

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Pharma-News

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(4), 183-192

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

Levosimendan als Bridging-Therapie zur Re-HTX

C. Ebner

Vorgeschichte der ersten Transplantation

Im Jahr 1984 wurde Herr K. im Alter von 27 Jahren mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–III erstmals an unserer kardiologischen Ambulanz vorgestellt. Echokardiographisch zeigte sich zum damaligen Zeitpunkt sein linker Ventrikel dilatiert und mittelschwer pumpfunktionsgestört (LVEF ≈30 %). Es gab auch eine positive Familienanamnese dahingehend, daß der Bruder von Herrn K. vormals bei dilatativer Kardiomyopathie (mutmaßlich äthylischer Genese) nach kurzem progredientem Verlauf verstorben war.

Die primäre Therapie erfolgte mit Digitalis und Diuretika (diese teils bedarfsweise) und wurde in weiterer Folge um einen ACE-Hemmer erweitert. Der Patient war danach in weiterer regelmäßiger Kontrolle in unserer Echokardiographie-Ambulanz, wobei es 1987 zu einer einmaligen deutlichen Verschlechterung der Ventrikelfunktion kam, wobei ein Zusammenhang mit vermehrtem Alkoholgenuß vorlag. Eine koronare Ursache konnte durch eine Koronarangiographie ausgeschlossen werden.

1991 folgten mehrere Aufnahmen mit latenter kardialer Dekompensation, im November 1991 wurde Herr K. schwer dekompenziert im NYHA-Stadium IV stationär aufgenommen. Echokardiographisch zeigte sich die dilatative CMP mit nun hochgradig reduzierter LVEF (um ≈15 %) und einer moderat reduzierten RVEF. Unter forcierter Diurese und intensiver Therapie mit ACE-Hemmer und Digitalis konnte eine Stabilisierung erreicht werden, der Patient wurde dringlich für eine Herztransplantation am AKH-Wien gelistet. Im Februar 1992 wurde die HTX erfolgreich durchgeführt und der Patient in den darauffolgenden Jahren im Transplantationszentrum kontrolliert.

Erst im Jahr 1996 bekamen wir wieder Kontakt mit Herrn K., da in einer Echokardiographie eine moderate Linksventrikelfunktionsbeeinträchtigung (≈40 %) des Transplantats zu dokumentieren war. Die viroserologische Abklärung ergab den Verdacht auf eine rezente CMV-Infektion. Die Myokardbiopsie zeigte allenfalls geringe Abstoßungshinweise. Nach vierwöchiger parenteraler Ganciclovirtherapie und Adaptierung der immunsuppressiven Therapie konnte der Patient klinisch kompensiert entlassen werden. Die Kontrollbiopsie des Myokards war ohne relevante Abstoßungshinweise (Grad 0–I). Die aktuelle Therapie bestand

aus einer immunsuppressiven Tripeltherapie (Cyclosporin A, Azathioprin, Prednisolon) sowie Verapamil, Cilazapril, ASS, Vitamin E und Lipsin.

Rezidivierende Rhythmusstörungen

Ab Herbst 1996 kam es immer wieder zu Rhythmusstörungen in Form von rezidivierenden AV-nodalen Reentry-Tachykardien, die trotz Verabreichung von Verapamil und Propafenon in höherer Dosierung nicht konservativ beherrscht werden konnten. Daraufhin führten wir im April 1997 eine Slow-Pathway-AV-Knoten-Ablation durch.

Leider war damit das Problem nicht gelöst, da es einige Monate nach der Intervention wieder zum gehäuftem Auftreten von supraventrikulären Rhythmusstörungen, diesmal in Form von multiformen atrialen Tachykardien, kam. Dies führte in weiterer Folge auch zu einer vorübergehenden, deutlichen Verschlechterung der kardialen Situation. Im EKG entwickelte sich ein LSB, die Linksventrikelfunktion sank auf 25 %, und es entwickelten sich eine Mitralinsuffizienz II–III sowie eine Drucksteigerung im Lungenkreislauf (systolischer PA-Wert um 50 mmHg).

Erst durch den Beginn einer antiarrhythmischen Therapie mit Sedacoron® konnte die Situation vorerst stabilisiert werden. Weitere engmaschige Kontrollen im darauffolgenden Jahr zeigten wieder einen Anstieg der LVEF (≈40 %), eine Abnahme der Ventrikeldimensionen und eine Reduktion der Mitralinsuffizienz (I–II). Auch klinisch war Herr K. nun wieder re kompensiert, mit nahezu kardialer Beschwerdefreiheit (NYHA I–II) und guter, auch ergometrisch zu dokumentierender Belastbarkeit.

Zunehmendes Pumpversagen

In der Folge ist der Patient einige Jahre unter der Therapie mit Cyclosporin A, Mycophenolat, Prednisolon, Losartan, ASS, Amiodaron, Doxazosin, Atorvastatin, Furosemid und Vitamin E stabil. Die regelmäßigen ambulanten Kontrollen zeigen eine stabile LVEF von 40 % und gute Belastbarkeit; der Blutdruck ist unter laufender Therapie im akzeptablen Bereich.

Im Februar 2001 kam es neuerlich zur klinischen Verschlechterung mit massiver

Linksherzdilatation (Abb. 1). Eine massive Hyperthyreose machte im April das Absetzen von Amiodaron notwendig. Eine entsprechende thyreostatische Therapie wurde eingeleitet.

Herr K. wurde im Lauf des Jahres 2001 aufgrund verschiedenster Probleme mehrfach stationär aufgenommen, davon zweimal wegen Stauungspneumonie. Im September machte eine Hypothyreose mit Myxödem eine stationäre Behandlung notwendig. Seine Belastbarkeit schränkte sich bei deutlich reduzierter LVEF (von maximal 25 %) immer mehr ein, der Blutdruck sank deutlich ab. Eine im September durchgeführte Myokardbiopsie zeigte Zeichen einer geringen Abstoßung (ISHLT 1A) sowie myokardiale Fibrosierungen wie bei Graft-Sklerose. Es folgten dann kurz hintereinander mehrere stationäre Aufenthalte wegen kardialer Dekompensation. Neu aufgetreten war nun ein Rechtsschenkelblock im EKG. Laborchemisch lagen bei bekannter renaler Funktionseinschränkung die Kreatininwerte bei 2,0 mg/dl und der BUN bei 70 mg/dl. Die laufende Therapie umfaßte Cyclosporin A, Mycophenolat, Digitoxin, Vitamin E, Atorvastatin, Levothyroxin, Allopurinol, KCl, Candesartan und niedrigdosiertes Bisoprolol. Eine Re-Transplantation wurde zu diesem Zeitpunkt erstmals in Erwägung gezogen – Herr K. war diesbezüglich jedoch vorerst restriktiv eingestellt.

Die Situation spitzt sich zu

Im Jänner 2002 dekompenzierte der Patient erneut. Zu seiner Stabilisierung waren hohe Dosen Furosemid (bis 1200 mg/Tag) sowie Aszites- und Pleuraergußpunktion erforderlich. Das EKG zeigte unverändert einen Rechtsschenkelblock sowie einen AV-Block I. Während des stationären Aufenthalts kam es plötzlich zum Auftreten von Kammerflimmern – der Patient konnte erfolgreich reanimiert werden.

Der weitere Verlauf auf der ICU war dann vor allem durch die progressive Herzinsuffizienz gekennzeichnet. Zur Rhythmusstabilisierung wurde eine parenterale Therapie mit Amiodaron begonnen. Herr K. benötigte weiters Furosemid über den Perfusor in hoher Dosis, und es lag eine deutliche Hypotension mit Blutdruckwerten von 85/50 mmHg vor – trotz Dobutamin über Perfusor in einer Dosierung von 15 µg/kg/min. Trotz des Diuretikums kam es zu keiner ausreichenden Ödemausschwemmung, und die Nierenfunk-

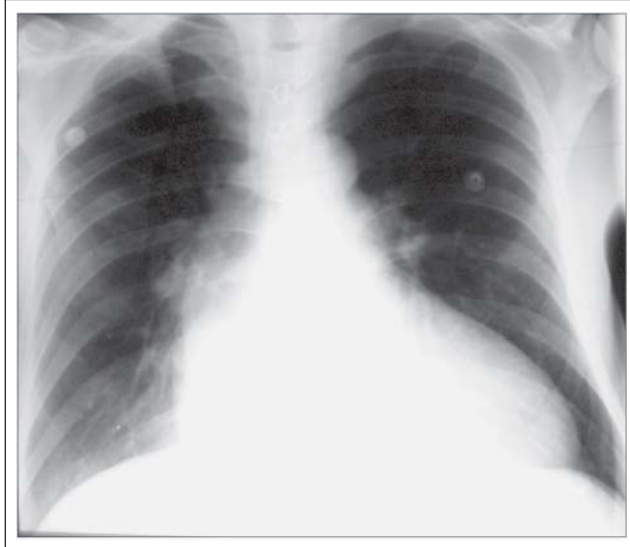


Abbildung 1: Thorax-Röntgen p.a. vom Februar 2001: deutlich myopathisch dekonfigurierter Herzschaten

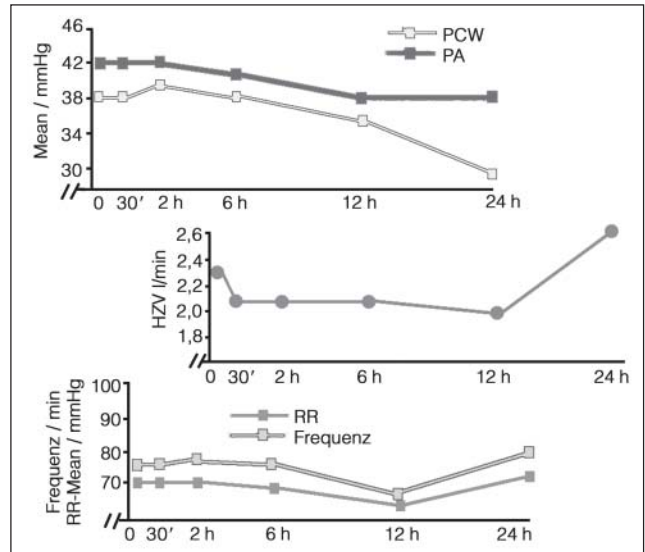


Abbildung 2: Hämodynamisches Monitoring während Levosimendan-Verabreichung (Simdax®) (PCW + PA-Mittelwerte, HZV, RR-Mittelwerte + Herzfrequenz)

tion verschlechterte sich zusehends, sodaß eine intermittierende Hämofiltration durchgeführt werden mußte. Cyclosporin wurde gestoppt, um die renale Funktion nicht weiter zu belasten. Es wird das primäre Transplantationszentrum kontaktiert, inwieweit eine Re-HTX möglich wäre – dies wird von einer Stabilisierung des klinischen Zustands und insbesondere der renalen Situation abhängig gemacht. Am 14. Tag nach der Reanimation erfolgte vorerst die Implantation eines ICD. Der Patient befand sich weiterhin im NYHA-Stadium IV und zeigte Zeichen von Katabolismus mit deutlicher Gewichtsabnahme.

Rasche Besserung durch Verabreichung von Levosimendan

Nach 34 Tagen auf der ICU wurde Dobutamin bei offensichtlicher Ineffektivität gestoppt, und wir begannen eine Infusion mit

Levosimendan (Simdax®). Aufgrund der renalen Funktionseinschränkung entschlossen wir uns zum Niedrigdosisschema und begannen mit einer initialen Dosierung von 6 µg/kg/min für zehn Minuten und anschließend eine Infusion in einer Dosis von 0,05 µg/kg/min über 24 Stunden. Das invasive Monitoring zeigte ein Absinken von PCW- und PA-Druckwerten und einen deutlichen Anstieg des Herzzeitvolumens (Abb. 2). Sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck wurden nur wenig verändert. Nach Infusionsende konnte, durch eine signifikante Zunahme der Diurese, Lasix deutlich reduziert werden. Herr K. konnte bereits drei Tage später in gebessertem klinischem Zustand auf die offene Station verlegt und mobilisiert werden, die renale Situation stabilisierte sich zusehends. Weitere 9 Tage nach Levosimendangabe konnte der Patient im NYHA-Stadium III entlassen werden. Echokardiographisch ist keine relevante Änderung eingetreten, aber klinisch hat eine deutliche Besserung stattgefunden.

Im Anschluß wurde der Patient nur noch einmal vorstellig, da aufgrund von Aszites bei Rechtsherzdekompensation vier Wochen nach der Entlassung eine Aszitespunktion notwendig wurde. Am 18. April 2002 konnte erfolgreich die Re-HTX durchgeführt werden. Der Patient ist weiter in regelmäßiger Kontrolle unsererseits und erfreut sich guter Gesundheit.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Christian Ebner
II. Interne Abteilung
A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen
4010 Linz, Fadinger Straße 1
E-Mail: christian.ebner@elisabethinen.or.at

Weitere Informationen zu Levosimendan:

ABBOTT
Abbott Austria Ges.m.b.H.
Mag. Sonja Kupka-Wolf
1230 Wien, Perfektastraße 86
E-Mail: sonja.kupka-wolf@abbott.com

Benefit der perioperativen Amiodaron-Therapie: Ergebnisse der PAPABEAR-Studie

Vorhofflimmern und -flattern sind die häufigste Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen. Anders als beim internistischen Patienten sind diese Rhythmusstörungen im operativen Setting meist symptomatisch, hämodynamisch wirksam und gefährden damit das Operationsergebnis. Die perioperative Gabe von Amiodaron (Sedacoron®) reduziert das Auftreten von Vorhofflimmern und -flattern signifikant, wie die PAPABEAR-Studie belegt, die bei der AHA-Tagung in Orlando vorgestellt wurde [1]. Postoperative Rhythmusstörungen beim kardiochirurgischen Patienten können große Probleme verursachen und sind noch dazu sehr häufig. Was die Inzidenz des Vorhofflimmern/-flatterns (Vh-Fl/Fla) betrifft, so beläuft sich diese auf etwa 30 % nach Koronarchirurgie und etwa 50 % nach Klappen-chirurgie. Das Problem dabei ist, daß der Verlust der Vorhofkontraktion bei diesen Patienten weitreichende Folgen haben kann. So etwa kann es bei bereits vorgeschädigter Pumpleistung des Herzens leicht zum kardiovaskulären Vorwärtsversagen kommen. Auch das thromboembolische Risiko mit erhöhter Gefahr für Apoplexien oder Embolien in andere Organstromgebiete steigt an. Eine höhere Mortalität oder zumindest eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes sind die Folgen.

Routinemäßigen Einsatz von Amiodaron erwägen

So häufig Vh-Fl/Fla nach kardiochirurgischen Eingriffen auch ist, so schwierig ist es zu verhindern. Zumindest erwies sich bislang keine etablierte Medikation als prophylaktisch wirksam. Jetzt konnten amerikanische Wissenschaftler erstmals den Benefit einer perioperativen Amiodaron-Prophylaxe in der großen randomisierten, doppelblinden PAPABEAR-Studie an 600 Patienten nachweisen. Die Patienten erhielten ab dem 1.–6. Tag vor der geplanten Operation (aortokoronarer Bypass und/oder Klappenersatz) entweder Placebo oder Amiodaron in einer Dosierung von 10 mg/kg/d aufgeteilt auf zwei Tagesdosen. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Vh-Fl/Fla. Sekundäre Endpunkte waren Vh-Fl/Fla-Charakteristika, die Zeit bis zum Auftreten der Episode, die damit verbundene Krankheitslast und die stationäre Aufenthaltsdauer.

Die Ergebnisse: Mit 16,1 % vs. 29,6 % war in der Amiodarongruppe die Inzidenz von Vh-Fl/Fla während der frühen postoperativen Phase signifikant geringer (Tab. 1, Abb. 1). Mit 105/min vs. 131/min war auch die Ventrikelfrequenz der behandelten Patienten niedriger ($p < 0,001$). Bezüglich der Mortalität und der Krankenhausaufenthaltsdauer konnte zwar ein Trend zur Reduktion festgestellt werden, dieser erreich-

te aber keine Signifikanz. Besonders positiv hervorzuheben hingegen ist, daß die rhythmusstabilisierende Wirkung von Amiodaron bei allen Subgruppen zum Tragen kam. Alle Patienten – unabhängig vom Alter, von der Art der durchgeführten Operation und unabhängig davon, ob zusätzlich Betablocker verabreicht wurden oder nicht – profitierten von Amiodaron in gleichem Ausmaß. In Anbetracht dessen sei der routinemäßige präoperative Einsatz von Amiodaron bei kardiochirurgischen Patienten zu überlegen, so Experten, auch wenn die sekundären Endpunkte in dieser Studie unbeeinflusst blieben.

Amiodaron = Sedacoron®, ein Produkt der EBEWE Pharma.

Quelle:

1. Late Breaking Clinical Trials bei der Jahrestagung der American Heart Association (AHA) in Orlando, Florida, 9. bis 12. November 2003, präsentiert von L. B. Mitchell, University of Alberta, Canada.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Actiopharm GmbH

Lutz Boshamer

Tel.: 01/8791676-418

E-Mail: lutz.boshamer@actiopharm.com



Tabelle 1: Inzidenz von Vorhofflimmern/-flattern

Parameter	Amiodaron	Placebo	P-Wert
Vh-Fl/Fla	16,1 %	29,6 %	< 0,001
V-Response	105 ± 24 bpm	131 ± 25 bpm	< 0,001
Onset day	2,9 ± 1,3	2,7 ± 1,8	0,34
Episoden	2,5 ± 2,3	2,5 ± 1,8	0,98
Längstes Vh-Fl/Fla	20,0 ± 24,5 h	17,8 ± 21,5 h	0,57
Vh-Fl/Fla-Burden	25,1 ± 27,7 h	23,7 ± 23,6 h	0,76

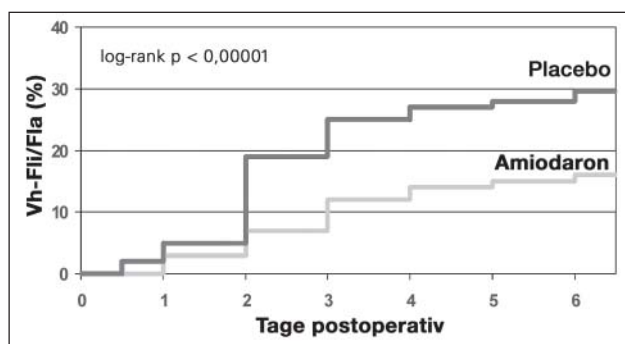


Abbildung 1: Inzidenz von Vorhofflimmern/-flattern

AKH-Wien und Cordis. Corp: Gemeinsame Plattform zum Thema Herz-Kreislauf-Erkrankung und Herzkatheter

Unter www.herzinfo.at bietet die Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin II am AKH-Wien mit Unterstützung der Johnson & Johnson Medical Products GmbH, Cordis Division eine allgemein zugängliche, breitgefächerte Informationsplattform zum Thema Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Behandlung mit dem Herzkatheter. Die Seite richtet sich sowohl an Patienten wie auch an – registrierte – Fachärzte und Verwaltungsmitarbeiter und ermöglicht es, schnell und kompetent über aktuelle Neuerungen – z. B. im Bereich Stent und Ballondilatation – informiert zu werden.

In Mitteleuropa betreffen derzeit 50 % bis 60 % aller Spitalsaufnahmen kardiovaskuläre Krankheitsbilder. Die Sterbestatistiken praktisch aller westeuropäischen Staaten und Nordamerikas zeigen, daß diese Erkrankungen unverändert an der Spitze stehen.

Den registrierten **Ärzten** präsentiert die Website Neues über Verfahren und Ausblicke im Bereich der KHK, die „Hinweise für Zuweiser“ bieten Informationen über Patientenvorbereitung, Nachbehandlung sowie medikamentöse Therapien. Das Kapitel „Cypher™-Update“ informiert aktuell über neue Studien und bietet relevante Sekundärliteratur sowie die Möglichkeit, den Cypher™-

Newsletter herunterzuladen, ein Clinical Newsletter über den Cypher™-Stent, der Einblick in augenblicklich laufende Studien liefert und Follow-up-Ergebnisse vorstellt. Videos, Expertenstatements, Studien, das Expertenforum, Materialien zum Download, ein Kongreßkalender, der Hinweis auf Referenzkliniken sowie ein umfangreicher Pressespiegel erleichtern es, stets hinreichend informiert zu sein.

Mitarbeitern im Verwaltungsbereich werden in einem eigenen Bereich über die Entstehung der KHK und deren Behandlung informiert. Vorbeugungsmaßnahmen, um das Erkrankungsrisiko herabzusetzen, werden ebenso gezeigt, wie die Behandlungsmöglichkeiten prominenter Experten, die einen Überblick über KHK und ihre Therapie geben und über innovative Verfahren sprechen. Des weiteren wird hier über Kostenaspekte der modernen Verfahren informiert, und es besteht die Möglichkeit, das Expertenforum für fachliche Anfragen, für Diskussionen oder für kollegialen Meinungsaustausch zu frequentieren.

Die Website bietet **Patienten** umfangreiche Informationen über Koronare Herzkrankheiten, deren Risikofaktoren und Ausbreitung. Mit Hilfe eines Tests der Deutschen Herzstiftung e.V. kann jeder anhand weniger Fragen zu Lebensstil, gesundheitlichem Zustand und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie etwas über sein persönliches Herzinfarktrisiko erfahren. Im Bereich „Diagnose und Behandlung“ werden

die Möglichkeiten der Herzkatheter-Technik – Koronarangiographie, Ballondehnung, Stentimplantation – vorgestellt. Videos, Expertenstatements, wo sich renommierte Fachleute zu KHK und deren Behandlung äußern, das Kapitel „Frage und Antwort“ zu wichtigen Aspekten der KHK und ihrer Bewältigung sowie ein Glossar, in dem Fachbegriffe erklärt werden, bieten dem Patienten einen guten Themenüberblick. Darüber hinaus stellen die Download-Materialien der Cordis. Corp. weitere Informationsmöglichkeiten zur Verfügung. Eine gut strukturierte Liste mit Referenzkliniken bildet den Abschluß des „allgemeinen“ Teils.

Durch den klar strukturierten Aufbau, die Möglichkeiten zum Download und die Video-beispiele ist diese Website ein gut entwickeltes und reichhaltiges Instrument für jeden Anwender, das sich zielgruppengerecht an seine Nutzer wendet und diesen alle gewünschten Informationen zum Thema bietet.

Quelle:
www.herzinfo.at

Weitere Informationen zum Cypher™-Stent:
Johnson & Johnson Medical Products GmbH
Cordis Division
Mag. Maren Schöler-Koubek
1190 Wien, Gunoldstraße 16
Tel.: +43/(0)1/360 25-363
Fax: +43/(0)1/360 25-604
E-Mail: MSchoele@medat.jnj.com

Klinische Studie zeigt: Cholesterinsenkung mit Atorvastatin stoppt Progression der Atherosklerose

Der erste direkte Vergleich von zwei häufig eingesetzten cholesterinsenkenden Substanzen zeigte, daß nur eines der beiden Statine erfolgreich das Fortschreiten von Herzerkrankungen stoppte. Die Forscher der Cleveland-Klinik fanden heraus, daß, um dieses Ergebnis zu erreichen, die Cholesterinwerte auf ein wesentlich geringeres Niveau gesenkt werden müssen, als die durch die nationalen Behandlungsleitlinien vorgeschriebenen Werte.

Die REVERSAL-Studie, durchgeführt von **Steven Nissen, M. D.**, Kardiologe an der Cleveland-Klinik, verglich die bis zu diesem Zeitpunkt höchsten erhältlichen Dosierungen der zwei bekanntesten Statine, Pravastatin und Atorvastatin. Beide Medikamente blockieren die Produktion von LDL-Cholesterin in der Leber, das Stenosen in den Koronararterien auslöst. Die gesamten Studienergebnisse wurden am 3. März 2004 im „Journal of the American Medical Association“ veröffentlicht.

„Als wir die Ergebnisse von REVERSAL auswerteten, stellen wir fest, daß wir einen Ansatz zur Behandlung von kardiologischen Erkrankungen gefunden hatten, um diese in ihrer Progression stoppen zu können“, sagte Dr. Nissen. „Weitere Untersuchungen müssen noch durchgeführt werden, um unsere Aussagen zu bestätigen. Aber dies ist möglicherweise eine lebensverlängernde Aussicht für Millionen von Menschen, die an Herzerkrankungen leiden.“

In der REVERSAL-Studie, die in 34 Zentren der USA durchgeführt wurde, waren 502 Patienten randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, die entweder mit 40 mg Pravastatin oder 80 mg Atorvastatin über einen Zeitraum von 18 Monaten behandelt wurden. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt einer Herzkatheterisierung in die Studie aufgenommen, Voraussetzungen waren unter anderem ein LDL-Cholesterinwert zwischen 125 mg/dl und 210 mg/dl und die Präsenz wenigstens einer Koronararterienstenose zum Zeitpunkt der Herzkatheterisierung. Der Verlauf der Herzerkrankungen wurde mit Hilfe eines intravaskulären Ultraschalls gemessen, womit die Plaqueansammlungen in den Koronararterien über den oben genannten Zeitraum beobachtet werden konnten. Die vorläufigen Ergebnisse waren im November 2003 im Rahmen des Kongresses der American Heart Association vorgestellt worden.

„Die Ergebnisse waren bemerkenswert“, so Dr. Nissen, „bei den mit einer intensiven Atorvastatintherapie behandelten Patienten konnte ein kompletter Stillstand des koronaren Krankheitsverlaufs nachgewiesen werden. In der Pravastatingruppe

dagegen schritt die Progression weiter voran.“

Die mit Atorvastatin behandelten Patienten erreichten einen mittleren LDL-Cholesterinwert von 79 mg/dl, während bei den mit Pravastatin behandelten Patienten nur eine Reduktion auf 110 mg/dl im Mittel erreicht werden konnte.

Die mit Pravastatin behandelten Patienten wiesen einen Anstieg von 2,7 % des Plaquevolumens auf, wohingegen bei den mit Atorvastatin behandelten Patienten eine Senkung von 0,4 % gemessen wurde. Die Reduzierung um 0,4 % entspricht statistisch gesehen dem Ausgangswert, d. h., daß in der mit Atorvastatin behandelten Patientengruppe keine weitere Progression auftrat.

Die aktuellen Behandlungsleitlinien, die vom US-amerikanischen nationalen Cholesterinaufklärungsprogramm festgesetzt wurden, weisen darauf hin, daß der Zielwert für Cholesterinpatienten bei einem LDL-Cholesterinwert von 100 mg/dl liegt. „Die REVERSAL-Studie hat jedoch gezeigt, daß wir, wenn wir die Progression der koronaren Herzkrankheit verhindern möchten, die Patienten so behandeln müssen, daß ein noch geringerer Wert erreicht wird“, kommentierte Dr. Nissen.

Auch wenn Dr. Nissen betont, daß eine einzige Studie möglicherweise nicht genügend Beweise liefert, um die Richtlinien zu modifizieren, „so berücksichtigen Ärzte eventuell doch diese Ergebnisse und entscheiden demzufolge, wie intensiv sie ihre Patienten behandeln“. Zehn Millionen Amerikaner nehmen zur Zeit eines der beiden Statine ein. Beide Substanzen haben ein ähnliches Nebenwirkungsprofil, was zeigt, daß „eine intensive Behandlung mit 80 mg Atorvastatin die Krankheitsprogression ohne Nachteile für den Patienten hemmt“, so Dr. Nissen.

Ein weiterer wichtiger Befund der REVERSAL-Studie war die Auswirkung, die Atorvastatin und Pravastatin auf das C-reaktive Protein (CRP) hatten – ein wichtiger Indikator der Arterienentzündung, der in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko eines Herzinfarktes steht. Die REVERSAL-Studie zeigte, daß sich bei mit Pravastatin behandelten Patienten der CRP-Wert um 5,2 % reduzierte, in der Atorvastatin-Gruppe jedoch eine Senkung von 36,4 % erzielt werden konnte.

Die REVERSAL-Studie zeigte nicht nur, daß für den Cholesterinwert „je weniger, desto besser“ gilt, sondern sie bot auch mehrfach Überraschungen für die Forscher. „Die Wahl des Statins hatte bedeutende Auswirkungen auf die Ergebnisse, ungeachtet der Senkung des LDL-Cholesterinwertes“, so Dr. Nissen.

Patienten, die durch die Einnahme von Pravastatin einen niedrigen LDL-Cholesterinwert erreichten, zeigten dennoch eine weitere Krankheitsprogression. Ungeach-

tet der erzielten Cholesterinsenkung, die während der Behandlung erreicht wurde, war die Progressionsrate dennoch langsamer, wenn der Patient diesen Cholesterinwert durch die Behandlung mit Atorvastatin erreichte. Die REVERSAL-Autoren vermuten, daß die höhere Reduktion des CRP die teilweise besseren Ergebnisse der Atorvastatin-Patienten erklärt.

Im „JAMA“ kommentierten Dr. Nissen und seine Mitautoren auch die Einschränkungen der REVERSAL-Studie. Studien, die die Auswirkungen von Statinen auf das Risiko von Herzinfarkt und Mortalität untersuchen, sind ihrer Meinung nach notwendig, um zu zeigen, daß eine aggressive lipidsenkende Therapie Leben retten kann.

„Ich bin sicher, daß klinische Outcome-Studien die REVERSAL-Ergebnisse bestätigen werden, daß durch eine intensivere Cholesterinsenkung mit einem hochpotenten Statin, das wiederum effektiver den CRP reduziert, Leben gerettet und Herzinfarkten vorgebeugt wird“, so Dr. Nissen. „Bis zu diesem Zeitpunkt, an dem Studien dies beweisen, werden Ärzte eventuell die Ergebnisse der REVERSAL-Studie beachten und unter diesem Aspekt entscheiden, wie intensiv sie hohe Cholesterinwerte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit behandeln.“

Die Studie wurde von der Firma Pfizer finanziert, dem Hersteller von Atorvastatin, aber unabhängig vom „Cardiovascular Coordinating Center“ der Cleveland-Klinik durchgeführt. Alle Messungen wurden vom intravaskulären Ultraschall-Labor an der Cleveland-Klinik verrichtet und die Manuskripte von Dr. Nissen und Mitautoren verfaßt.

Weitere Informationen bei:

The Cleveland Clinic Foundation
Public & Media Relations
9500 Euclid Avenue/W14
Cleveland, Ohio 44195, USA

Kontakt:

Alicia Sokol
Tel. 001/216/445-9661
Cole Hatcher
Tel. 001/216/445-1991

Kommentar des Experten

Die REVERSAL-Studie, durchgeführt von **Steven Nissen, MD**, von der Cleveland-Klinik, deren Studienergebnisse am 3. März im „Journal of the American Medical Association“ veröffentlicht wurden, zeigte den Effekt einer hochdosierten Statintherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankung.

Es wurde dabei einerseits mittels intravaskulärem Ultraschall das Plaquevolumen bestimmt, andererseits neben den Lipidparametern auch das C-reaktive Protein als Entzündungsmarker. Die mit Atorvastatin behandelten Patienten erreichten einen

deutlich niedrigeren mittleren LDL-Cholesterinwert von 79 mg/dl als die Patienten mit Pravastatin (110 mg/dl im Mittel) bei einem LDL-Ausgangswert von 150 mg/dl. Das CRP konnte in der Atorvastatin-Gruppe signifikant stärker gesenkt werden als unter Pravastatin (36,4 % vs. 5,2 %). Das Plaquevolumen der mit Pravastatin behandelten Patienten zeigte einen Anstieg von 2,7 %, wohingegen bei den mit Atorvastatin behandelten Patienten eine Senkung von 0,4 % gemessen wurde.

Es kann daher aus dieser Studie gefolgert werden, daß die massivere Senkung des LDL-Cholesterins entscheidend für die Reduktion der Plaquemasse verantwortlich ist, wobei auch der antiinflammatorische Marker CRP und andere Marker der Entzündungshemmung, wie schon durch verschiedene Studien belegt, eine Mitwirkung aufweisen. Aufgrund dieser Daten müßte man bei Patienten der Hochrisikogruppe in der Sekundärprävention die Senkung des LDL-Cholesterins mit einem Zielwert von 70 mg/dl anstreben. Andererseits liegen

noch nicht genügend Outcome-Studien vor, die neue Empfehlungen für die Richtlinien zur Lipidsenkung rechtfertigen. Wenn man sich die Vielzahl der Koronarpatienten ansieht, die nur eine unzureichende cholesterinsenkende Therapie erhalten, wobei die derzeit gültigen Guidelines noch nicht erfüllt werden, so muß die Wichtigkeit dieser Medikamentengruppe wieder verstärkt betont werden. Die Studie zeigt aber wieder, daß die unterschiedlichen pleiotropen Effekte der Statine für die Risikoreduktion mitverantwortlich sein müssen.

F. Rauscha, Wien

Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz: Ein Muß?

In einem evidenzbasierten Review der aktuellen Literatur zeigt sich, daß niedrig dosiertes Aspirin (< 325 mg/d) allein das Risiko einer gastrointestinalen (GI) Blutung um das 1,7–9fache erhöht (Tab. 1). NSAR wirken multiplikativ, es gibt keine sichere Dosis. Die meisten Blutungen treten bei über 60jährigen auf. Der Benefit einer ASS-Therapie überwiegt das potentielle GI-Blutungsrisiko (Verhinderung von 10, 20 und 50 vaskulären Ereignissen/1000/a bei stabiler AP, MI, oder instabiler AP versus 16 GI-Blutungen/1000/a mit PPI). Die Identifikation von Hochrisikogruppen ist jedoch sehr wichtig. Protonenpumpenhemmer vermindern das Risiko einer Rezidivblutung, es gibt aber bisher keine prospektiven Daten zur Primärprophylaxe. Solange diese Zahlen fehlen, sollten bei der Therapie mit niedrig dosiertem Aspirin ähnliche Indikationen für den Magenschutz gestellt werden wie bei NSAR.

Risikodefinition

1. Alter über 65 Jahre
2. Ulkusanamnese
3. Kombination mit
 - NSAR
 - Kortison
 - Antikoagulanzen
 - anderen Thrombozytenaggregationshemmern

Ebenfalls sehr wichtig scheint die Erhebung des *Helicobacter pylori* (Hp)-Status zu sein. Bei Hp-positiven Hochrisikopatienten

ist eine PPI-Prophylaxe angezeigt. Bei Hpnegativen Patienten oder nach erfolgreicher Eradikation ist bei alleiniger ASS-Therapie (keine zusätzlichen NSAR, keine anderen Risikofaktoren) eine prophylaktische PPI-Therapie nicht zwingend notwendig.

Eine wichtige Indikation für einen Thrombozytenaggregationshemmer ist der akute Schlaganfall. Die WHO bescheinigte der ASS erst kürzlich einen hohen therapeutischen Nutzen bei Gefäßverschlüssen, eine Primärprophylaxe ist jedoch nicht zu empfehlen. Vor dem Hintergrund, daß Schlaganfallpatienten eine eigene Hochrisikopopulation darstellen, kommt der Prävention weiterer gastrointestinaler Nebenwirkungen eine wichtige Bedeutung zu. Aspirin nimmt aber auch in der Kardiologie einen besonderen Stellenwert ein. Mehr als 90 % der Patienten mit koronaren Herzkrankheiten

profitieren von einer langfristigen Sekundärprävention mit Aspirin. Vor der Behandlung sollte dennoch die gastroenterologische Vorgeschichte erhoben werden. Bei Patienten mit anamnestischen Ulzera empfiehlt sich die Gabe eines Magenschutzes. Diese Erkenntnisse führten zu einem Konsensusstatement betreffend Magenschutz. Da niedrig dosierte ASS alleine das Risiko einer gastrointestinalen Blutung um das 1,7–9fache erhöht und die Kombination mit NSAR multiplikativ wirkt, ist ein Magenschutz bei Risikopatienten zu geben. Gefahrenmomente drohen einerseits daher, daß vor allem ältere Menschen die primäre Zielgruppe für eine ASS-Therapie darstellen, andererseits birgt die Selbstmedikation mit rezeptfreien ASS-haltigen „Hausmitteln“ ein vielfach unterschätztes gastrointestinales Risiko. Als einzig sinnvolle Medikamente für einen effizienten Magenschutz gelten sogenannte Protonenpumpenhemmer, wie z. B. Pantoloc®. Die zugelassene Dosierung beträgt 20 mg/d.

Tabelle 1: Risiko einer oberen GI-Blutung bei niedrig dosiertem Aspirin (ODDS-Ratio); nach [Weil et al. Br Med J 1995]

	Komb. Kontrollen	Spital	Gesunde
ASS tgl. > 1 Monat			
Alle Dosen	3,2	2,7	4,2
75 mg	2,3	1,7	4,0
105 mg	3,2	2,6	4,1
300 mg	3,9	3,3	5,2
ASS tgl. < 1 Monat			
Alle Dosen	9,2	6,5	19,2
• Keine Dosis ist risikofrei! • Gleichzeitige NSAR-Einnahme verdoppelt das Risiko!			

Quelle:

Konsensus-Statement Thrombozytenaggregationshemmer und Magenschutz. Current Principles in Medicine 2003; 1.

Weitere Informationen:



H. Nettel, F. Hohensinner
 Altana Pharma Gesellschaft mbH
 1235 Wien, Ketzergasse 200
 Tel.: 01/86653-0
 Fax: 01/86653-40
 E-Mail: altana@altanapharma.at
 www.altanapharma.at

All-Antagonisten: Eine sinnvolle Alternative und Ergänzung zum ACE-Hemmer

Der Fortschritt, den All-Antagonisten in der Hypertonietherapie gebracht haben, beruht auf ihren pharmakologischen Eigenschaften und der damit verbundenen effektiven Blutdrucksenkung, exzellenten Verträglichkeit sowie der besseren Compliance im Vergleich zu allen anderen Antihypertensiva.

Spezifische Hemmung des RAS durch All-Antagonisten

Von den ACE-Hemmern unterscheiden sich die All-A vor allem durch ihre größere Spezifität, nämlich der vollständigeren Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Während bei ACE-Hemmern noch alternative Synthesewege zur Bildung von Angiotensin II offen bleiben, greifen All-Antagonisten direkt am entscheidenden Rezeptor an. Bei ACE-Hemmern wird das „Angiotensin-II-escape-Phänomen“ beschrieben. So finden sich im Gewebe außer dem Angiotensin Converting Enzym weitere Enzyme, wie die Chymase, Cathepsin G und CAGE (= Chymostatin-sensitive angiotensin generating enzyme), die ebenso Angiotensin II bilden. Die Anhäufung von Bradykinin durch ACE-Hemmer liefert zumindest eine Teilerklärung für das Auftreten von Husten (10–20 %) und angioneurotischen Ödemen. Durch All-Antagonisten, z. B. Candesartan, kann durch den direkten Angriff am Rezeptor eine vollständiger Hemmung des RAS als durch ACE-Hemmer erreicht werden.

Überlegene Blutdrucksenkung durch Candesartan

Die Überlegenheit eines All-Antagonisten gegenüber einem ACE-Hemmer in der Blutdrucksenkung wurde von Himmelmann et al. [1] an 395 Hypertonikern demonstriert. Die Hälfte der Patienten wurde acht Wochen lang mit Candesartan behandelt. Die Dosierung wurde nach den ersten vier Wochen von 8 mg auf 16 mg Candesartan erhöht. Die Vergleichsgruppe wurde mit 10 mg Enalapril zu Beginn, danach mit 20 mg Enalapril therapiert. Candesartan senkte nach acht Wochen den Blutdruck signifikant stärker als der ACE-Hemmer (Abb. 1). Eine ambulatorische Blutdruckmessung am Ende dieser achtwöchigen Behandlungsdauer ergab weiters, daß Candesartan den Blutdruck bis über den Zeitpunkt der nächsten Einnahme hinaus,

also bis zu 36 Stunden, anhaltend senkt (Abb. 2). Candesartan (Blosser®) bietet somit, im Unterschied zu Enalapril, einen größeren Einnahmespielraum – ein Faktum, das bei der relativ schlechten Compliance der Hypertoniepatienten nicht zu unterschätzen ist.

Gute Compliance mit All-Antagonisten

Ein wesentlicher Punkt, der für den Einsatz der All-Antagonisten spricht, ist die bessere Compliance bei All-Antagonisten-Verschreibungen im Vergleich zu anderen Antihypertensiva. In einer kanadischen Untersuchung wurde das Einlösen eines Rezepts in Abhängigkeit vom verordneten Antihypertensivum ermittelt [2]. Von über 24.000 Patienten lösten nach 18 Monaten 70 % der Patienten, denen ein All-Antagonist verschrieben worden war, hingegen nur 44 % mit ACE-Hemmer ihr Rezept noch ein. Die Ursache dieser wesentlich besseren Compliance bei All-Antagonisten liegt sicherlich in der exzellenten Verträglichkeit dieser Substanzklasse (Abb. 3).

Daß eine Umstellung von einer ACE-Hemmer-Therapie auf eine Behandlung mit All-Antagonisten sinnvoll ist, konnte eine deutsche Untersuchung demonstrieren [4]. Im Anschluß an eine ACE-Hemmer-Therapie konnte nach achtwöchiger Behandlung mit Candesartan 16 mg (Blosser®) der Blutdruck um weitere 22 mmHg systolisch von 163 auf 141 mmHg gesenkt werden, diastolisch von 93 auf 83 mmHg.

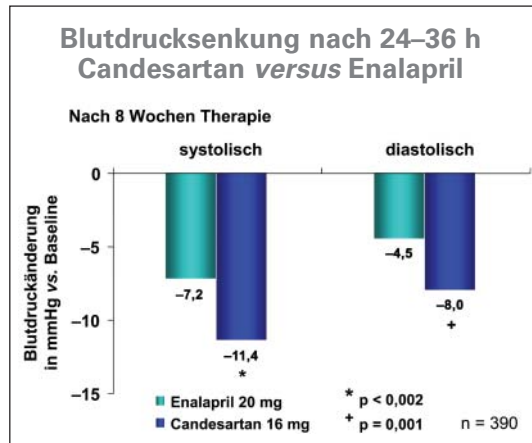


Abbildung 1: Der All-Antagonist Candesartan (Blosser®) ist dem ACE-Hemmer Enalapril hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung signifikant überlegen (nach Himmelmann et al. 2001 [1])

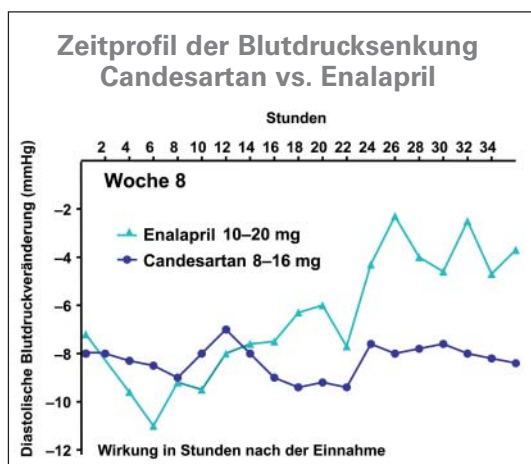


Abbildung 2: Die blutdrucksenkende Wirkung von Candesartan hält im Vergleich zu Enalapril über 24 Stunden hinaus an (nach Himmelmann et al. 2001 [1])

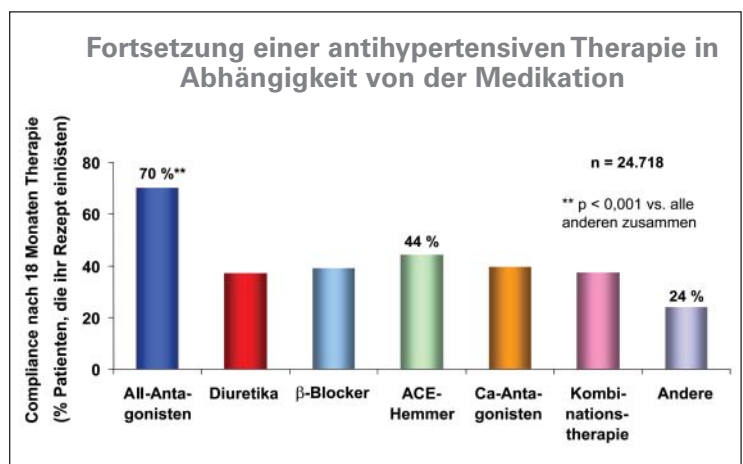


Abbildung 3: Die Therapietreue von Patienten mit All-Antagonisten ist gegenüber anderen antihypertensiven Therapien deutlich größer (nach Chaput 2000 [2]; Lindholm 2002 [3])

Duale Hemmung des RAS: effektiv in Blutdrucksenkung und Nephroprotektion

Aber auch die Kombination von All-Antagonisten mit ACE-Hemmern kann eine effiziente Option im Hypertoniemanagement darstellen. In einer amerikanischen achtwöchigen offenen Studie wurde die zusätzliche Wirkung von Candesartan in Dosierungen von 16–32 mg* bei 473 Patienten, die eine ACE-Hemmer-Monotherapie erhielten, überprüft [5]. Diese Add-on-Therapie mit dem All-Antagonisten führte zu einer weiteren Blutdrucksenkung von 15,3/10,0 mmHg.

Besonders erfolgreich ist die duale Hemmung des RAS in der Nephroprotektion, wo sich sowohl All-Antagonisten als auch ACE-Hemmer als effektiv in der Reduktion der Proteinurie/Albuminurie erwiesen haben. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde Candesartan 16 mg gemeinsam mit maximalen Dosierungen von ACE-Hemmern bei Typ-II-Diabetikern mit Hypertonie und Nephropathie verabreicht [6]. Die ACE-Hemmertherapie bestand aus Lisinopril/Enalapril 40 mg bzw. Captopril 150 mg täglich.

Die zusätzliche Gabe von Candesartan 16 mg reduzierte die Albuminurie dieser Patienten um weitere 28 % (Abb. 4).

Diese Untersuchung bestätigt die Ergebnisse früherer Studien, die mit Candesartan gemeinsam mit ACE-Hemmern durchgeführt wurden [7, 8].

Fazit

All-Antagonisten stellen nicht nur eine innovative Alternative zur ACE-Hemmertherapie dar, sondern können auch eine sinnvolle Ergänzung zu ACE-Hemmern sein. Das aktuelle WHO-Statement on Management of Hypertension (2003) empfiehlt All-Antagonisten zwingend bei Typ-II-diabetischer Nephropathie.

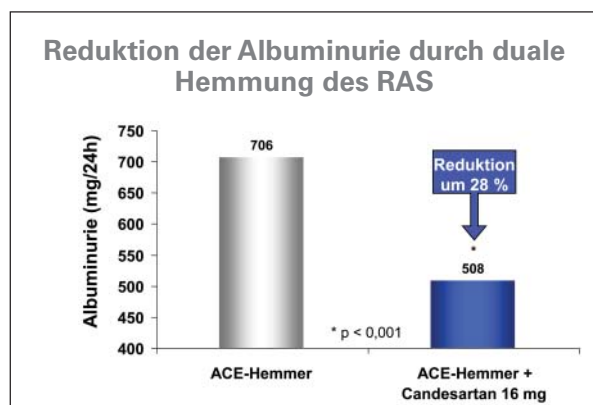


Abbildung 4: Bei maximaler Dosierung von ACE-Hemmern führt Candesartan 16 mg zusätzlich verabreicht zu einer weiteren Reduktion der Albuminurie um 28 % (nach Rossing et al. 2003 [6])

Literatur:

1. Himmelmann A et al. The effect duration of candesartan cilexetil once daily, in comparison with enalapril once daily, in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 43–51.
2. Chaput AJ. Persistency with angiotensin receptor blockers (ARB) versus other antihypertensives (AHT) using the Saskatchewan database. *Can J Cardiol* 2000; 16 (Suppl F). (abstract)
3. Lindholm LH. The problem of uncontrolled hypertension. *J Human Hypertens* 2002; 16: S3–S8.
4. Baumgart P et al. Wechsel von ACE-Hemmer, Ca-Antagonist oder α -Blocker zu Candesartancilexetil: Bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 547–50.
5. Weir MR et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: A clinical experience trial. *AJH* 2001; 14: 567–72.
6. Rossing K et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 150–5.
7. Mogensen CE. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
8. Rossing K. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268–74.

Weitere Informationen:



Mag. Dagmar Rech
Medical Advisor
Takeda Pharma Ges. m. b. H.
E-Mail: dagmar.rech@takeda.at

* Die derzeit in Österreich zugelassene Höchstdosierung beträgt 16 mg

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](#)