr Patienten positiv wahrgenommen als unter der Betablockertherapie (88,2 vs. 45,4 %; p < 0,05). Eine subjektive Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit bemerkten 64,7 % der Studienteilnehmer während der Einnahme von Ivabradin, wohingegen unter Metoprolol nur 10 % eine Verbesserung registrierten.

Diskussion

Die Entscheidung, mit Metoprolol zu beginnen, fiel aus Sicherheitsgründen, da das Nebenwirkungsprofil von Betablockern hinlänglich bekannt ist und so die Unterscheidung zwischen Bradykardie-induzierten und medikamentenbedingten Wirkungen zu erleichtern.

Um auszuschließen, dass die bessere negativ chronotrope Wirkung von Ivabradin dadurch bedingt war, dass mehr Patienten in der zweiten (Ivabradin) Studienphase die Zieldosis erreichten, erfolgte eine weitere Analyse. Hierbei wurden lediglich die Daten jener Patienten herangezogen, die die Zieldosis erreicht hatten. Wiederum zeigte sich Ivabradin Metoprolol in oben angeführten Punkten überlegen.

Dass der belastungsinduzierte Herzfrequenzanstieg mit Ivabradin signifikant höher als mit Metoprolol war, zeigt, dass sich das Herz mit Ivabradin besser an den Bedarf anpassen kann.

Die Personen, die in der Metoprolol-Phase ausschieden, wurden außerhalb des Studienprotokolls mit Ivabradin weiterbehandelt. Es wurde auch von diesen Personen gut vertragen.

Zusammenfassung

Die Anwendung von Ivabradin bei Patienten nach HTX mit gut erhaltener Linksventrikelfunktion zur Senkung der Herzfrequenz ist sicher und effektiv. Es scheint aufgrund seines selektiven Angriffspunktes am Sinusknoten besser als Betablocker vertragen zu werden. Dennoch bleibt sein prognostischer Wert nach HTX unklar. Weitere Studien, speziell bei reduzierter Linksventrikelfunktion, müssen folgen. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz der Substanz bei Sinustachykardie nach HTX kann zu diesem Zeitpunkt nicht ausgesprochen werden. Weiters weisen die Autoren darauf hin, dass Ivabradin in dieser Indikation im Off-label-Use eingesetzt wurde. Dennoch deuten die aktuellen Ergebnisse darauf hin, dass Ivabradin bei symptomatischer Sinustachykardie nach HTX eine ausgezeichnete therapeutische Option – speziell bei Beta-blockerunverträglichkeit – darstellt.

Zusammengefasst von
Dr. med. Simone Höfler-Speckner



Simvastatin With or Without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia

Kastelein JJ, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–43.

Einleitung

Ezetimib hemmt die intestinale Cholesterinabsorption und reduziert damit die LDL-Spiegel im Serum, was wiederum – wie rezente Studien zeigen – präventive Wirkung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse hat.

Vorliegende Studie (ENHANCE) vergleicht die Wirksamkeit der Kombination von Ezetimib plus Simvastatin 10/80 mg mit der von Simvastatin 80 mg allein bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH). Bei bekannter LDL-senkender Wirkung von Ezetimib war der Effekt auf Fortschreiten atherosklerotischer Gefäßveränderungen noch weitgehend unklar. Als primärer Endpunkt wurde entsprechend die Veränderung der Intima-Media-Dicke (IMT) an definierten Stellen der Karotis gewählt.

Es handelt sich um eine prospektive, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen waren 720 Patienten zwischen 30 und 75 Jahren mit gesicherter HeFH und LDL-Spiegeln ≥ 210 mg/dl. Die Studiendauer betrug 24 Monate. Patienten wurden 1:1 in die Simvastatin 80 mg + Placebo-Gruppe (n = 363) bzw. Simvastatin 80 mg + Ezetimib 10 mg-Gruppe (n = 357)

randomisiert, zu Beginn wurden die Baseline-daten (LDL-Spiegel und IMT) erhoben.

Ergebnisse

Nach 24 Monaten kam es innerhalb der Simvastatin-Gruppe zu einer Abnahme des LDL-Spiegels um 39 % (durchschnittlich 317,8 mg/dl auf 192,7 mg/dl), innerhalb der Kombinationsgruppe um 56 % von durchschnittlich 319,0 mg/dl auf 141,3 mg/dl, was einer Differenz von 16,5 % zugunsten der Simvastatin+Ezetimib-Gruppe entspricht. Auch die Abnahme des CRP (49 % EZE/Sim 10/80 vs. 24 % Sim 80) und der Triglyzeride (30 % EZE/Sim 10/80 vs. 23 % Sim 80) war signifikant höher in der Kombinationsgruppe als unter der Monotherapie.

Die Unterschiede in der Veränderung der IMT waren statistisch nicht signifikant (p = 0,29) – es fand sich in beiden Behandlungsarmen eine leichte Zunahme der mittleren IMT (0,0111 mm EZE/Sim 10/80 vs. 0,0058 mm Sim 80) im Zeitraum von 2 Jahren.

Die Häufigkeit des Auftretens arzneimittelinduzierter unerwünschter Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar und im Rahmen der Fachinformation.

Diskussion

Die ENHANCE-Studie zeigte durch die Zugabe von Ezetimib zu Simvastatin – wie erwartet – eine eindrucksvolle LDL-, Triglyzerid- und CRP-Senkung, konnte aber bei diesem Kollektiv von Patienten mit HeFH keinen signifikanten Unterschied auf die Veränderung der IMT zeigen.

Nach Meinung der Autoren ist dies entweder auf einen fehlenden gefäßprotektiven Effekt von Ezetimib bei gesichertem Benefit in Bezug auf die LDL-Spiegel zurückzuführen oder auf inadäquate Messmethoden, welche prä-atherosklerotische Gefäßveränderungen nur unzureichend reflektieren, beziehungsweise darauf, dass das gewählte Patientenkollektiv eine, aufgrund aggressiver Vortherapie mit Statinen, bereits sehr geringe IMT aufwies.

So ist zu bemerken, dass die mittlere Baseline-IMT der Patienten mit 0,68 mm (Kombinationsarm) bzw. 0,69 mm (Monotherapiearm) deutlich unter den Ausgangswerten vorangegangener Lipidstudien liegt. 80 % der Teilnehmer waren bereits langjährig aggressiv mit Statinen vortherapiert – zwar wurde die Medikation während der 6-wöchigen Run-in-Periode abgesetzt, wie in der ASAP-Follow-up-Studie jedoch gezeigt werden konnte, bringt eine Statintherapie nach weiteren 2 Jahren keinen zusätzlichen Benefit in Bezug auf die IMT, was bedeuten könnte, dass bei vorliegender Studie in die-

sem Patientenkollektiv ohnehin keine weitere Abnahme der IMT zu erwarten war.

Wohlbekannt ist aber die Tatsache, dass aggressive LDL-Senkung zu einer deutlichen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität führt, darauf basieren auch zahlreiche nationale und internationale Leitlinien.

Mit den für 2012 erwarteten Ergebnissen der IMPROVE-IT-Studie (Improved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial), die 18.000 Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom inkludiert, werden uns weitere interessante Daten zur Verfügung stehen.

Zusammengefasst von
Dr. med. Claudia Machold



ASTEROID: Effect of Rosuvastatin Therapy on Coronary Artery Stenoses Assessed by Quantitative Coronary Angiography. A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Burden

Ballantyne CM et al. *Circulation* 2008; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773747 [Epub ahead of print].

Einleitung

Die zugrunde liegende Ursache für koronare Herzkrankheit – die weltweit häufigste Todesursache – ist Atherosklerose. Studien haben gezeigt, dass Statine ein Fortschreiten der atherosklerotischen Gefäßveränderungen stoppen können – doch gab es bis jetzt keine größere Studie, die eine Rückbildung der Plaques unter Statintherapie beweisen konnte.

ASTEROID bedient sich mit intravaskulärem Ultraschall einer innovativen, hochsensitiven Messtechnik zur Bestimmung der intramuralen atheromatösen Masse, um eine ev. Abnahme unter Langzeiteinnahme von 40 mg Rosuvastatin/d detektieren zu können.

Vorliegende Publikation untersuchte die Effekte intensiver Statintherapie auf Stenosen bzw. minimalen Lumendurchmesser koronarer Gefäße mittels Koronarangiographie – was als sekundärer Endpunkt der ASTEROID definiert war. Koronare Angiographie ist zwar durch die Tatsache, dass sie lediglich die Lumeneinengung reflektiert und nicht die totale Atherommasse (wie

IVUS vermag) limitiert, bietet aber den Vorteil, dass sie die pathologische Morphologie im gesamten Verlauf der Gefäße erfasst und auch kleinste Lumina darstellen kann (die der relativ große IVUS-Katheter nicht passieren könnte) – deswegen ist sie die ideale Ergänzung zu IVUS.

Studiendesign

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie über 24 Monate. Eingeschlossen waren 507 statinnaive Patienten mit angiographisch verifizierter, manifester koronarer Herzkrankheit (definiert als Lumenengung > 20 % in mind. 1 Gefäß). Zielsegmente für die CA waren solche mit einer mind. 25%igen Stenose in mind. 1 Gefäß – 292 Patienten wurden entsprechend inkludiert.

Ausschlusskriterien waren insuffizient eingestellter DM (HbA1c \geq 10 %) und Triglyzeridspiegel \geq 500 mg/dl.

Die Teilnehmer erhielten 40 mg Rosuvastatin/d für einen Zeitraum von 104 Wochen.

Ergebnisse

Koronarangiographisch ließen sich bei insgesamt 586 analysierten Gefäßsegmenten

von 281 Patienten Lumenzunahmen von durchschnittlich 0,03 mm und Reduktionen der bestehenden Stenosen um 1,3 % nachweisen. 97 % der Patienten blieben stabil oder zeigten eine Regression in Bezug auf den prozentualen Stenosegrad, 94 % blieben stabil oder zeigten eine Zunahme des minimalen Lumendurchmessers.

Dieser Effekt wird mit der starken Senkung der LDL-Spiegel bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL-Level unter Rosuvastatin in Zusammenhang gebracht: LDL sank um 53,3 % (auf einen mittleren Wert von 61,1 mg/dl!), HDL stieg durchschnittlich um 13,8 % – die LDL/HDL-Ratio verringerte sich damit von median 3,24 auf 1,33. Gesamtcholesterin konnte um 33,9 % reduziert werden, auch bei den Triglyzeriden und Lipoprotein B kam es zu signifikanten Abnahmen.

Diskussion

Rezente Studien hatten bereits den engen Zusammenhang zwischen intensiv lipidsenkender Therapie und Hemmung der Zunahme atheromatöser Plaques beschrieben – nur für Rosuvastatin (in Maximaldosierung) konnte jedoch eine Regression ge-

zeigt werden: im Falle der ASTEROID bei einem Patientenkollektiv mit manifester KHK. Wie aus früheren Studien ersichtlich, sind Veränderungen des mittleren Lumendurchmessers direkt mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert, weshalb die CA nach wie vor den Goldstandard zur Einschätzung des Schweregrades der KHK stellt.

Als Limitationen der Studie mögen einerseits das Fehlen einer Kontrollgruppe gesehen werden – es schien ethisch nicht vertretbar, Patienten mit fortgeschrittener KHK Placebo oder ein weniger effektives Statin zu verabreichen – dafür wurden die Untersucher verblindet, andererseits die Unmöglichkeit, mittels verwendeter Messmethoden (IVUS und CA) eine etwaige Änderung der Morphologie der Plaques (theoretisch verantwortlich für die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse) zu entdecken – dies wird in zukünftigen Studien ein interessanter Fokus sein.

ID 592 April 2008

*Zusammengefasst von
Dr. med. Claudia Machold*

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](#)