

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## Für Sie gelesen

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2009; 16*

*(7-8), 301-305*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://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

## ■ Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure

Roy D, Talajic M, Nattel S et al. *The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.

### Hintergrund

Bei Patienten mit Vorhofflimmern (atrial fibrillation, AF) und kongestiver Herzinsuffizienz (heart failure, HF) hat es sich in der klinischen Praxis etabliert, den Sinusrhythmus mit elektrischer Kardioversion und/oder antiarrhythmischen Substanzen wiederherzustellen beziehungsweise zu erhalten, da man annimmt, dass das die Mortalität reduzieren kann. Allerdings konnte das Nutzen/Risiko-Verhältnis dieser oft belastenden therapeutischen Maßnahmen bisher noch nicht ausreichend geklärt werden. Ziel der vorliegenden Studie war herauszufinden, ob die Erhaltung des Sinusrhythmus auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei Herzinsuffizienzpatienten führt.

### Methode

In vorliegender Multicenter-Studie (123 Zentren in Kanada, USA, Brasilien, Argentinien, Europa und Israel) mit prospektivem und ungeblendet randomisierten Design wurden zwischen Mai 2001 und Juni 2005 1376 Patienten rekrutiert. Der Beobachtungszeitraum endete im Juni 2007 und sollte 48 Monate betragen. Die Analyse erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

Eingeschlossen wurden Personen mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ , kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese innerhalb der vergangenen 6 Monate (NYHA-Klasse II oder IV oder Hospitalisierung oder Ejektionsfraktion  $\leq 25\%$ ), AF in der Anamnese (elektrokardiographisch dokumentiert; mit einer Dauer von mehr als 6 Stunden oder erforderlicher Kardioversion; oder einer Dauer von mindestens 10 Minuten nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion jeweils innerhalb der vergangenen 6 Monate). Ausschlusskriterien waren persistierendes AF für mehr als 12 Monate, reversible Ursache für AF, dekompensierte HF in den letzten 48 Stunden, Einnahme antiarrhythmischer Substanzen, AV-Block II. und III. Grades sowie Long-QT-Syndrom.

### Rhythmuskontrolle

682 Personen wurden der Rhythmuskontrollgruppe (RKG) zugeteilt. Die Erhaltung des Sinusrhythmus sollte durch ein aggressives Therapiemanagement gewährleistet werden. Sechs Wochen nach erfolgloser medikamentöser Kardioversion erfolgte die elektrische Kardioversion, die bei Bedarf nach 3 Monaten wiederholt wurde. Amiodaron war das Mittel der Wahl, alternativ wurde Sotalol oder Dofetilid eingesetzt. Bei Bedarf wurde ein permanenter Schrittmacher implantiert und bei Therapieversagen die Patienten einer nicht medikamentösen Therapie zugeführt.

### Frequenzkontrolle

694 Personen waren der Frequenzkontrollgruppe (FKG) zugeteilt. Behandelt wurde hauptsächlich mit Betablockern in Kombination mit Digitalispräparaten, um die Zielherzfrequenz von  $\leq 80$  Schlägen (bpm) in Ruhe und  $\leq 110$  bpm im 6-Minuten-Gehtest zu erreichen. AV-Knoten-Ablation mit Schrittmacherimplantation wurde bei Patienten empfohlen, die durch medikamentöse Maßnahmen diese Vorgabe nicht erreichten.

### HF-Therapie

ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und eine orale Antikoagulation (OAK) wurden für alle Patienten empfohlen. Die medikamentöse antiarrhythmische oder frequenzmodulierende Therapie sollte jeweils ausgereizt werden.

### Endpunkte

Die Patienten wurden nach 3 Wochen und anschließend alle 4 Wochen bis zum Ende des geplanten Beobachtungszeitraumes von 48 Monaten evaluiert. Als primärer Endpunkt wurde die kardiovaskuläre Mortalität gewählt. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Schlaganfall, Verschlechterung der HF, Hospitalisierung, Lebensqualität, Therapiekosten und der zusammengesetzte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Schlaganfall oder Verschlechterung der HF.

### Ergebnis

#### Ausgangscharakteristika

95 % der Patienten in der RKG und 94 % in der FKG beendeten die Studie oder verstarben. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag bei  $37 \pm 19$  Monaten. Die Ausgangscharakteristika in den Behandlungsarmen waren sehr ausgewogen. Durchschnittlich waren die Studienteilnehmer 67 Jahre alt, 82 % männlich. 31 % litten unter einer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III oder IV, 48 % hatten eine koronare Herzkrankheit (KHK), weitere 48 % Bluthochdruck, 21 % Diabetes mellitus. Die durchschnittliche ventrikuläre Ejektionsfraktion war  $27 \pm 6\%$ . Mehr als  $\frac{2}{3}$  litten unter persistierendem AF.

#### Therapie

Nach 12 Monaten Therapiedauer erhielten 82 % in der RKG Amiodaron. Dieser Wert fiel nach 24 Monaten auf 76 und nach 36 Monaten auf 73 %. Mehr als 90 % aller Studienteilnehmer erhielten ACE-Hemmer oder ARB und 90 % eine OAK.

142 Personen (21 %) aus der RKG wechselten in die FKG, hauptsächlich, weil es trotz aller Maßnahmen nicht gelang, den Sinusrhythmus zu erhalten. Jedoch wechselten 10 % aus der FKG in die RKG, überwiegend da es zu einer Verschlechterung der HF kam.

Zu Studienbeginn wurde bei 54 % der Personen in der RKG AF dokumentiert, nach 3 Wochen waren es noch 33 und nach 4 Monaten 17 %. Nach 4 Jahren Behandlungsdauer war dieser Wert wieder auf 27 % gestiegen. 58 % der RKG-Patienten er-

litten innerhalb des Beobachtungszeitraumes zumindest einen Rückfall. In der FKG rangierte die Prävalenz des AF zwischen 59 und 70 %. Zwischen 82 und 88 % der Patienten in der FKG erreichten die Zielherzfrequenz.

### Endpunkte

Die jährliche kardiovaskuläre Mortalität lag für die gesamte Studienpopulation bei 8 %. 182 Patienten (27 %) aus der RKG und 175 Personen (25 %) aus der FKG erreichten den primären Endpunkt ( $p = 0,59$ ) (Abb. 1). Die angepasste Hazard-Ratio für die RKG verglichen mit der FKG lag bei 1,05 (95 %-CI: 0,85–1,29;  $p = 0,67$ ). Insgesamt verstarben 32 % aller Patienten, nahezu 10 % pro Jahr. Auch bei den sekundären Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings lag die Hospitalisierungsrate in der RKG signifikant höher als in der FKG (64 vs. 59 %;  $p = 0,006$ ). Dabei traten in der RKG signifikant häufiger AF und Bradyarrhythmien auf. Auch wurde in der RKG häufiger eine elektrische Kardioversion notwendig (59 vs. 9 %;  $p < 0,001$ ).

### Diskussion

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Frequenzkontrolle bei der Behandlung des AF bei gleichzeitig bestehender HF als primäre Behandlungsstrategie in Erwägung gezogen werden kann.

### Kommentare der Experten

#### H. Pürerfellner, Linz

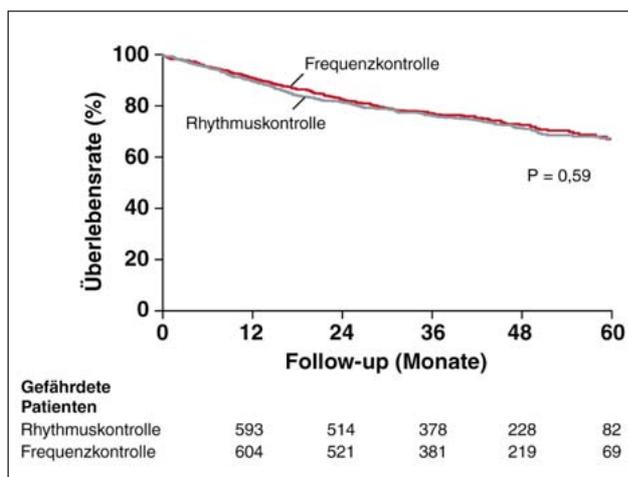
AF und HF sind zwei Entitäten, die im klinischen Alltag häufig miteinander anzutreffen sind. Sie werden bei ihrem gemeinsamen Auftreten mit einer substanziellen Morbidität und Mortalität assoziiert und können sich – wie aus der Pathophysiologie nun hinlänglich bekannt – gegenseitig beeinflussen. So kann AF zu HF führen und umgekehrt ist AF bei 10–50 % der Patienten mit HF gleichzeitig vorhanden. Als Faktoren zur weiteren Verschlechterung der Hämodynamik bei AF gelten eine hohe Ventrikelfrequenz bei tachykarder Überleitung, der Verlust der atrialen Kontraktion und die unregelmäßige vent-

rikuläre Füllungszeit durch die absolute Arrhythmie. Aus den bis dato zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Untersuchungen ist einerseits ablesbar, dass Patienten mit AF eine schlechtere Prognose mit einer Verdopplung der Mortalität gegenüber einem Vergleichskollektiv mit erhaltenem Sinusrhythmus (SR) aufweisen, andererseits erscheint AF als ein unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtsterblichkeit.

Die Behandlung von Patienten mit AF und HF stellt eine besondere Herausforderung dar, zumal die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus oft mit einem beträchtlichen medizinischen Mehraufwand an Hospitalisierungen (Beginn einer antiarrhythmischen medikamentösen Therapie unter Monitorbedingungen zur Überwachung von Hämodynamik und Elektrik, Wiederherstellung von SR durch eine/mehrere Elektrokardioversionen) einhergeht. Zudem ist bei Patienten mit HF ein deutlich erhöhtes Risiko durch die antiarrhythmische medikamentöse Therapie gegeben (Proarrhythmie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz). Überdies konnte in mehreren großen Studien (z. B. AFFIRM, RACE) mit antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten (allerdings mehrheitlich bei Patienten ohne HF) bislang kein Vorteil der Rhythmuskontrolle gegenüber der reinen Frequenzkontrolle für das Überleben gezeigt werden.

In der im Folgenden kommentierten Studie von Roy et al. wurden 1376 Patienten in einer multizentrischen randomisierten Studie untersucht, die die Rhythmuskontrolle zur Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus mit der Frequenzkontrolle verglich. In der Durchsicht der demographischen/klinischen Daten finden sich bei beiden Gruppen etwa 80 %(!) männliche Patienten, eine NYHA-Klasse III oder IV besteht bei Studieneinschluss für ca. 30 % und innerhalb der vergangenen 6 Monate bei ca. 75 %, die vorwiegenden Grunderkrankungen bestehen in Form von koronarer Herzerkrankung (48 %) und nicht ischämischer Kardiomyopathie. Eine Hypertonie liegt als Begleiterkrankung bei nahezu 50 % vor, ein Diabetes bei 20 %. Die linksventrikuläre Auswurfraction wird mit  $27 \pm 6$  % für beide Gruppen bestimmt. AF wird in etwa  $1/3$  der Fälle als paroxysmal und in  $2/3$  als persistierend angegeben, wobei eine Vorgeschichte für AF > 6 Monate bei 40–50 % besteht. Etwa  $1/3$  der Patienten hat bereits eine Elektrokardioversion vor Studienbeginn hinter sich, die Größe des linken Vorhofes wird mit  $49 \pm 7$  mm angegeben. Über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten wurden bereits einmal jeweils wegen AF und HF in der Vorgeschichte hospitalisiert. Als Antiarrhythmikum zur Rhythmuskontrolle kam nahezu ausschließlich Amiodaron zum Einsatz, wobei über 40 % bereits vor Studienbeginn mit diversen Antiarrhythmika vorbehandelt waren. Jeweils > 80 % der Patienten wurden über die gesamte Studiendauer zusätzlich medikamentös mit Beta-blockern, ACE-Hemmern und oralen Antikoagulantien behandelt, mehr als 50 % mit Digitalisglykosiden. Die mittlere Nachbeobachtung belief sich auf 37 Monate.

Der primäre Studienendpunkt wurde dabei bei 27 % im Rhythmuskontrollarm und bei 25 % im Frequenzkontrollarm erreicht und war damit nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 1). Ebenso waren die sekundären Studienendpunkte ähnlich, z. B. der Tod jeglicher Ursache (32 % vs. 33 %), Schlaganfall (3 % vs. 4 %), Verschlechterung von HF (28 % vs. 31 %), und



**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Kurve für den primären Studienendpunkt (Tod aus kardiovaskulärer Ursache). Nachdruck mit Genehmigung aus [Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. N Engl J Med 2008; 358: 2667–77]. © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

nicht zuletzt der gemeinsame Studienendpunkt aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Schlaganfall und Verschlechterung von HF (43 % vs. 46 %). Konsequenterweise schlussfolgern die Autoren, dass die (medikamentöse) Rhythmuskontrolle gegenüber der reinen Frequenzkontrolle im untersuchten Kollektiv von Patienten mit AF und HF keine Vorteile erbringt.

In einem zur Studie publizierten Editorial (Cain et al.) werden die Gründe für diesen erneuten Rückschlag der medikamentösen Therapie zur Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus bei Patienten mit AF und HF analysiert. Nicht unerwartet wird in erster Linie die mangelnde Effizienz der antiarrhythmischen Therapie angeschuldigt, zumal die absolute Differenz im tatsächlichen Herzrhythmus in der Nachbeobachtung zwischen beiden Gruppen bei 40 % lag, d. h. nicht alle Patienten im Rhythmusarm waren tatsächlich im SR und nicht alle Patienten im Frequenzarm in AF. Zudem wiesen 58 % der Patienten im Rhythmusarm im Rahmen der Nachbeobachtung zumindest ein Rezidiv mit AF auf. Zweitens wird die Toxizität der antiarrhythmischen Medikation herausgestrichen, dies führte u. a. zu einer Abnahme des Anteils von Patienten unter Amiodaron um 10 % über die Nachbeobachtung von 36 Monaten, weiters traten 21 % der Patienten vom Rhythmusarm in den Frequenzarm über. Drittens wird spekuliert, dass AF in diesem Kollektiv von Patienten mit gleichzeitiger Herzinsuffizienz nur einen Marker (neben einer eingeschränkten Pumpfunktion, der neurohumoralen Aktivierung oder einer systemischen Entzündungsreaktion) für ein erhöhtes Risiko darstellt, jedoch keinen unabhängigen prognostischen Faktor.

In meinen persönlichen Anmerkungen möchte ich 3 weitere Gesichtspunkte herausstreichen:

- 1) Unklar verbleibt in dieser Studie aktuell der Nutzen eines tatsächlich und über die Studiendauer erhaltenen Sinusrhythmus im Vergleich zu AF in bezug auf „weichere“ Parameter („soft endpoints“) wie Lebensqualität und Belastbarkeit. Dies interessiert vor allem deshalb, weil die Untergruppenanalysen verschiedener AF-Studien in der Vergangenheit trotz fehlender Signifikanz in der „Intention-to-treat“-Analyse gezeigt haben, dass elektrokardiographisch dokumentierter Sinusrhythmus (und nicht die Randomisierung in den Rhythmusarm) durchaus eine Verbesserung sowohl der Lebensqualität als auch der Belastbarkeit erbringen (vgl. SAFE-T-Studie mit Amiodaron, Sotalol und Placebo sowie RACE-Studie). Zudem hat sich in einer Subanalyse von AFFIRM gezeigt, dass elektrokardiographisch verifizierter Sinusrhythmus (neben einer oralen Antikoagulation) durchaus die Mortalität reduziert. Da die Lebensqualität auch ein sekundärer Endpunkt der vorliegenden Studie war, darf man auf die diesbezüglichen Ergebnisse gespannt sein.
- 2) In Weiterführung des Konzeptes einer Risikostratifizierung für AF und HF scheint es an der Zeit, zunächst retrospektive Analysen großer Studien durchzuführen, um in Anlehnung an kürzlich publizierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse in der MADIT-II-Studie bei Patienten mit prophylaktischer ICD-Implantation [Goldenberg et al., JACC 2008], einen Risk Score zu entwickeln, der den Nutzen von SR bei diversen Untergruppen beschreibt. Einfach gesagt: Der dauerhafte Erhalt von SR bei einer ausschließlich Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie

(ohne wesentliche Begleiterkrankungen) wird die Pumpfunktion und letztlich auch die Prognose voraussichtlich entscheidend verbessern. Im Gegensatz dazu wird eine Patientengruppe mit einer Reihe von Begleiterkrankungen (Diabetes, Hypertonie, Adipositas, Schlafapnoe, renale Funktionseinschränkung, Linksventrikelhypertrophie, höheres Lebensalter, QRS-Breite, u. a.) wohl auch dann keinen Profit zeigen, wenn der Sinusrhythmus erhalten werden kann. Es wäre dann auch für prospektive Studien in weiterer Zukunft hochinteressant, Patientenkollektive mit einer niedrigen „Krankheitslast“ („disease burden“) versus einer hohen Belastung zu vergleichen. Das Ziel sollte dann sein, in Zukunft Patienten *a priori* von einer (nebenwirkungsreichen und wenig effizienten) Therapie fernzuhalten, wenn die Voraussetzungen ungünstig sind.

- 3) Da die Erhaltung von SR durch Antiarrhythmika gerade bei HF problematisch ist, wird naturgemäß die nicht-medikamentöse Therapie von AF in Form der Ablation (Katheterablation bzw. chirurgisch) zunehmend diskutiert. Mittlerweile gibt es zumindest 2 größere Singlecenter-Studien [Hsu et al., N Engl J Med 2004, bzw. Chen et al., JACC 2004], die eine Verbesserung der Linksventrikelfunktion durch die Katheterablation belegen. Allerdings steht hier die Forschung noch in einem frühen Stadium, demnach sollte auch die Indikation zur Katheterablation bei AF und HF zu diesem Zeitpunkt eher nur in klinischen Studien gestellt werden. Auch hier gilt es – wie bei der Rhythmuskontrolle durch Antiarrhythmika – Effizienz und Sicherheit genau und multizentrisch zu prüfen. Als in der linksatrialen Katheterablation von AF durchaus erfahrener Elektrophysiologe (> 700 Prozeduren seit dem Jahre 2001) möchte ich – trotz durchaus eindrucksvoller Einzelerfolge – vor einem übertriebenen Optimismus warnen. Zudem erscheint es mir durchaus denkbar, dass sich aus der alleinigen nicht-medikamentösen Variante (mittels Ablation) bei vielen Patienten eine Hybrid-Therapie mit einer antiarrhythmischen Medikation (zumindest über die ersten Monate nach der Prozedur) inkl. der üblichen Standardtherapie der Herzinsuffizienz entwickelt. Inwieweit die Katheterablation wirklich die Prognose bei Patienten mit AF und HF verbessern kann, verbleibt zum derzeitigen Zeitpunkt offen. Auch hier darf ich meinen Vorschlag für ein zukünftiges Scoring anhand der Krankheitslast („disease burden“) noch einmal anführen.

#### Literatur beim Verfasser



#### G. Stark, Deutschlandsberg

Vorhofflimmern selbst ist ein Prädiktor für erhöhte Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Arbeitshypothese in der vorliegenden Studie lag in der Annahme, dass eine Suppression des Vorhofflimmerns auch den Outcome der Patienten positiv beeinflussen müsste.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass im Hinblick auf das Überleben bei diesem Patientenkollektiv die Strategie einer Rhythmuskontrolle gegenüber der einer reinen Frequenzkontrolle keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität nimmt. In der Diskussion führen die Autoren an, dass

eine reine Frequenzkontrolle und damit auch die Vernachlässigung des Therapiezieles einen Sinusrhythmus erreichen zu wollen, eine Reduktion der Hospitalisation auch deshalb erreicht werden kann, weil keine Kardioversionsversuche notwendig sind, um den Sinusrhythmus aufrecht zu erhalten.

In Anbetracht der Ergebnisse raten die Autoren, dass bei dem beschriebenen Patientenkollektiv primär der reinen Frequenzkontrolle gegenüber der Rhythmuskontrolle der Vorzug gegeben werden sollte.

#### Kommentar

In dem Editorial zu dieser Arbeit [NEJM 2008; 358: 2725] wird klar darauf eingegangen, dass insbesondere die Symptomatik dieser Patienten berücksichtigt werden sollte. Es wird in diesem Editorial geraten, dass bei jenen Patienten, bei denen primär eine Frequenzkontrolle herbeigeführt wird und trotzdem keine Beschwerdefreiheit erreicht werden kann, auf jeden Fall an eine Rhythmuskontrolle gedacht werden sollte.

Des Weiteren empfehlen diese Autoren die Beibehaltung der Antikoagulantientherapie entsprechend CHADS<sub>2</sub>-Score. In diesem Editorial wird weiters angeführt, dass es zurzeit keinen Vergleich einer derartig angelegten Studie hin zu Ablationsergebnissen (Ablation des Vorhofflimmerns) gibt, so dass die Frage zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle, als vorrangiges Therapieziel, unter diesem Blickwinkel eigentlich noch nicht beantwortet werden kann. Es ist für die

Zukunft zu fordern, dass entsprechende Studienergebnisse angestrebt werden. Was die Symptomatik der Patienten angeht, so ist daran zu erinnern, dass es gute Daten zu Amiodaron gibt, mit denen klar gezeigt werden konnte, dass die Leistungsbreite allein durch Hintanhalten des Vorhofflimmerns gesteigert werden und ebenso die Lebensqualität verbessert werden konnte [JACC 2006; 48: 721]. Diese Parameter (Leistungsbreite, Lebensqualität) wurden in dieser Studie nicht ausreichend quantifiziert und berücksichtigt. Es erscheinen die EF und die Klassifizierung in NYHA-Stadien als alleinige Parameter für die Abschätzung der Herzinsuffizienz als nicht ausreichend und es sind für zukünftige Studien auf jeden Fall ein Laufbandtest und eine Bestimmung der Lebensqualität unter derartigen Therapieoptionen zu fordern.

Somit kann unter Berücksichtigung der Leistungsbreite, der Lebensqualität und der möglichen weiteren Therapieoption einer Ablationstherapie, die Frage, ob Frequenzkontrolle gegenüber Rhythmuskontrolle bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern wirklich als gleichwertig zu betrachten ist, nicht als beantwortet betrachtet werden. Hier muss auf weitere Untersuchungsergebnisse, unter der Berücksichtigung der oben genannten Bedingungen, gerade bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern, gewartet werden.

#### Literatur beim Verfasser

*Zusammengefasst von Dr. med. Simone Höfler-Speckner*

---

## ■ Effects of the Oral Direct Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure

*McMurray et al. Circ Heart Fail 2008; 1: 17–24.*

### Hintergrund

Seit Bestätigung des therapeutischen Effekts des ersten ACE-Hemmers Enalapril 1987 ging die Forschung in grundsätzlich zwei Richtungen: zum einen suchte man nach wirksameren u/o besser verträglichen Substanzen, zum anderen nach einem eventuell besseren klinischen Outcome bei Kombination verschiedener RAAS-Inhibitoren. Letzteres wurde sowohl für Aldosteron-Antagonisten wie auch für Angiotensin-Rezeptor-Blocker gezeigt.

Nun hat die Hemmung des Renins als Enzym mit nur einem bekannten Substrat – Angiotensinogen – den Vorteil, die gesamte nachgeschaltete Kaskade zu blockieren und ist, da ACE-Blocker (und AT-II-Blocker) über den Verlust des negativen Feedback zu einer kompensatorischen Reninerhöhung führen können, welche wiederum den RAAS-blockierenden Effekt überwiegen kann, gut mit beiden Substanzen kombinierbar.

Vorliegende Arbeit untersucht die Effekte einer Zugabe des Renininhibitors Aliskiren zu einem ACE-Hemmer oder AT-II-Blocker bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

### Methode

In dieser zweiphasischen, placebokontrollierten, multizentrischen Studie wurden zunächst 641 Patienten in einer Single-blind-placebo-run-in-Phase hinsichtlich Eignung, BNP-Wert und Compliance überprüft. Schließlich wurden 302 Patienten in Verum- und Placeboarm randomisiert.

Alle Patienten litten an kardialer Insuffizienz NYHA II–IV, essenzieller Hypertonie, standen unter ACE-Hemmer ODER AT-II-Blocker-Therapie und Betablockern und hatten ein BNP > 100 pg/ml. Ausgeschlossen waren u. a. Patienten mit einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern UND AT-II-Blockern (die Kombination mit einem Aldosteron-Antagonisten war erlaubt), Kardiomyopathie, Schwangerschaft, Hyperkaliämie und chronisch renale Insuffizienz.

In der zweiten, doppelblinden 12-wöchigen Phase erhielten die Teilnehmer der Medikamentengruppe 150 mg Aliskiren täglich, die Kontrollgruppe entsprechend Placebo. Evaluierungen erfolgten 2, 4, 8 und 12 Wochen nach Randomisierung, hatte sich ein Patient verschlechtert, schied er aus der Studie aus.

Das primäre Ziel vorliegender Arbeit war die Abschätzung von Verträglichkeit und Sicherheit von Aliskiren. Speziell wurde auf das Auftreten renaler Dysfunktion, Hyperkaliämie und symptomatischer Hypotonie geachtet und diese als primäre Endpunkte definiert.

Als laborchemischer Parameter für die Wirksamkeit dienten N-terminal-pro-BNP, BNP und Aldosteron, klinische Zeichen von Herzinsuffizienz, Blutdruck sowie echokardiographisch Herzgröße und LVEF.

### Ergebnisse

Die Mehrheit der 302 eingeschlossenen Patienten war männlich, das mittlere Lebensalter betrug 68 a, die mittlere EF war 31 % und der mittlere Blutdruck  $129 \pm 17,4$  mmHg systolisch und  $77 \pm 9,5$  diastolisch.

Die mittlere LVEF betrug zur Baseline  $31 \pm 5,5$  %, die durchschnittliche BNP-Plasmakonzentration  $291 \pm 265$  pg/ml, wobei 90 % der Patienten einen Spiegel von  $< 150$  pg/ml aufwiesen. Die meisten Patienten (62 %) befanden sich im NYHA-Stadium II oder III, 33 % nahmen zusätzlich zum ACE-Hemmer/Betablocker einen Aldosteron-Antagonisten ein.

Während der 12-wöchigen Therapiedauer fiel die NT-proBNP-Konzentration unter Aliskiren um  $244 \pm 2025$  pg/ml – unter Placebo stieg selbige um  $762 \pm 6123$  pg/ml.

BNP nahm in der Placebogruppe um  $12,2 \pm 243$  pg/ml ab und um  $61 \pm 257$  pg/ml in der Verumgruppe.

In Bezug auf die Plasma-Aldosteronspiegel fanden sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, es sank aber die Urinaldosteron-Konzentration unter Aliskiren.

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Symptomatik, echokardiographisch gesicherter Herzwanddicke, Kammergröße oder LVEF.

Der mittlere systolische Blutdruck sank um  $1,7 \pm 13,2$  mmHg unter Placebo und um  $4,1 \pm 14,5$  mmHg unter Aliskiren – die korrespondierenden Werte für den diastolischen Wert waren  $0,2 \pm 8,6$  mmHg (Placebo) und  $2,9 \pm 9$  mmHg (Verum).

Zu Abbrüchen wegen Erreichens des primären Endpunktes kam es in 4 Fällen innerhalb der Medikamentengruppe und zu 3 Fällen in der Placebogruppe.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten abnormer Laborparameter zwischen beiden Gruppen.

### Diskussion und Conclusio

Bereits 1957 erkannte man die möglichen therapeutischen Effekte direkter Renininhibitoren (DRI), deren Entwicklung war aus Gründen der Bioverfügbarkeit, Potenz, Wirkdauer und nicht zuletzt Kostengründen beeinträchtigt. Aliskiren ist ein potenter, nicht-peptidischer, deshalb oral applizierbarer DRI mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 40 h, welcher bis zu einer MTD von 300 mg verabreicht werden kann.

Das Design vorliegender Studie ist deshalb interessant, weil Aliskiren hier erstmals einer Patientengruppe gegeben wurde, bei der bereits eine kompensatorische Reninerhöhung unter ACE-Hemmer-Therapie bestand. Hier hat Aliskiren bei guter Verträglichkeit eine deutliche Abnahme beider natriuretischer Peptide gezeigt. Bekanntermaßen gehen derlei Reduktionen mit einem verbesserten Outcome bei Patienten mit chronisch kardialer Insuffizienz einher.

Außerdem standen die Teilnehmer unter Betablocker-Therapie, welche die Reninsekretion hemmt: daher war von Interesse, ob Aliskiren in diesem Patientengut zu einer genauso großen Hemmung der Plasmareninaktivität führt wie in früheren Studien, in denen Patienten nicht mit einem Betablocker behandelt worden waren.

Zusammenfassend war die konkomitante Therapie mit Aliskiren 150 mg/d zu einem ACE-Hemmer (oder AT-II-Blocker), einem Betablocker und ggf. Aldosteron-Antagonisten gut verträglich und sicher (mit nur leicht erhöhtem Auftreten von Hypotonie und Hypokaliämie) und bot günstige neurohumorale Effekte bei bestehender kardialer Insuffizienz. Hervorzuheben ist hierbei die fast 5-fache Senkung des BNP (als bekannter Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) bei antihypertensiv/kardioprotektiv atherapierten Patienten.

*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](#)