

WISSEN AKTUELL

Kardiologie – interaktiv@Lokremise St. Gallen

Highlights der SGK-Herbsttagung



Die diesjährige Herbsttagung der Schweiz Gesellschaft für Kardiologie, welche von der Vereinigung Ostschweizer Kardiologen unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. Rickli und Dr. med. R. Noce organisiert wurde, fand in der Lokremise in St. Gallen statt. Das über 100 Jahre alte ursprüngliche Depot für die Wartung von Dampflokomotiven erfuhr eine gelungene Umnutzung und wurde 2010 als Kulturzentrum mit Theater, Kino, Kunstmuseum und Restaurant wiedereröffnet. So qualitativ der Ort, so qualitativ auch die Schar der Referenten, angefangen vom Festredner, Dr. med. Jürg Schlup, Präsident der FMH, über jeden einzelnen Leiter von verschiedenen Workshop bis zum spannenden und lehrreichen Abschlussvortrag von Prof. Dr. R. Steiger, em. Titularprofessor an der ETH Zürich mit dem Thema "Warum reden wir so oft aneinander vorbei?"

Da die Vorträge auf der Website www.swisscardio.ch (Veranstaltungen aktuell) einsehbar sind, sollen hier in einem ersten Teil nur einige Schlaglichter der Update-Vorträge wiedergegeben werden. In einem zweiten Teil folgt ein Überblick über die praktischen Workshops.

Schlaglichter der Update-Vorträge

Über die **interventionelle Kardiologie** berichtete Prof. Dr. Stephan Windecker aus dem Inselspital in Bern. Ein erster Schwerpunkt war ein Überblick über die modernen Stents. Diese sind dünner, haben ein besseres Polymer, heilen besser ein und haben ein sehr gutes Langzeitresultat. So zum Beispiel die Stents Resolute® von Medtronic, Synergy® von Boston Scientific oder der Stent Orsiro® von Biotronic. Die Stentthrombosen haben sich seit der 1. Generation medikamentös beschichteter Stents von 2,1% auf 1,1% gesenkt. Diese Stents sind auch bezüglich Mortalität und Infarkt besser als ein Baremetal Stent.

Nach den Guidelines ESC 2010 und AHA 2011 sollte ein duale Plättchenhemmung bei DES immer noch 12 Monate bei Patienten mit tiefem Blutungsrisiko durchgeführt werden. Eine längere Gabe hat keinen Sinn. Bei mehr als 12 Monaten überwiegt nach einer Metaanalyse die Nebenwirkung: major bleedings (OR 2,64); so vor allem auch die cerebrale Blutung (OR:1,51) ohne die ischämischen Events zu reduzieren (1). Es laufen noch Studien mit der Frage 1 versus 6 Monate. Auf Grund der PARIS-Studie ist ein Absetzen der dualen Therapie im ersten Monat mit einer hohen Eventrate assoziiert. Dies gilt für BMS und DES. Beim Absetzen wegen einer Operation sind die Resultate betreffend Thrombose in den ersten 40–60 Tagen gleich, dann haben DES eine tiefere Rate (2).

Fünf bis 8% aller Patienten benötigen wegen einem VHFli und einem Stent eine 3-er Therapie. Diese hat ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko (3). Nach der WOEST-Studie ist bei der Kombination Marcoumar und Clopidogrel ohne die Einnahme von Aspirin die Rate an Blutungen signifikant vermindert – HR 0,36. Die NNT beträgt 4. (4). Bei Zweifachtherapie lag die kumulative Blutungsinzidenz im einjährigen Studienzeitraum bei 19,5%. Die zusätzliche ASS-Gabe erhöhte die Inzidenz signifikant auf 44,9% (Hazard Ratio [HR] 0,36; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,26–0,50). Dabei verhin-derte die Zweifachtherapie thrombotische Komplikationen ebenso wirksam wie die Triple-Therapie. Weder Myokardinfarkte noch Stentthrombosen traten häufiger auf. Dennoch war die Sterblichkeit unter der Zweifachtherapie signifikant geringer als unter der Triple-Therapie (2,6% vs. 6,4 %). Allerdings war die Studie nicht primär auf Aussagen zur Mortalität angelegt. Auch in einer dänischen Studie bei 11480 Patienten mit AMI oder PCI zwischen 2000-2009 hatte eine OAK und ein Thrombocytenhemmer am wenigsten kardiovaskuläre Events mit weniger Blutungen als eine Triple-Therapie (3). Die Kombination OAK und Clopidogrel war auch in einer Folgestudie betreffend Events und Blutungen und Mortalität besser als eine Tripletherapie (5).

Die neuen bioresorbierbaren Stents BRS (Scaffolds) wie z.B. Absorb®, Biosolve®, Desolve® verhindern eine Neoatherosklerose im Stent je nach Risikopatient. Das Gefäss und das Lumen werden erweitert, es gibt eine Protektion der Gefässwand und die Vasomotion ist später wieder voll vorhanden. Es gibt weniger Stentthrombosen, weniger Blutungen bei kürzerer dualer Plättchenhemmung. Auch ist die spätere Imagingqualität besser und spätere Eingriffe an den Koronargefässen sind ohne Metall einfacher möglich. Eine komplette Resorption ist nach 2 bis 4 Jahren vorhanden. Langzeitdaten über 5-10 Jahre fehlen aber noch (6).

Auch zum Thema TAVI (Katheter-gestützte Aortenklappenimplantation) einige Anmerkungen: Bei inoperablen Patienten mit schwerer symptomatischer AS ist auf Grund der PARTNER B Studie die NNT 5 mit einer Mortalitätsreduktion von absolut 20% gegenüber einer konservativen Therapie.

Verglichen mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz ist die Überlebensrate nach 3 Jahren gemäss der PARTNER A Studie bei Hochrisikopatienten mit der Edwards SAPIEN THV gleichwertig (7).

Ein Nachteil ist immer noch die relevante AI, welche in ca. 10% vorhanden ist. Eine moderate bis schwere AI hat eine höhere Mortalität im Langzeitverlauf. Bei der CoreValve-Prothese nimmt die AI wegen der Selbstexpansion im Laufe der Zeit signifikant ab. Es sind verschiedene neue Klappen in Erprobung, welche mit einer besseren Abdichtung an den Verkalkungen eine AI verhindern. Mit einer TAVI hat man auch eine bessere Klappenöffnungsfläche als mit einer chirurgischen Prothese. Je höher ein Mismatch, desto höher die Mortalität im weiteren Verlauf. Die Strokerate beträgt bei diesen alten Risikopatienten mit häufigem VHFLi und cerebrovaskulären Emboliequellen in der Klinik 2 bis 3%.

Zum **Rhythmologie Update 2013** berichtete **Prof. Dr. Peter Ammann** aus St. Gallen. Es besteht eine enorme epidemiologische Bedeutung des VHFLi mit einer signifikanten Zunahme um den Faktor 2,5 bis ins Jahr 2050 in den USA (8).

Eine Pulmonalvenenisolation ist verglichen mit Antiarrhythmika ohne Cordarone signifikant besser mit einer OR von 0,24. In der Schweiz wurden 612 Ablationen/1 Million Einwohner 2012 durchgeführt, an 2. Stelle nach Deutschland (614) in Europa. Mit einer PVI wird die Lebensqualität signifikant besser. Die Mortalität konnte in den bisherigen Studien nicht verbessert werden.

Frauen haben in einer kanadischen Arbeit in einem Alter ≥ 65 Jahre vom Geschlecht her eine höhere Insultrate von +14%. Je älter die Patientin, desto grösser der Unterschied. Eine Frau jünger als 65 Jahre benötigt bei fehlenden weiteren RF nach dem CHA2DS2-VASc-Score keine OAK. Bei einem Score ≥ 1 wird immer eine OAK empfohlen; heute unter Bevorzugung der NOAK. Auch nach einer PVI muss die orale AK bei einem Score ≥ 1 trotz Sinusrhythmus nach Guidelines beibehalten werden.

Die elektrische Kardioversion führt auch bei adäquater AK in etwa 0,5–1,0% zu Schlaganfällen oder peripheren Embolien und erhöht das Embolierisiko in den ersten 4 Wochen im Vergleich zur kontinuierlichen AK um den Faktor 3–6.

Bei einer Elektrokonversion gibt es gute Daten für Dabigatran 150mg 2x täglich. Dabigatran Pause am Vorabend oder am Morgen der Intervention. 4 Stunden später sollte D wieder gegeben werden. Embolierate mit D150 0,3% mit Warfarin 0,6%, mit D 110 0,8% (9).

Mit Rivaroxaban haben wir weniger Daten. Bei den 143 Patienten mit Elektrokonversion oder PVI bestand kein Unterschied zur klassischen oralen Antikoagulation. Auch über den Verschluss des linken Vorhofsohrs wurde kurz berichtet (PROTECT-AF). Nach 18 Monaten waren OAK und Watchmann Device bezüglich Apoplexie gleich, nach 4 Jahren war das Device besser –3,8 vs 2,3%. Es besteht aber noch eine Komplikationsrate von bis zu 10%. In den ESC-Leitlinien besteht bereits eine II-B-Empfehlung; bei einer KI für eine OAK. Seit den NOAK ist der Stellenwert eines LAA-Verschluss-Device aber wieder unklar – hier fehlen Daten.

Ein biventrikuläres Pacing ist bei reduzierter EF ($\leq 50\%$) und der Notwendigkeit eines Pacers wegen einem höhergradigen AV-Block signifikant besser als ein Schrittmacher im RV/RA. Dies zeigte die BLOCK HF Studie bei je knapp 350 Patienten; kam es doch zu einer deutlichen Zunahme der Todesfälle und der Konsultationen wegen einer Herzinsuffizienz (10). In der am 10. Oktober veröffentlichten Studie unter Leitung der Kollegen F. Ruschitzka und J. Holzmeister am USZ wurde aufgezeigt, dass bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III oder IV mit einer EF $\leq 35\%$ und einem schmalen QRS-Komplex von $< 130\text{ms}$ trotz Dyssynchronie im Echo eine CRT-Implantation keinen Sinn hat. Es kommt sogar zu einer Zunahme der Mortalität. (11).

Über **Neues bei Lipiden und Diabetes und Hypertonie** berichtete **Prof. Dr. Georg Noll** von der Herzklinik Hirslanden Zürich. Eine mediterrane Kost in der Primärprävention bei kardiovaskulären Risikopatienten mit dem Zusatz von Nüssen und Olivenöl senkt die kardiovaskuläre Eventrate um 30% über 4,8 Jahre (12).

Omega-3-Fettsäure hat in der Sekundärprävention keinen Effekt. Eine Omega-3-Fettsäure-Gabe hatte bereits kürzlich in zwei Metaanalysen keinen Effekt auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erbracht. In einer neuen Metaanalyse liess sich nun ebenfalls kein Hinweis auf eine positive Wirkung einer Omega-3-Fettsäure-Supplementation hinsichtlich der Vermeidung von zerebrovaskulären Ereignissen finden. Dies bekräftigt den bereits in der Vergangenheit geäusserten Zweifel an der Wirksamkeit einer Omega-3-Fettsäure-Supplementation.

Bekanntlich senkt eine LDL-Senkung von 1 mmol die koronare Eventrate um 23%, die vaskuläre Eventrate wird um 21% gesenkt. Ein tiefes LDL ist bei der koronaren Herzerkrankung und der Atherosklerose entscheidend. Bei der Herzinsuffizienz bringt es keine Vorteile, diese Patienten sterben an einem SCD oder an einem Pumpversagen. Kardiovaskuläre Hochrisikopatienten benötigen ein LDL-Ziel $\leq 1,8\text{mmol/l}$.

In Zukunft werden die PCSK9 Antikörper, welche alle 2 bis 4 Wochen s.c. gespritzt werden, das LDL um bis zu 60% senken. Das Kürzel PCSK9 steht für Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9. Es handelt sich um ein Enzym, welches an entscheidender Stelle den Cholesterinstoffwechsel reguliert. LDL wird aus dem Blut über LDL-Rezeptoren der Hepatozyten eliminiert. Die LDL-Rezeptoren können dabei entweder mit dem LDL abgebaut oder aber recycelt werden. PCSK9 sorgt für den Abbau des Rezeptors. Mehrere Pharmafirmen, etwa Amgen, Pfizer und Sanofi haben monoklonale Antikörper entwickelt, die PCSK9 inhibieren. Sie sorgen dafür, dass LDL-Rezeptoren vermehrt recycelt werden und somit erneut zur Verfügung stehen, um LDL-Moleküle aus dem Blutkreislauf abzufischen.

Die neuen amerikanischen Guidelines 2013 haben keine Zielwerte mehr. Je nach Patient wird eine unterschiedliche Therapie mit

Statine empfohlen – vgl. hierzu 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline (13).

Statine und Diabetes: Die Einnahme von Statinen insbesondere in hoher Dosierung erhöht das Risiko an Diabetes zu erkranken um 9%, wie in einer Meta-Analyse von Sattar (14) gezeigt wurde. Allerdings wird dieses geringe absolute Risiko von den protektiven Eigenschaften mehr als wettgemacht (die Number Needed to Harm, NNH, war 115, während die Number Needed to Treat, NNT 39, betrug).

Ärzte, die Patienten in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen behandeln, sollten bei Personen, die Risikofaktoren für eine Diabetesmanifestation haben, insbesondere bei gestörter Nüchternglukose, bei einer Statintherapie vermehrt auf die Zuckerstoffwechsellage achten (Nüchtern Bz, HbA1c). Darüber hinaus sollten eine Gewichtsreduktion und eine sportliche Aktivität noch mehr betont werden, um die Entstehung eines Diabetes möglichst zu verhindern.

Fibrate sollten nur bei hohen Triglyceriden und tiefem HDL gegeben werden. Die Fibratstudien verliefen alle negativ. Bei der Hypertonie gilt nach den neuen ESC-Guidelines: $\leq 140/90$ mmHg, beim Diabetiker $\leq 140/85$ mmHg. Bei Betagten $\leq 150/90$ mmHg. Medika-

mente erster Wahl sind RAAS-Blocker (ACE-H oder ARB) oder Kalziumantagonisten (CCB). In Kombination primär RAAS-Hemmer und CCB, dann zusätzlich ein Diuretikum. Bei resistenten Hypertonikern ist die Nierenarterienablation eine Therapieoption mit einer sign. Blutdrucksenkung von 22-33mmHg systolisch und 10-14 mmHg diastolisch. Der Effekt hält nach bisherigen Daten über 3 Jahre an.

▼ Dr. med. Urs N. Dürst, Zollikon

Literatur:

1. Cassese S, et al Eur Heart J. 2012 ;33:3078-87.
2. Mehran R et al Lancet. 2013;382:1714-22
3. Lamberts M et al. Circulation. 2012 ;126:1185-93
4. Dewilde W et al. Lancet 2013;381:1107-115
5. Lamberts M et al J Am Coll Cardiol. 2013;62:981-9
6. Bourantes CV et al Curr Cardiol Rep. 2012;14:626-34
7. Wenaweser P, Pilgrim T. info @herz+gefäss 2012; (2),19-21
8. Miyasaka Y et al Circulation. 2006;114: 119-25
9. Klein HH et al Dtsch Med Wochenschr. 2013;138:1309-11.
10. Curtis AB et al N Engl J Med. 2013;368:1585-93
11. Ruschitzka F et al N Engl J Med. 2013;369:1395-405
12. Estruch R et al N Engl J Med. 2013;368:1279-90
13. Stone NJ et al Circulation. 2013. [Epub ahead of print]
14. Sattar N et al Lancet 2010;375: 735-42

Überblick über Workshops

Im Workshop Echokardiographie „Was Sie schon immer über GUCH wissen wollten: Ein interaktives Quiz“ der Dres. med. Dominik Stambach, St. Gallen und PD Matthias Greutmann, Zürich kamen neben echokardiographischen wichtige klinische Aspekte von angeborenen Herzfehlern (GUCH: Grown-up congenital heart disease) zu Sprache.

Von den Vorhofseptumdefekten ASD ist der Defekt vom Secundum-Typ in der Fossa ovalis der häufigste (ASDII), gefolgt von den Sinus venosus-Defekten. Dieser Defekt liegt im oberen Anteil der Vorhofscheidewand, direkt unterhalb des Vorhofdaches, in der Nähe des „Sinus venosus“, d.h. des Einmündungsgebietes der grossen Hohlvenen in den rechten Vorhof. Sehr selten ist der Primum-ASD (ASD I). Dieser Defekt ist im unteren Teil des Vorhofseptums lokalisiert und führt häufiger schon während der Kindheit zu Symptomen und ist häufiger als der ASD II auch mit anderen Herzfehlern vergesellschaftet. Zur Behandlung steht die katheter-technische Implantation eines Devices oder die Chirurgie zur Diskussion.

Die bicuspide Aortenklappe als häufigster angeborener Herzfehler, der übrigens schon von Leonardo Da Vinci in seiner Problematik erkannt wurde, tritt in 1 bis 2% der Bevölkerung auf, Träger bedürfen praktisch immer einer Operation im Laufe ihres Lebens, wenn die bicuspide Aortenklappe zusammen mit einer Coarctatio auftritt, ist die Gefahr der Entwicklung einer Dissektion der Aorta ascendens erhöht. Bei > 50% der Patienten mit einer bicuspiden Aortenklappe kommt es im Laufe der Zeit zu einer Dilatation der Aorta ascendens; beim Marfan Syndrom bei allen Patienten. Bei einem Durchmesser der Ascendens von 50–55 mm sollte die Operation diskutiert werden. Daher sind regelmässige Echo-Kontrollen notwendig. Das Risiko für erstgradig Verwandte, ebenfalls eine bicuspide Aortenklappe zu haben beträgt etwa 10%, so dass mit die-

sen eine echokardiographische Vorsorgeuntersuchung besprochen werden soll.

Die Aortenisthmusstenose kann sich auch beim asymptomatischen Patienten anhand eines Herzgeräusches und eines typischen Röntgenthoraxbefundes mit Rippenusuren manifestieren und ist eine wichtige Ursache einer sekundären Hypertonie, welche mittels Stent einfach behandelbar ist. Klinischer Leitbefund ist eine relevante Blutdruckdifferenz von >20 mm Hg zwischen Armen und Beinen. Zur Nachkontrolle nach Stentimplantation ist alle 5 Jahre eine Bildgebung mit CT oder MRI sinnvoll zum Ausschluss der Bildung eines Pseudoaneurysmas. Trotz erfolgreicher Behandlung bedürfen ca. 70% der Patienten weiterhin einer antihypertensiven Therapie. Bis zu 85% der Patienten mit einer Coarctatio haben eine bicuspide AOK. Bis zu 10% haben ein cerebrales Aneurysma.

Der Workshop „Biomarker im klinischen Alltag – wann, warum und wann nicht?“ der Dres. med. PD Micha Maeder, St. Gallen und Prof. Christian Müller, Basel vermittelte praxisrelevante Auffrischung rund um das B-Typ natriuretische Peptid (BNP). Anhand des Fallbeispiels einer 42-jährigen Frau mit akuter Atemnot in Ruhe mit unauffälliger Klinik, normalem EKG und blandem Röntgenthorax wurde die Bedeutung eines mit 12 ng/l tiefen BNP zum Ausschluss einer länger dauernden aber auch akuten Herzinsuffizienz als Ursache von Atemnot dargelegt. Ein Resultat von unter 50 ng/l hat einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert, dass keine Herzinsuffizienz vorliegt. Angaben eines noch tieferen Cut-Offs stammen aus Echokardiographiestudien bei Patienten ohne klinische Symptomatik. Der Ausschluss einer Herzinsuffizienz ist die eigentliche Stärke des Testes. Dabei ist es zur Interpretation günstig ist, mit zwei Cut-Offs zu arbeiten, einem unteren, unter dem eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden kann, und einem oberen von 400–500 ng/l, über dem eine Herzinsuffizienz belegt

ist. Dazwischen liegt eine Grauzone, innerhalb welcher BNP nicht sinnvoll interpretiert werden kann. Höheres Alter, Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern per se, tiefes Haemoglobin, reduzierte Muskelmasse aber auch Sepsis führen zu höheren BNP-Werten, Frauen haben höhere Werte als Männer. Bei der Beurteilung von Atemnot bei stark übergewichtigen Individuen ist zu beachten, dass eine negative Korrelation zwischen BMI und BNP besteht, d.h., dass ein hoher BMI bei Männern und Frauen zu einem Absinken von BNP führt. Als einfache Korrektur empfehlen die Leiter des Workshops, ab einem BMI von 35 den BNP- oder NT-proBNP-Wert für die Interpretation zu verdoppeln. Die Bedeutung des BNP im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz, die primär mit Ödemen einhergeht, ist viel schlechter belegt.

NT-Pro-BNP ergibt – allerdings nicht ganz linear – rund 4-fach höhere Resultate, so dass für NT-proBNP die beiden Cut-Offs bei rund 300 resp. 2000 ng/l anzusetzen sind. BNP wird im EDTA-Blut bestimmt und ist lediglich über 3 bis 4 Stunden stabil, was bei einer Bestimmung im Spital unproblematisch ist, in der Praxis aber muss die Bestimmung entweder vor Ort erfolgen oder wird empfohlen, auf das über mehrere Tage stabile NT-proBNP auszuweichen.

Die Frage, ob BNP zusätzlich zur Klinik auch zur Steuerung der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt werden könne wurde grundsätzlich positiv beantwortet, eine entsprechende Meta-Analyse belegte eine reduzierte Mortalität namentlich bei Patienten unter 75 Jahren (1), eine entsprechende Empfehlung ist bisher aber noch nicht in die Guidelines eingegangen. Eine weitere Einsatzmöglichkeit für BNP stellt die Verlaufskontrolle einer Aortenstenose dar: ein erhöhtes BNP bleibt neben den Faktoren „weibliches Geschlecht“ und der echokardiographisch bestimmten „maximalen Flussgeschwindigkeit“ in der multivariaten Analyse ein Faktor, der hoch signifikant mit ungünstiger Entwicklung innert 24 Monaten (Tod, Symptomatik, die einen Eingriff notwendig macht, oder positiver Belastungstest) assoziiert war, und somit eine Frühoperation sinnvoll erscheinen lässt (2). BNP kann eine Bedeutung haben, bei etablierter Lungenembolie die Prognose abzuschätzen, hingegen hat BNP bei der Diagnostik einer KHK keinen Platz.

Die Schweizerische Herzstiftung lanciert eine Internetplattform für das Laienpublikum zum interaktiven kardiovaskulären Risikomanagement, Prof. Dr. med. Andreas Hoffmann, Basel. Die schweizerische Herzstiftung hat eine langjährige Tradition, für Laien unabhängige Informationsmittel zur Verfügung zu stellen. In der neuen Internetplattform werden laiengerecht ein interaktives Risiko-Assessment sowie Lifestyle-Beratung zur Verfügung gestellt nebst einer weiterführenden Wissens-Infothek. Dazu werden alle bekannten Risikofaktoren erfasst, das absolute Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung sowie das Herzalter dargestellt und darüber hinaus das relative Risiko im Vergleich zu Personen ohne veränderbare Risikofaktoren errechnet. Der Lifestyle-Coach erlaubt, das Veränderungspotential durch viele wählbare Massnahmen auszuloten und leistet so Motivations- und Umsetzungshilfe. Das Tool eignet sich für die Primärprävention und kann auch als Unterstützung in der ärztlichen Beratung mit Erfolg eingesetzt werden. Es ist seit Oktober in deutscher Sprache aufgeschaltet, französische und italienische Versionen folgen demnächst. Eine Möglichkeit, Daten freiwillig zu speichern, wird im kommenden Jahr implementiert und erst dann das Tool in grösserem Rahmen dem Publikum vorgestellt. www.swissheart-coach.ch

Medikamentöse Interaktionen in der Kardiologie, Prof. Dr. med. Stephan Krähenbühl, Basel. Aus Sicht des Grundversorgers stellte dieses Referat den Höhepunkt bezüglich unmittelbar praxisrelevanter Informationen dar. Wenn auch unter Spitalbedingungen in bis zu 50% aller Patienten mit Medikamenteninteraktionen (MI) zu rechnen ist, führen zwar nicht alle zu Komplikationen, aber sind doch für 5 bis 30% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verantwortlich. Z.B. für ca. 60% der Patienten mit Blutungen unter Antikoagulation und für 25% der Patienten mit UAW unter NSAID's. Risikofaktoren für UAW sind neue Arzneistoffe, multiple Ärzte, over the counter Arzneistoffe und Polypharmazie. Die Wahrscheinlichkeit einer MI steigt von rund 3% bei Einsatz von 2 bis 3 auf über 40% bei 7 Medikamenten. Bezüglich Mechanik dürfte in der Praxis am häufigsten mit pharmakokinetischen Interaktionen zu rechnen sein, worunter Probleme der Absorption, der Proteinbindung, des Metabolismus (Induktion, Hemmung) wie auch der Exkretion (Niere, Galle) fallen. Sodann die pharmakodynamische Interaktion bei Einsatz von Arzneistoffen mit ähnlicher Wirkung, z.B. zwei verschiedene Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Interaktion mit oraler Antikoagulation (OAK): Sowohl Sintrom wie auch Marcoumar sind durch eine hohe Proteinbindung, Metabolisierung durch die Leber und einen entero-hepatischen Kreislauf charakterisiert. Die wichtigste Interaktion betrifft die Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID's), welche ebenfalls an Albumin binden, innert Minuten eine grosse Menge von OAK freisetzen mit der Folge eines INR-Anstiegs in kurzer Zeit (pharmakokinetische Interaktion). Zudem weisen sie eine pharmakodynamische Interaktion auf durch ihre immanente Plättchenhemmung. Es ist nachgewiesen, dass die Gefahr einer INR-Entgleisung über 6 mit allen NSAID's markant erhöht ist, was insbesondere auch für die sogenannten COX 2-spezifischen NSAID's gilt. Als klinisches Korrelat zu diesen Befunden ist das Risiko einer oberen GI-Blutung um einen Faktor 1.9 bis 2.6 erhöht (3,4). Prof. Krähenbühl ist der Ansicht, dass die Kombination von OAK mit NSAID's grundsätzlich gemieden werden soll.

Als besonders eindrückliches Beispiel der Bedeutung des entero-hepatischen Kreislaufs von Marcoumar hat der Referent einen eigenen Fall demonstriert, bei dem es unter vollständiger Hemmung des Marcoumar-Abbaus durch eine länger dauernde Therapie mit Fluconazol trotz vorgängigem Absetzen von Marcoumar zu einem Anstieg des INR auf 15 gekommen ist. Der Patient hat sich gleichsam durch das im entero-hepatischen Kreislauf verbleibende Marcoumar selbst antikoaguliert. Das Problem dürfte bei den in der Praxis öfter verwendeten Einzeldosen nicht so gross sein, wohl aber bei jeder längerdauernden Therapie z.B. von einer Oesophagitis.

Interaktion mit den neuen Antikoagulantien (NOAK): Da der Grad der Antikoagulation bei den neuen Substanzen nicht gemessen werden kann, kommt den Interaktionen besondere Bedeutung zu. Sowohl Rivaroxaban (Xarelto) als auch Abixaban (Eliquis) und Edoxaban (Lixiana) sind Substrate für das Cytochrom CYP3A4 und werden teilweise renal ausgeschieden. Störungen der Nierenfunktion und Induktoren/Hemmer von CYP3A4 werden also den Grad der AK beeinflussen. Starke Hemmer wie Ketoconazol und Ritonavir sind kontraindiziert und auch ein länger dauernder Einsatz von mittelstarken Hemmern wie Clarithromycin, Erythromycin und Itraconazol sollte vermieden werden. Ein besonderes Problem stellen die oft in der Kardiologie eingesetzten Mittel Diltiazem, Verapa-

mil, Amiodaron und Dronedaron als moderate CYP3A4-Hemmer besonders bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion dar, so dass in diesen Fällen die AK mit Coumarinderivaten empfohlen ist. Auf die Kombination mit Enzyminduktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und wichtig für die Praxis Johanniskraut sollte verzichtet werden.

Für Dabigatran (Pradaxa) als Substrat von P-Glykoprotein (Pgp) spielen Hemmer von Pgp eine wichtige Rolle. Pgp ist ein Transportsystem im Bürstensaum der Enterozyten, welches einen grossen Teil der resorbierten Substanz postwendend wieder ins Darmlumen hinausbefördert und so die tiefe Bioverfügbarkeit erklärt. Hemmer dieses Systems erhöhen die Bioverfügbarkeit und führen zu unkontrollierbarer Verstärkung der Antikoagulation. Auf diesem Mechanismus erhöhen Amiodaron und Verapamil die Wirkung von Dabigatran um 60 resp. 70%, was per se aber noch mehr in Kombination mit auch leichter Minderung der Nierenfunktion zu Problemen führen kann. In dieser Situation muss die Dosis von Dabigatran reduziert werden. Es liegen aber keine klaren Daten vor, um wie viel, so dass ein Ausweichen auf OAK sinnvoll sein kann.

Weiter wurde dargestellt, dass die Interaktion von PPI's mit Clopidrogel zwar in vitro von Bedeutung ist, nicht aber in vivo. Die Kombination von 2 Aggregationshemmern mit (N)OAK, wie sie nach Stentimplantation üblich ist, führt zu einer Erhöhung der Gefahr von relevanten Blutungen um einen Faktor 4 gegenüber Aspirin allein, was invasiv tätige Kardiologen zwingen soll, entspre-

chende Therapieempfehlungen sehr sorgfältig abzuwägen. Bei den häufigen Interaktionen mit Statinen ist zu beachten, dass CYP3A4-Hemmer die AUC von Atorvastatin um einen Faktor 3, von Simvastatin gar um 10 anheben und so Nebenwirkungen induzieren können, während diesem Problem bei Pravastatin resp. Rosuvastatin mit einem Faktor 1.5 resp. 1.4 viel weniger Bedeutung zukommt. Gemfibrozil und v.a. Cyclosporin erhöhen hingegen die AUC von allen Statinen auf anderem Wege relevant. Nicht-selektive Betablocker hemmen die Glycogenolyse und verschleiern die Symptome einer Hypoglycaemie, so dass deren Einsatz beim Diabetiker kontraindiziert ist. Alle PDE-Hemmer interagieren mit Nitraten und führen zu Blutdruckabfall (systolisch minus 30 mm Hg) und potentiell Kollaps. Computerprogramme zur Erfassung von Interaktionen haben einen sehr guten negativen, aber schlechten positiven prädiktiven Wert um rund 0.6, da nicht alle Interaktionen klinisch manifest werden.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess, Zürich

Literatur:

1. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Porapakham P. et al. Arch Intern Med. 2010 Mar 22;170(6):507-14.
2. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. Monin JL. et al. Circulation. 2009 Jul 7;120(1):69-75.
3. Allelic variants of cytochrome P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants. Visser LE. Clin Pharmacol Ther. 2005 Jun; 77(6): 479-85.
4. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. Battistella M. et al. Arch Intern Med. 2005 Jan 24;165(2):189-92.



Die Fortbildungszeitschrift für Herzkreislauf-Themen

für alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- ▶ «info@herz+gefäss» deckt alle vaskulären Fachgebiete ab – wir engagieren uns für «herz+gefäss» vom Aertzeverlag medinfo, weil unsere Anliegen verstanden und kompetent wie auch qualitativ hochstehend umgesetzt werden. (Die Herausgeber)
- ▶ «info@herz+gefäss» reflektiert die verschiedenen Pathologien der atherosklerotischen Krankheiten besser. (Die Herausgeber)

☐ «info@herz+gefäss»

Ich möchte keine Zeitschrift «info@herz+gefäss» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr), zum Preis von Fr. 80,-.

**Aertzeverlag medinfo AG - Seestr. 141 • 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch • Tel. 044 915 70 80 Fax: 044 915 70 89**

Name, Vorname: _____
 Fachgebiet: _____
 Strasse: _____
 PLZ, Ort: _____
 Datum: _____