

WISSEN AKTUELL

Herzspezialisten in Davos

News vom Cardiology Update 2011



Zum 19. Mal trafen sich in Davos internationale Herzspezialisten. Diskutiert wurden nicht nur aktuelle Probleme der Gegenwart, sondern auch die Zukunft der Kardiologie. Hier einige Kongresssplitter kurz referiert.

Folsäure: Kein Benefit für herzinsuffiziente Patienten

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz besteht eine endotheliale Dysfunktion, verursacht durch einen erhöhten oxidativen Stress. Da Folsäure eine antioxidative Wirkung entfaltet, wurde diese Substanz bei herzinsuffizienten Patienten in einer Dosis von 5 mg täglich eingesetzt. Nach einem Monat fand sich jedoch keine Verbesserung der endothelialen Funktion und auch die inflammatorischen Parameter wurden nicht günstig beeinflusst. Es fand sich lediglich eine signifikante Abnahme des diastolischen Blutdrucks (I. Sudano, Zürich).

Kardioversion bei Vorhofflimmern: Welche Faktoren beeinflussen die Erfolgsrate?

Die elektrische Kardioversion bei persistierendem Vorhofflimmern ist nicht immer erfolgreich. Negative Prädiktoren für die Wiederherstellung des Sinusrhythmus sind männliches Geschlecht, Alter über 60 Jahre, Durchmesser des linken Vorhofs über 42 mm und keine vorangegangene antiarrhythmische Therapie mit einem Klasse I - oder Klasse III - Antiarrhythmikum. Dagegen kann durch eine Gewichtsreduktion und eine Vorbehandlung mit Amiodaron die Erfolgsrate gesteigert werden (P. Olexa, Zagreb).

Akuter Herztod: BNP verlängert das QT – Intervall

Experimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass BNP zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials und zu einer Störung der Repolarisation mit Verlängerung des QT- Intervalls führt. Da-

durch wird das Risiko für maligne tachykarde Herzrhythmusstörungen und damit der akute Herztod erhöht. Dies könnte das stark erhöhte Risiko bei herzinsuffizienten Patienten, im Rahmen eines akuten Herztods zu versterben, erklären (B. Vrtovec, Ljubljana).

Occluder bei PFO: Vermehrt Klappeninsuffizienzen

Der Verschluss eines offenen Foramen ovale (PFO) bei Patienten mit kryptogenem Insult ist ein etabliertes Verfahren, um ein Rezidiv zu verhindern. Doch die Implantation eines Schirmchens kann zu Klappeninsuffizienzen führen. Von 73 Patienten entwickelten 41% eine minimale oder leichte Regurgitation an der Aorten-, Mitr- oder Tricuspidalklappe. Bisher gibt es keine Langzeitergebnisse, ob bei betroffenen Patienten längerfristig eine Klappenrekonstruktion oder - ersatz erforderlich wird (P. T. Siegrist, Zürich).

Hyperthyreose und pulmonale Hypertonie

Eine Hyperthyreose ist nicht selten mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie mit Anstrengungsdyspnoe assoziiert. Das pathogenetische Bindeglied zwischen beiden Erkrankungen ist bisher jedoch nicht bekannt. Wie die Kasuistik einer 71-jährigen Patientin und weitere 73 Fälle aus der Literatur mit einem Morbus Basedow zeigen, kann eine effektive Therapie der Hyperthyreose auch zu einer Normalisierung des Drucks im kleinen Kreislauf führen (U. N. Dürst, Zollikon).

Dr. med. Peter Stiefelhagen

Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Neuer Goldstandard



Der klinische Nutzen von Thrombozytenaggregationshemmern ist vor allem in der Akutsituation der koronaren Herzkrankheit unbestritten. Neue Medikamente und Kombinationstherapien sind frei von Resistenzproblemen und signifikanten Interaktionen, fasste Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Bern, am Cardio-logy Update in Davos zusammen.

Während der Phase im Krankenhaus, insbesondere im Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) sind intravenöse Thrombozytenaggregationshemmer und Auf sättigungs-dosen von oralen Thrombozytenaggregationshemmern von Interesse und haben Änderungen erfahren. GP IIb / IIIa-Antagonisten haben etwa im Jahr 2003 ihren Höhepunkt erreicht. Ihr Einsatz ist seitdem rückläufig vor allem wegen der Verfügbarkeit von potenteren oralen Therapien (Thienopyridine).

Verwendung von Thienopyridinen deutlich gestiegen

Die Verwendung von Thienopyridinen beim akuten Koronarsyndrom hat von einigen wenigen Prozenten im Jahre 1997 auf gegenwärtig ungefähr 90% zugenommen. Bei stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) ist ihre Verwendung in Europa etwa 70%.

Register und randomisierte Daten zeigen einen prognostischen Vorteil der Zugabe von Clopidogrel zur konventionellen Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom, insbesondere bei Patienten nach PCI. Der Vorteil der Erhöhung der Clopidogrel Aufladungsdosis von 300 auf 600 mg wurde eindeutig gezeigt, während der ideale Zeitpunkt umstritten blieb. Da Clopidogrel wahrscheinlich durch schnell wirkende Thrombozytenaggregationshemmer wie Prasugrel und Ticagrelor ersetzt wird, wird diese Frage für Clopidogrel wohl nie gelöst werden. Der ACCOST Trial ist im Gange, um den idealen Zeitpunkt des Therapiebeginns für Prasugrel zu klären.

In Bezug auf die Dauer der Behandlung, sind 12 Monate zum weltweiten Standard nach Stenting geworden, (zunächst nur nach Drug-Eluting Stents, aber jetzt auch nach Bare Metal Stents, die eine höhere Thrombose Rate innerhalb des ersten Jahres und eine niedrigere danach haben).

Doppelte Thrombozytenaggregationshemmung

In Ermangelung eines Grundes, die Therapie nach 12 Monaten zu stoppen (ausgenommen die Kosten), wird die kontinuierliche, doppelte Thrombozytenaggregationshemmung immer beliebter, trotz einer Publikation, in welcher zwei Studien analysiert wurden und die bessere Ergebnisse nach Stoppen des zweiten Thrombozytenaggregationshemmers nach 12 Monaten gezeigt hat.

Die Tatsache, dass kardiovaskuläre Ereignisse typischerweise kurz nach Anhalten von Clopidogrel akkumulieren deutet auf einen Rebound Effekt hin. Dennoch ist dieses Problem vor allem durch die Tatsache bedingt, dass das Absetzen typischerweise zur Vorbereitung auf eine Operation gehört, die dann das Er-



Prof. Dr. med. Bernhard Meier
Bern

eignis auslöst. Die Tatsache der gemeinsamen zumindest teilweisen Resistenzen für Acetylsalicylsäure und Clopidogrel spricht gegen diese beiden Medikamente. Für letztere wurden einige Allele (CYP2C19) als Gründe identifiziert. Darüber hinaus konkurrieren Protonenpumpenhemmer, Statine und andere Medikamente für Cytochrom-P450-Enzyme, die für die Aktivierung von Clopidogrel notwendig sind.

Klinisch hat sich aber keine dieser Interaktionen als unwiderlegbar signifikant erwiesen. Ad hoc Effektivitätstestung wurde vorgeschlagen, haben sich aber in der Routine nicht bewährt.

Zukunft mit Prasugrel, Ticagrelor und Elinogrel?

Prasugrel, welches bereits verfügbar ist, Ticagrelor (für nächstes Jahr erwartet) und Elinogrel oder PAR-1 Inhibitoren (orale Thrombinrezeptor-Inhibitoren), welche in den nächsten Jahren erwartet werden, sind frei von Resistenzproblemen oder signifikanten Interaktionen.

In naher Zukunft wird die Entscheidung zwischen hochdosiertem Clopidogrel, der (wahrscheinlich) ungünstigsten Option, wegen der oben genannten Probleme, Prasugrel und Ticagrelor fallen. Prasugrel scheint bei Personen mit niedrigem Körpergewicht und hohem Alter schwierig zu sein. Es ist zudem nach vorherigem Schlaganfall kontraindiziert. Ticagrelor zeigt eine beunruhigende Neigung zu Hirnblutungen und seine Attraktivität wird durch subjektive Atemnot bei mehr als 10% der Patienten beeinträchtigt. Sofern verfügbar, zeigt Cilostazol einen Nutzen als dritter Thrombozytenaggregationshemmer (bisher nur mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel getestet). Dies wird nach Ersatz von Clopidogrel mit Prasugrel oder Ticagrelor vermutlich nicht mehr der Fall sein.

Derzeit ist Prasugrel der bevorzugte Begleiter von Acetylsalicylsäure bei STEMI, während bei NON-STEMI ACS hochdosiertes Clopidogrel eine akzeptable Alternative zu sein scheint. Ticagrelor kann im nächsten Jahr zur Herausforderung für Prasugrel werden. GPIIb / IIIa Antagonisten werden trotz einer weiter abnehmenden Rate (sichtbarer Thrombus, langsamer Fluss während PCI) einen Platz behalten. In Bezug auf die humorale Antikoagulation ist Bivalirudin daran unfraktioniertes oder niedrig molekulares Heparin im Katheterlabor herauszufordern, sowie dies für Fondaparinux in der Notaufnahme der Fall ist.

Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Bern

Aktuelle Lösungen für ein altes Problem

Neue ESC-Leitlinie Vorhofflimmern

Beim Vorhofflimmern, der häufigsten Rhythmusstörung überhaupt, ist in den letzten Jahren manches in Bewegung geraten. Die Palette der zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika wurde größer, als Alternative für die Rhythmuskontrolle hat sich die Katheterablation etabliert, die Indikation für eine dauerhafte Antikoagulation wurde erweitert und neue anti-thrombotische Substanzen, die im Vergleich mit Vitamin K-Antagonisten wesentliche Vorteile bieten, stehen vor der Zulassung. Damit wird das Management vom Patienten mit Vorhofflimmern individueller und sehr viel komplexer, so das Fazit am Cardiology Update 2011.

In der aktualisierten Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) werden sowohl die Therapieziele als auch die Algorithmen für das therapeutische Management von Patienten mit Vorhofflimmern neu definiert“, sagte Prof. A. John Camm, London. Neben der Abnahme von Todesfällen, Schlaganfällen und Hospitalisierungen werden auch die Verbesserung der Lebensqualität bzw. körperlichen Leistungsfähigkeit und der linksventrikulären Pumpfunktion als Therapieziele definiert. Darüber hinaus sollte, soweit möglich, der Übergang vom paroxysmalen zum persistierenden Vorhofflimmern aufgehalten bzw. verhindert werden. Bei den Verlaufsformen des Vorhofflimmerns wird neben dem paroxysmalen (<48 Stunden), dem persistierenden (> 7 Tage oder Notwendigkeit einer Kardioversion) und dem als permanent akzeptierten dauerhaften Vorhofflimmern eine neue Patientengruppe mit länger als einem Jahr anhaltendem Vorhofflimmern definiert, bei der durchaus in Abhängigkeit von der Symptomatik eine Rhythmusstabilisierung in Frage kommt.

Rhythmuskontrolle versus Frequenzkorrektur

In früheren Studien wie der AFFIRM – Studie konnte, so Camm, gezeigt werden, dass eine Rhythmuskontrolle hinsichtlich Mortalität und Morbidität, insbesondere Schlaganfall und Herzinfarkt, einer ausschließlichen Frequenzkontrolle nicht überlegen ist. Entscheidend für die Mortalität und Morbidität seien thromboembolische Komplikationen. Im Vertrauen auf einen stabilen Sinusrhythmus habe man im Rahmen dieser Studie bei Patienten in der Rhythmuskontrollgruppe häufiger auf eine Antikoagulation verzichtet, so dass häufiger periphere und Hirnembolien aufgetreten seien als in der nur Frequenz kontrolliert behandelten Patienten-Gruppe. Doch Patienten, bei denen eine dauerhafte Stabilisierung des Sinusrhythmus gelang, profitierten auch davon hinsichtlich ihrer Prognose.

Welches Antiarrhythmikum für welchen Patienten?

Für die Rhythmuskontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern stehen eine Reihe verschiedener Antiarrhythmika zur Verfügung. „Doch alle diese Substanzen zeigen nur eine limitierte Wirksamkeit und außerdem müssen potenziell gefährliche Nebenwirkungen, wie negative Inotropie und Proarrhythmie diskutiert werden“, so Camm.

Grundsätzlich sollte bei Einsatz eines Antiarrhythmikums gelten: Sicherheit geht vor Wirksamkeit!

Die Wahl des eingesetzten Antiarrhythmikums sollte sich primär daran orientieren, ob eine relevante strukturelle Herzerkrankung vorliegt oder nicht. Bei Patienten ohne und mit nur minimaler Herzerkrankung kann neben einem Klasse I- Antiarrhythmikum wie Flecainid oder Propafenon und Sotalol auch das neue Antiarrhythmikum Dronedaron eingesetzt werden. Kann damit keine ausreichende Stabilisierung des Sinusrhythmus erreicht werden, empfiehlt die Leitlinie entweder eine Umstellung auf Amiodaron oder die Katheterablation.

Bei Patienten mit einer kongestiven Herzinsuffizienz (NYHA III/IV oder instabile NYHA II) ist und bleibt Amiodaron das Medikament der Wahl. Andere Antiarrhythmika sind bei dieser Indikation kontraindiziert. Zeigt Amiodaron keine ausreichende Wirkung, so sollte eine Katheterablation diskutiert werden. Bei Patienten mit bekannter KHK, Hypertonie und Linksherzhypertrophie oder stabiler Herzinsuffizienz NYHA I /II, ist nach der neuen Leitlinie auch die primäre Gabe von Dronedaron möglich. Versagt diese Therapie, so kommt auch bei diesen Patienten entweder Amiodaron oder die Katheterablation in Frage.

TAB. 1 CHA₂DS₂-VAS_c-Score

C: Kongestive Herzinsuffizienz	1 Punkt
H: Arterielle Hypertonie	1 Punkt
A: Alter ≥75 Jahre	2 Punkte
D: Diabetes mellitus	1 Punkt
S: Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte	2 Punkte
V: Vaskuläre Erkrankung	1 Punkt
A: Alter 65–74 Jahre	1 Punkt
Sc: Sex category (weibliches Geschlecht)	1 Punkt

bei 0 Punkten ist keine Antikoagulation erforderlich
bei 1 Punkt kann ASS oder bevorzugt eine orale Antikoagulation eingesetzt werden
ab 2 Punkten ist grundsätzlich eine orale Antikoagulation indiziert, soweit keine Kontraindikationen vorliegen

„Der Stellenwert von Dronedaron bei der Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern in der neuen ESC-Leitlinie ergibt sich aus den Ergebnissen der ATHENA- Studie“, so Prof. S. J. Connolly, Hamilton. Im Rahmen dieser doppelblinden randomisierten Studie, in die 4.628 Patienten eingeschlossen wurden, konnte durch die Gabe von 2 x 400 mg Dronedaron das Risiko für eine kardiovaskuläre Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache statistisch signifikant um 24% reduziert werden, wobei insbesondere Krankenhausaufnahmen wegen erneut auftretendem Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom reduziert wurden. Das Risiko für kardiovaskulären Tod ging um 29% zurück und das Risiko für einen arrhythmogenen Tod sogar um 45%.

Katheterablation: Für wen eine Alternative?

Seit einigen Jahren steht als Alternative für die medikamentöse antiarrhythmische Therapie die Katheterablation zur Verfügung. Dabei werden zwei Therapieziele verfolgt, zum einen die Beseitigung der Trigger und zum anderen die Modifikation der Reentry-Eigenschaften des atrialen Myokards im Sinne einer Substratmodifikation.

Bezüglich der Erfolgsrate der Katheterablation sind die Studienergebnisse sehr unterschiedlich, da unterschiedliche Therapieziele definiert wurden wie beispielsweise die Beschwerdefreiheit oder fehlender Nachweis von Vorhofflimmern bei mehrmaligen Langzeit-EKG-Ableitungen. In der STOP-AF-Studie wurden 245 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ohne wesentliche strukturelle Herzerkrankung, bei denen mindestens ein Antiarrhythmikum versagt hatte und mindestens zwei Vorhofflimmernepisoden in den letzten zwei Monaten aufgetreten waren, randomisiert entweder einer antiarrhythmischen Therapie ohne Amiodaron oder einer Kryopulmonalvenenablation zugeführt.

Die prozedurale Erfolgsrate lag bei 98%. Bei fast 70% konnte zwölf Monate nach der Ablation kein Vorhofflimmern mehr nachgewiesen werden, dagegen waren nur 7,3% der Patienten unter An-

tiarrhythmika rezidivfrei. „Fasst man die Ergebnisse der vorliegenden Studien zusammen, so dürfte die Erfolgsrate nach einem Jahr bei über 70% liegen, wobei jedoch bei fast jedem fünften Patienten mindestens zwei Katheterablationen erforderlich waren“, so Prof. L. Haegeli, Zürich. Nach 5-jähriger Beobachtungsdauer liegt die Erfolgsrate bei ca. 80%, wobei jedoch bei 40% der Patienten mehrmalige Ablationen erforderlich sind.

Nach der neuen ESC-Leitlinie kann die Katheterablation aber auch primär bei stark symptomatischen Patienten diskutiert werden. Nicht indiziert ist der Eingriff dagegen bei asymptomatischen Patienten und dann, wenn lediglich der Wunsch geäußert wird, auf die Antikoagulation verzichten zu können; denn auch nach der erfolgreichen Katheterablation sollte die Antikoagulation dann fortgeführt werden, wenn sie nach einer individuellen Risikostratifizierung entsprechend dem CHA2DS2-VASc-Score indiziert ist (Tab.1).

Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: Cardiology Update 2011, Davos

Geht die Ära der Vitamin K-Antagonisten zu Ende?

Der bisherige Standard bei der Antikoagulation des Vorhofflimmerns sind die Vitamin K-Antagonisten. Doch die Therapie mit diesen Substanzen ist im Alltag mit einer Reihe von Problemen und Limitationen assoziiert. So ist die Wirkung im Einzelfall nicht immer vorhersehbar, das therapeutische Fenster ist schmal, häufig finden sich stark schwankende INR-Werte und die Wirksamkeit wird sowohl durch die Nahrungsaufnahme als auch durch Interaktionen mit anderen Medikamenten beeinflusst. Daraus resultieren entsprechende Risiken der Über- und Untertherapie mit den sich daraus ergebenden Komplikationen wie Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen. Insgesamt kann man von einer ausreichenden Wirksamkeit der Vitamin K-Antagonisten nur dann ausgehen, wenn mindestens zwei Drittel der INR-Werte im therapeutischen Bereich liegen, was jedoch bei vielen Patienten nicht erreicht werden kann. Somit besteht der Bedarf an neuen antithrombotisch wirksamen Substanzen, die eine höhere Therapiesicherheit bieten.

Dazu gehören die synthetischen selektiven Antithrombotika Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Beide Substanzen können oral appliziert werden. Während Dabigatran direkt Faktor IIa, also Thrombin hemmt, greift Rivaroxaban an Faktor Xa an. Für beide Substanzen ist ein Monitoring in Form von Gerinnungskontrollen nicht erforderlich.

Wie sieht die Studienlage aus?

Dabigatran konnte in der RE-LY-Studie seine überzeugende Wirksamkeit im Vergleich zur herkömmlichen oralen Antikoagulation im Hinblick auf die Verhinderung von Schlaganfällen unter Beweis stellen, so Prof. J. Oldgren, Uppsala. Bei einer Dosierung von 2 x 110 mg täglich zeigte sich eine vergleichbare Reduktion des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall oder eine systemische Embolie bei einer signifikant reduzierten Rate an zerebralen Blutungskomplikationen. Unter einer Dosierung von 2 x 150 mg Dabigatran wurde das Risiko einer Hirnembolie oder systemischer Embolie gegenüber Warfarin signifikant um rel. 34% gesenkt, ohne dass das Blutungsrisiko anstieg.

Ähnlich sind die Ergebnisse der ROCKET AF-Studie mit Rivaroxaban. Unter einer Dosierung von 20 mg 1x täglich bzw. 15 mg 1x täglich bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz, zeigte diese Subs-

tanz bei über 14.000 randomisierten Patienten mit Vorhofflimmern in der primären Wirksamkeitsanalyse „on treatment“ gegenüber Warfarin eine überlegene Wirksamkeit mit einer Risikoreduktion für einen ischämischen Schlaganfall bzw. einer systemischen Embolie von 21%, sagte Prof. C. Bode, Freiburg. Bei Auswertung aller randomisierten Patienten (intention to treat) war Rivaroxaban dem Vitamin K-Antagonisten nicht unterlegen.

Was ist besser: Dabigatran oder Rivaroxaban?

Diese Frage lässt sich nicht definitiv beantworten, da keine direkte Vergleichsstudie vorliegt und die mit den einzelnen Substanzen durchgeführten Studien sehr unterschiedlich waren. In der Dabigatran-Studie handelte es sich um eine offene, also nicht Plazebo-kontrollierte Studie, d.h. die Patienten wussten, was sie einnahmen. Die Rivaroxaban-Studie dagegen war eine doppelblinde Plazebo-kontrollierte randomisierte Studie. Auch waren die Patienten in der RE-LY-Studie weniger krank mit einem durchschnittlichen CHA2DS2-VASc-Score über 2 im Vergleich zu den Patienten in der ROCKET AF-Studie mit einem durchschnittlichen CHA2DS2-VASc-Score von über 3. Unter Dabigatran musste die Therapie bei einigen Patienten wegen dyspeptischer Beschwerden abgebrochen werden. Außerdem traten in der höher dosierten Dabigatran-Gruppe signifikant häufiger Myokardinfarkte auf. Während Dabigatran 2 x täglich eingenommen werden muss, genügt bei Rivaroxaban die 1 x tägliche Gabe. Auch traten unter Rivaroxaban Nebenwirkungen in Form von Dyspepsien oder Myokardinfarkten nicht signifikant gehäuft auf. Allerdings konnte für Rivaroxaban in der intention-to-treat-Analyse kein signifikanter Benefit im Vergleich zu Marcumar dokumentiert werden, sondern lediglich eine Nichtunterlegenheit. Doch eine signifikante Abnahme hämorrhagischer Schlaganfälle konnte durch beide Substanzen erreicht werden.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: Cardiology Update 2011, Davos