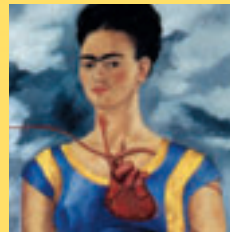
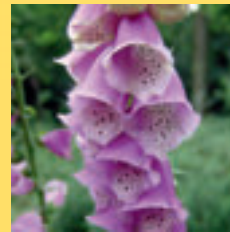
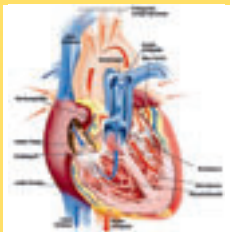


# SONDERREPORT



## *Cardiology CongrEssentials*

*58. Jahreskongress des ACC*

*American College of Cardiology*

*Orlando, 28. bis 31. März 2009*

**JUPITER | OMEGA | ENCORE | AURORA |  
TIPS | ACTIVE A | ATHENA | APACE |**

*Juni 2009*

**Impressum**

**Verlag**

Rosenfluh Publikationen AG  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 60  
Fax 052-675 50 61  
E-Mail: info@rosenfluh.ch  
Internet: www.rosenfluh.ch

**Redaktion**

Dr. med. Halid Bas, Zürich  
Tel. und Fax 044-462 10 09  
E-Mail: halid.bas@rosenfluh.ch

**Texte**

Gerhard Emrich, MD  
Medical Writer, Mediscope AG  
Alfred Escher-Strasse 17, 8002 Zürich  
Tel. 044-204 16 77, Fax 044-204 16 70  
E-Mail: emrich@mediscope.ch

**Sekretariat/Administration**

Bjanka Coric  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 60  
Fax 052-675 50 61

**Anzeigenverkauf**

Susi Glaus, SuMed Advertising  
Eisenbahnweg 87, 4125 Riehen  
Tel. 061-641 24 32  
Fax 061-641 24 43

**Anzeigenregie**

Rosenfluh Media AG  
Manuela Behr  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 50  
Fax 052-675 50 51

**Satz und Gestaltung**

Rosenfluh Publikationen AG  
Manuela Bühler

**Druck, Ausrüstung, Versand**

AVD Goldach, 9403 Goldach

**Copyright**

Rosenfluh Publikationen AG  
Neuhausen a/Rhf.  
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und  
Kopien von Beiträgen und Abbildungen in  
jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf  
elektronischem Weg und übers Internet,  
auch auszugsweise, sind verboten bzw.  
bedürfen der schriftlichen Genehmigung  
des Verlags.

**Hinweise**

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder  
Haftung für Preisangaben oder Angaben  
zu Diagnose und Therapie, im Speziellen  
für Dosierungsanweisungen.

**SONDERREPORT**

ist eine Beilage zu ARS MEDICI

99. Jahrgang; ISSN 0004-2897

**Inhalt**

**Kongressnotizen . . . . . 4**

- Drug-Eluting-Stents: auch im Klinikalltag sicher
- Clopidogrel-«Allergie» mit Steroiden und Antihistaminika kurieren?
- Plötzlicher Herztod bei Triathlons häufiger als bei Marathons
- Nach 24 Monaten: kardiale Resynchronisation bremst Herzinsuffizienzprogression und verbessert klinische Outcomes

**Kardiovaskuläre Prävention . . . . . 6**  
Viele positive, einige negative Studienergebnisse

**Neues zur Therapie des Vorhofflimmerns. . . . . 9**

**Pulmonale arterielle Hypertonie . . . . . 12**  
Neue spezifische Therapien verbessern die Prognose

**Copeptin könnte Diagnose des Myokardinfarkts verbessern . . . . . 15**  
Ergebnisse der APACE-Studie mit neuem Stressmarker

*Orlando, Orange County Convention Center*



## Drug-Eluting-Stents: auch im Klinikalltag sicher

In der bisher grössten Beobachtungsstudie hatten Patienten, die einen medikamentös beschichteten Stent (drug-eluting stent, DES) erhalten hatten signifikant bessere klinische Outcomes als Vergleichspatienten, denen ein einfacher Stent (bare-metal stent) eingelegt worden war, berichtete Pamela S. Douglas vom Duke Clinical Research Institute in Durham, North Carolina. Die Studie wurde simultan auch online publiziert (J Am Coll Cardiol 2009; DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.005). Hintergrund der Untersuchung waren die Kontroversen um DES, die wegen dramatischen Reduktionen bei Restenosen und wiederholt notwendigen Revaskularisationseingriffen rasch Eingang in die klinische Praxis gefunden hatten, dann aber wegen Berichten über gehäufte späte Stentthrombosen und eine höhere Mortalität von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) mit Warnungen belegt wurden, die zu einem Einbruch bei den DES-Einlagen führten. «Jetzt können wir die Bedenken wegen der Sicherheit und Effektivität dieser Stents beiseite legen», erklärte Dr. Douglas, «denn bei über einer Viertelmillion Patienten in der

Alltagspraxis, also nicht in der künstlichen Umgebung randomisierter klinischer Studien, haben wir eine 25-prozentige Reduktion der Todesfälle und eine 25-prozentige Verminderung von Herzinfarkten bei DES-Patienten im Vergleich zu solchen, die einen Bare-Metal-Stent erhielten, beobachtet.» In der Studie ergaben sich keine Hinweise auf späte Stentthrombosen, späte Myokardinfarkte oder häufigere Todesfälle bei DES-Patienten. Gegenüber der Presse liess Pamela Douglas verlauten, dass auch DES-Patienten heute beruhigt sein können und nicht mit dem Gefühl leben müssten, dass zwei oder drei Jahre nach dem Koronareingriff eine Art Zeitbombe in ihrem Körper ticken, die plötzlich zu einer Komplikation führen kann. Diese eindeutigen Aussagen stützen sich auf eine Methodik, welche die Daten des National Cardiovascular Data Registry mit denjenigen der US-amerikanischen Krankenversicherung Medicaid in Verbindung brachte und so zu sehr grossen Zahlen zur Abschätzung des Postmarketingverhaltens der DES im klinischen Alltag kam. Die Analyse beruht auf den Daten von 262 700 Patienten über 65

Jahre, von denen 83 Prozent einen DES, die restlichen einen einfachen Stent erhalten hatten. Bemerkenswert war, dass der Überlebensvorteil (adjustierte Hazard Ratio [HR] 0,75; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–0,79) in allen Untergruppen beobachtet wurde und über das Follow-up von 30 Monaten erhalten blieb. Myokardinfarkte (HR 0,77; 95%-KI 0,72–0,81), NSTEMI-Ereignisse (HR 0,79; 95%-KI 0,74–0,84), STEMI (HR 0,74, 95%-KI 0,67–0,82) waren nach DES ebenfalls statistisch signifikant seltener. Keine statistischen Differenzen ergaben sich jedoch hinsichtlich Hirnschlag (HR 0,97, 95%-KI 0,88–1,07) sowie Blutungen (HR 0,91; 95%-KI 0,84–1,00), und die Auswirkungen auf Revaskularisationen waren minimal (HR 0,91; 95%-KI 0,87–0,96) – keineswegs das, was man nach Einlage eines DES erwarten würde, worüber in der Diskussion mit einer gewissen Ratlosigkeit debattiert wurde. Offensichtlich sind Restenosen (die nach Metaanalysen durch DES um 40 bis 50% reduziert werden) und Revaskularisationen nicht derselbe Endpunkt, Letzterer ist aber aus Patientensicht wichtiger.

## Clopidogrel-«Allergie» mit Steroiden und Antihistaminika kurieren?

Einige Patienten, die nach Einlage eines Koronarstents auf eine Thrombozytenhemmung dringend angewiesen wären, reagieren mit Hypersensitivitätsreaktionen wie juckendes Exanthem oder Angioödem auf Clopidogrel (Plavix®). Zu solchen Schwierigkeiten soll es bei etwa 6 Prozent kommen, und die Behandlungsnebenwirkungen führen bei rund 1,5 Prozent zum Therapieabbruch. In dieser Situation greifen viele Ärzte zu einer Auswaschperiode und setzen danach Clopidogrel nur ganz schrittweise wieder ein, um so eine Densi-

bilisierung zu erreichen. Allerdings droht so eine Stentthrombose. Kim Campbell und Michael Savage von der Thomas Jefferson Universität in Philadelphia berichteten von einem anderen Vorgehen, mit dem sie bei 21 von 24 Patienten mit Koronarstents eine erfolgreiche Clopidogrelde-sensibilisierung erzielten ohne dieses Medikament vorübergehend absetzen und eine Stentthrombose riskieren zu müssen. Dazu behandelten sie die Patienten in der Regel während sechs Tagen zusätzlich mit lang oder kurz wirkenden Antihistaminika und/

oder Kortikosteroiden (Methylprednisolon oder Prednison). So konnten alle Patienten die vorgesehene Dauer der Clopidogrelbehandlung nach Stenteinlage absolvieren. Nach Ansicht von Kim Campbell sollten auch nachbehandelnde Ärzte ausserhalb der Klinik diesen Trick kennen. Bei rezidivierenden Unverträglichkeitssymptomen kämen eine längerfristige Steroidbehandlung oder ein Leukotrienhemmer infrage, sinnvollerweise in Absprache mit einem Allergologen.

# Plötzlicher Herztod bei Triathlons häufiger als bei Marathons

Triathlons haben sich stetig steigender Teilnehmerzahlen erfreuen können. Eine Studie hat die Todesfälle an Triathlons in den USA zwischen Januar 2006 und September 2008 untersucht. In diesem Zeitraum fanden 2846 derartige Sportereignisse statt, die von Kurzstrecken über olympische Distanzen bis zum Ironman mit seinen 2,4 Meilen Schwimmen, 112 Meilen Radfahren und 26 Meilen Laufen

reichten. Unter 922 810 Teilnehmerinnen und Teilnehmern kam es zu 14 Todesfällen (11 Männer, 3 Frauen). 13 dieser 14 Todesfälle ereigneten sich während des Schwimmens, und bei allen nahm man zunächst einen Ertrinkungstod an. Das Durchschnittsalter der Gestorbenen betrug 43 Jahre. Bei sechs «Ertrunkenen» konnte eine Autopsie durchgeführt werden, die in vier Fällen eine kardiovasku-

läre Erkrankung aufdeckte (3 hypertrophe und 1 dilatative Kardiomyopathie). «Aus diesen Zahlen ergibt sich ein Risiko für einen plötzlichen Tod von 1,5/100 000 Teilnehmer», präzisierte Kevin Harris von der Minneapolis Heart Institute Foundation. Eine frühe Studie bei über drei Millionen Marathonläufern hatte die Rate plötzlicher Herztode hingegen mit 0,8/100 000 berechnet.



## Nach 24 Monaten: kardiale Resynchronisation bremst Herzinsuffizienzprogression und verbessert klinische Outcomes

Cecilia Linde vom Karolinska Hospital in Stockholm präsentierte Daten aus der europäischen Kohorte der «Resynchronisation Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction»-(REVERSE-)Studie, die nach den enttäuschenden Zahlen nach 12 und 18 Monaten jetzt mit einer zweijährigen Beobachtungszeit dokumentieren, dass eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zusätzlich zu optimaler Pharmakotherapie bei Patienten mit initial leichter Herzinsuffizienz den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst. Die prospektive Studie verglich 262 europäische Patienten, bei denen das CRT-Gerät randomisiert entweder auf On (n = 180) oder

auf Off (n = 82) gestellt war. Unter Resynchronisation waren klinische Verschlechterungen (19% vs. 34%) und erste Hospitalisation oder Todesfall (11,7% vs. 24%) signifikant seltener, das linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumen tiefer, und die linksventrikuläre Auswurfraction höher (34,8% vs. 29,9%). Bei funktionellen Parametern wie dem Minnesota-Herzinsuffizienz-Fragebogen, dem Sechs-Minuten-Gehtest oder der NYHA-Klasse ergaben sich jedoch keine Unterschiede. Diese europäischen Patienten waren im Vergleich zum Gesamtpatientengut der REVERSE-Studie jünger, hatten weniger ischämische Ätio-

logien, grössere Ventrikel und breitere QRS-Komplexe im EKG. «Dies ist die grosse Mehrheit der Herzinsuffizienzpatienten, die zunächst auf Medikamente gut ansprechen und sich wohl fühlen. Sie sind in der NYHA-Klasse I oder II und dort wollen wir sie so lange wie möglich halten. Dies gelingt mit CRT während wesentlich längerer Zeit», sagte Cecilia Linde. Diese Ergebnisse seien ermutigend und würden, sollten die laufenden Morbiditäts- und Mortalitätsstudien ebenfalls positiv sein, zu einer Änderung der Therapie bei Herzinsuffizienz NYHA I und II führen.

H.B.

# Kardiovaskuläre Prävention

## Viele positive, einige negative Studienergebnisse

Am ACC in Orlando wurden im Rahmen von zwei «late breaking news»-Sessions eine Reihe interessanter kardiovaskulärer Präventionsstudien präsentiert. Unter anderem eine Folgestudie von JUPITER, der zufolge das kardiovaskuläre Risiko bei offensichtlich gesunden Patienten noch weiter reduziert werden kann, wenn nicht nur das LDL-Cholesterin gesenkt wird, sondern auch das C-reaktive Protein (CRP). Auch das Konzept der sogenannten «Poly-pille» wurde erstmals klinisch getestet.

**JUPITER-Studie: Rosuvastatin wirkt auch durch Entzündungshemmung.** Ridker PM et al. *Dual Treatment Targets for LDL Cholesterol and C-Reactive Protein After Initiation of Rosuvastatin Therapy: The JUPITER Trial, Abstract 413–416.*

Paul M. Ridker vom Brigham and Women's Hospital aus Boston präsentierte eine Folgestudie der JUPITER-Studie (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (1), die zeitgleich mit dem ACC-Kongress in «The Lancet» publiziert wurde (2). Als Kernpunkt ergab diese, dass der kardiovaskuläre Schutz des Cholesterinsyntheseenzym-(CSE-)Hemmers Rosuvastatin (CRESTOR®) nicht nur auf der Senkung des LDL-Cholesterins beruht, sondern dass auch die CRP-Senkung einen entscheidenden Anteil der Wirkung ausmacht.

In JUPITER wurden 17 802 offensichtlich gesunde Männer und Frauen mit normalen LDL-Werten unter 130 mg/dl, aber erhöhten CRP-Konzentrationen von über 2 mg/l entweder mit Rosuvastatin 20 mg/Tag oder mit Placebo behandelt. Die Studie wurde nach einem mittleren Follow-up von 1,9 Jahren (Maximum 5 Jahre) abgebrochen. Die Differenz im kombinierten primären Endpunkt (Myokardinfarkt, Hirnschlag, arterielle Revaskularisation, Hospitalisation wegen instabiler Angina oder kardiovaskulärer Tod) betrug hochsignifikante 44 Prozent zugunsten von Rosuvastatin ( $p < 0,00001$ ) mit einer «number needed to treat» (NNT) von 25 über fünf Jahre (Abbildung 1).

Die aktuell präsentierte Folgestudie, die auf insgesamt 15 548 Teilnehmern der JUPITER-Studie (87% der Gesamtkohorte) beruht, zeigte, dass Patienten ihr kardiovaskuläres Risiko noch weiter reduzieren, wenn nicht nur das LDL-Cholesterin gesenkt wird, sondern auch das CRP. Teilnehmer, deren LDL durch Rosuvastatin auf unter 1,8 mmol/l (70 mg/dl) gesenkt wurde, hatten ein um 55 Prozent geringeres kardiovaskuläres Risiko. Bei Senkung

des CRP auf unter 2 mg/l war das Risiko um 62 Prozent und bei Senkung beider Parameter auf die genannten Zielwerte um 65 Prozent niedriger (Abbildung 2). Die Risikoreduktion betrug sogar 79 Prozent, wenn – neben der LDL-Senkung – eine noch aggressivere CRP-Senkung auf unter 1 mg/l erfolgte.

Der Studienleiter Paul M. Ridker fügte hinzu, dass bei Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin oder CRP und niedrigem Risiko nach wie vor Lebensstilveränderungen (gesunde Ernährung, regelmässige Bewegung, Rauchstopp) an erster Stelle zur kardiovaskulären Primärprävention stehen. Für jene aber, die medikamentös vorgehen wollen, sei die Senkung beider Parameter – LDL-Cholesterin und CRP – der Schlüssel zum Erfolg.

**OMEGA-Studie: Kein Zusatznutzen durch Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention der KHK.** Senges J et al. *Randomized Trial of Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Therapy After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-Trial, Abstract 411–416.*

Seit der GISSI-Präventionsstudie wird den Omega-3-Fettsäuren eine Schutzwirkung vor Herzerkrankungen zugeschrieben. Die Studie ergab damals eine verminderte Gesamt- und kardiovaskuläre Sterblichkeit und vor allem eine deutliche Reduktion plötzlicher Herztode in der frühen Postinfarktphase. Ein kürzlich im «British Medical Journal» publizierter Review (3), basierend auf über 30 000 Patienten, konnte diese kardioprotektive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren jedoch nicht bestätigen. In der OMEGA-Studie untersuchte nun eine deutsche Gruppe, ob Omega-3-Fettsäuren einen Zusatznutzen bei Infarktpatienten bringen, die eine nach den heutigen Guidelines optimierte Infarktbehandlung erhalten.

An OMEGA nahmen 3827 Infarktpatienten teil, die ab dem 3. bis 14. Tag nach dem Akutereignis für ein Jahr hochgereinigte Omega-3-Fettsäuren oder Placebo einnahmen.

Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte, optimierte Infarkttherapie: Bei 80 Prozent der Patienten erfolgte eine primäre perkutane Koronarintervention, über 90 Prozent der Patienten erhielten als Langzeitbehandlung Acetylsalicylsäure (ASS), Statine und Betablocker und über 80 Prozent zusätzlich Clopidogrel (Plavix®) und ACE-Hemmer. Nach einem Jahr lag die Inzidenzrate für plötzlichen Herztod (primärer Endpunkt) in beiden Gruppen bei 1,5 Prozent. Auch bei den anderen Studienendpunkten waren keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisbar: So betrug die Rate bei der Gesamtsterblichkeit 4,2 Prozent, beim Reinfarkt 4,3 Prozent, beim Hirnschlag 1,1 Prozent und bei der Arrhythmie 0,9 Prozent. 29,3 Prozent der Patienten benötigten im weiteren Verlauf eine Revaskularisation oder erlitten einen Reinfarkt, und fast 50 Prozent mussten rehospitalisiert werden. Der Studienleiter Jochen Senges, Ludwigshafen, Deutschland, fasste zusammen, dass angesichts der durch eine optimierte Infarktbehandlung niedrigen Ereignisrate (nur 1,5% plötzliche Herztode) kein Zusatznutzen durch Omega-3-Fettsäuren entstand.

**ENCORE-Studie: Gewichtsverlust und Bewegung verstärken die blutdrucksenkende Wirkung der DASH-Diät.** Hinderliter AL et al. *The ENCORE Study: Examination of Cardiovascular, Metabolic, and Autonomic Changes Associated With the DASH Diet Alone and in Combination With Exercise and Weight Reduction in Hypertensive Men and Women*, Abstract 413–10.

In der Vergangenheit haben Studien gezeigt, dass eine ausgewogene und salzarme Kost (sogenannte DASH-Diät) den Blutdruck bei Patienten mit prähypertonen oder leicht erhöhten Blutdruckwerten senkt. DASH steht für Dietary Approaches to Stop Hypertension. Gewichtsverlust und regelmässige Bewegung können die blutdrucksenkende Wirkung der DASH-Diät noch verstärken, wie die von Alan L. Hinderliter, Chapel Hill, NC, präsentierte ENCORE-Studie zeigte. 144 nicht antihypertensiv behandelte Übergewichtige mit Blutdruckwerten von 130 bis 160 mmHg systolisch und 85 bis 100 mmHg diastolisch wurden in die 16-wöchige Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren, 67 Prozent waren Frauen, und der BMI betrug im Schnitt 33 kg/m<sup>2</sup>. Die Teilnehmer mit alleiniger DASH-Diät erzielten bereits eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe («standard care»). Wurde die DASH-Diät jedoch mit Kalorienreduktion und regelmässiger Bewegung (mindestens dreimal wöchentlich je 30 Minuten Gehen am Laufband) kombiniert, resultierte eine noch stärkere Blutdruckreduktion. Diese Gruppe zeigte auch den grössten Gewichtsverlust. Andere Faktoren des kardiovaskulären Risikoprofils wie Blutzuckerspiegel und linksventrikuläre Hypertrophie verbesserten sich in dieser Gruppe ebenfalls am deutlichsten. Die ENCORE-Studie bestätigt somit, was bereits bekannt war: Gewichtsreduktion und regelmässige Bewegung sind

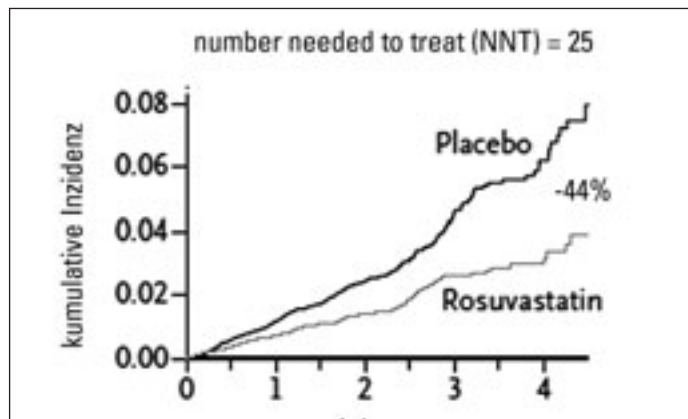


Abbildung 1: JUPITER-Studie: Primärer Studienendpunkt: Myokardinfarkt, Hirnschlag, Revaskularisierung und kardiovaskulärer Tod. NNT = 25 nach 5 Jahren (nach [1]).

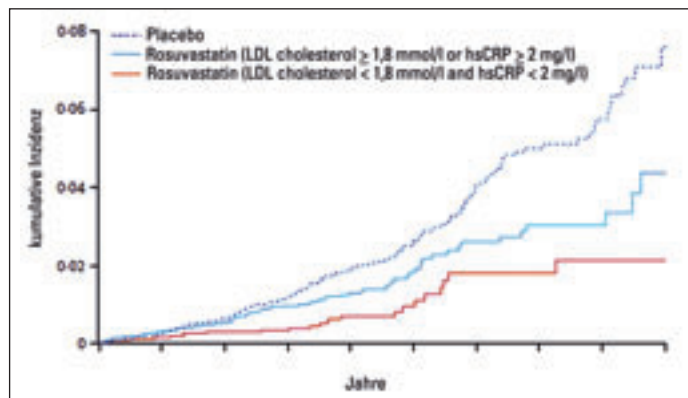


Abbildung 2: JUPITER-Studie: Geringstes kardiovaskuläres Risiko, wenn LDL-Cholesterin und CRP gleichzeitig gesenkt werden (nach [2]).

wichtig für Patienten mit Bluthochdruck. Als neue Erkenntnis wurde das Ausmass dieser Interventionen auf den kardiovaskulären Benefit der DASH-Diät gewonnen. Studienlimitierend war allerdings die geringe Teilnehmerzahl, sodass die Ergebnisse wohl keinen Einfluss auf die gängigen Empfehlungen haben werden. Interessant wäre sicherlich die Klärung der Frage, ob andere Diäten, die ebenfalls auf den Prinzipien einer gesunden Ernährung basieren, eine ähnliche Wirkung auf den Blutdruck haben und wie gross der zusätzliche Vorteil einer alleinigen Gewichtsreduktion ohne regelmässige Bewegung ist, da einige Hochdruckpatienten keinen Sport treiben können oder wollen.

**AURORA-Studie: Rosuvastatin enttäuscht bei Dialysepatienten.** Fellström B et al. *Effect of Rosuvastatin Versus Placebo on Cardiovascular Outcomes in Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: Results of the AURORA Study*, Abstract 413–12.

Die multinationale AURORA-Studie ging der Frage nach, ob Statine die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Dialysepflicht senken können. Die Resultate wurden im NEJM publiziert (4).

2776 Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz wurden für durchschnittlich 3,2 Jahre entweder mit Rosuvastatin 10 mg/Tag oder Plazebo behandelt. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Hirnschlag.

Rosuvastatin erwies sich als potenter und gut verträglicher Cholesterinsenker, das LDL-Cholesterin wurde um 43 Prozent reduziert. Trotzdem blieb die erhoffte Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko aus. Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unterschied sich zwischen der Rosuvastatingruppe und der Plazebogruppe nicht: Die Hazard Ratio für den primären Endpunkt betrug 0,96.

AURORA ist nach der deutschen Diabetes-Dialyse-Studie (5) nun bereits die zweite Studie, die zu einem solchen negativen Ergebnis kommt, wie der Studienleiter Bengt Fellström von der Universität Uppsala in Schweden kommentierte. In der genannten Studie wurden Typ-II-Diabetiker mit Atorvastatin (Sortis®), einem ebenfalls hochwirksamen Statin, behandelt, ohne dass die Gesamtsterblichkeit signifikant gesenkt werden konnte.

**TIPS-Studie: «Polypille» zur kardiovaskulären Primärprävention scheint realisierbar.** Yusuf S et al. *Impact of Combinations of Three Blood Pressure Lowering Drugs, a Statin and Aspirin on Cardiovascular Risk Factors in 2000 Individuals Without Cardiovascular Disease, Abstract 412–414.*

Sinn und Unsinn eines Medikamentencocktails in einer Pille gegen die wichtigsten Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden seit einigen Jahren kontrovers diskutiert. Das Konzept der «Polypille» klingt zumindest vielversprechend: Fünf kardiovaskuläre Wirkstoffe werden in eine einzige Tablette gepackt und an die ältere Bevölkerung verteilt. Damit soll auch bei scheinbar gesunden Menschen das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden. Der Studienleiter Salim Yusuf aus Hamilton, Kanada, bezifferte die weltweit damit zu erwartende Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen auf über 80 Prozent.

Die TIPS-Studie, eine auf drei Monate ausgelegte Phase-II-Studie, sollte einerseits das Konzept der Polypille überprüfen und andererseits klären, ob die verschiedenen Wirkstoffe in ihrer Kombination genau so wirksam und sicher sind wie die Summe der Einzeleffekte oder ob es zu einer veränderten Wirksamkeit und Verträglichkeit – zum Beispiel infolge von Interaktionen – kommt. Die Polypille beinhaltet folgende Wirkstoffe: die drei Blutdrucksenker Hydrochlorothiazid (12,5 mg), Atenolol (50 mg) und Ramipril (5 mg) sowie den Lipidsenker Simvastatin (20 mg) und ASS (100 mg).

An der TIPS-Studie nahmen insgesamt 2000 Personen zwischen 45 und 80 Jahren mit kardiovaskulären Risikofaktoren, aber ohne kardiovaskulärer Erkrankung, teil.

Das Studiendesign umfasste neun Studienarme: Eine Gruppe mit 400 Teilnehmern erhielt einmal täglich die Polypille. Diese wurde mit acht Einzelgruppen mit jeweils 200 Personen verglichen, die nur einen Wirkstoff der Polypille oder eine Zweier- oder Dreierkombination daraus erhielten. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre, der mittlere Blutdruck lag bei 134 mmHg systolisch und 85 mmHg diastolisch, das Gesamtcholesterin bei 4,65 mmol/l (180 mg/dl).

Die Blutdrucksenkung durch die Polypille entsprach demselben Ausmass der Kombination aller drei Antihypertensiva (-7,4/5,6 vs. -6,9/5,0 mmHg). Dabei bestätigte sich die Befürchtung, dass sich ASS nachteilig auf den blutdrucksenkenden Effekt auswirken könnte, nicht. Bezüglich Herzfrequenz war die Senkung mit Atenolol allein vergleichbar (7 Schläge pro Minute). Das LDL-Cholesterin wurde unter der Polypille etwas weniger gesenkt als unter der Simvastatinmonotherapie (23,3 vs. 27,7%). Insgesamt war die Polypille genauso gut verträglich wie die Einzelkomponenten.

Salim Yusuf schätzte die durch die Polypille zu erwartende Abnahme der KHK auf 62 Prozent und diejenige der Hirnschläge auf 48 Prozent. Mehr sollte allerdings aus den ermittelten Effekten nicht abgeleitet werden, so Yusuf.

**Gerhard Emrich**

#### Referenzen:

1. Ridker PM et al.: Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
2. Ridker PM et al.: Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175–1182. doi:10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
3. León H et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; 337: a2931. doi: 10.1136/bmj.a2931.
4. Fellström B et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *NEJM* 2009; 360: 1395–1407.
5. Wanner C et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.

**Interessenlage:** Die Berichterstattung wurde ermöglicht von Sanofi-aventis sa, 1217 Meyrin 1, und Actelion, 4123 Allschwil. Die Firmen haben auf diesen Bericht keinen Einfluss genommen.

**Late breaking Clinical Trials V:**  
Lipids and Hypertension, ACC 2009, Orlando, Florida.

# Neues zur Therapie des Vorhofflimmerns

Die Therapie des Vorhofflimmerns, die häufigste Herzrhythmusstörung beim Erwachsenen, stellt bei steigender Prävalenz in einer immer älter werdenden Gesellschaft eine zunehmende Herausforderung dar. Für Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirnschlagrisiko, die keine orale Antikoagulation einnehmen können, gibt es mit Clopidogrel plus Azetylsalizylsäure (ASS) eine neue und wirksame Option zum Schutz vor einem Hirnschlag. Ein Newcomer unter den Antiarrhythmika ist Dronedaron, dessen Zulassung kurz bevorsteht und das einen wichtigen Platz in der Therapie des Vorhofflimmerns einnehmen wird.

Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern wird zur oralen Antikoagulation geraten, sofern weitere Risikofaktoren für einen Hirnschlag vorliegen und keine Kontraindikation besteht. Zu den Risikofaktoren gehören neben Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Diabetes und einer Ejektionsfraktion unter 35 Prozent auch ein Alter über 75 Jahre. Als Hochrisikofaktoren gelten Hirnschlag oder TIA in der Anamnese. Diese Empfehlung hat den Evidenzgrad A, da zahlreiche Studien belegten, dass mit zunehmendem Alter das Hirnschlagrisiko infolge Vorhofflimmerns ansteigt und dass eine orale Antikoagulation diese Patienten vor einem Hirnschlag schützt. Die BAFTA-Studie mit 973 Patienten – alle über 75 Jahre alt – ergab eine hoch signifikante Reduktion systemischer Embolien und Hirnschläge um fast 50 Prozent gegenüber ASS, ohne dass die Blutungsrate wesentlich erhöht war (1).

Doch viele Patienten mit Vorhofflimmern erhalten trotz bestehender Indikation oft keine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zum Schutz vor einem Hirnschlag, da sie aus diversen Gründen (spezifisches Blutungsrisiko, mangelnde Compliance, schlechte INR-Kontrolle oder ausgesprochener Wunsch des Patienten) vom Arzt als dafür ungeeignet eingestuft werden. Untersuchungen zeigen, dass in der Praxis nur etwa jeder zweite Patient eine orale Antikoagulation erhält. Als einzige Alternative galt bisher die Prophylaxe mit ASS, die deutlich schwächer ist und nur bei geringem Hirnschlagrisiko empfohlen wird. Mit Clopidogrel (Plavix®) plus ASS steht nun für Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirnschlagrisiko, die keine orale Antikoagulation einnehmen können, eine neue Option zur Verfügung, mit der einem Hirnschlag – dem primären Therapieziel – wirksam und sicher vorgebeugt werden kann. Dies belegten die in einer «late breaking

session» am ACC in Orlando erstmals vorgestellten Resultate der Studie ACTIVE A.

## Hintergrund von ACTIVE A

Beim Auftreten eines Vorhofflimmerns ist bereits nach wenigen Stunden eine gesteigerte Plättchenaktivierung nachweisbar. Auch andere Hirnschlagrisikofaktoren sind mit einer gesteigerten Plättchenaktivierung assoziiert. Diese Beobachtung und die Evidenz, dass die duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und anderen thrombembolischen Erkrankungen von Vorteil ist, führten zum Start der ACTIVE-Studie, die aus zwei Komponenten besteht. Patienten, die für eine orale Antikoagulation infrage kamen, wurden in ACTIVE W (Clopidogrel plus ASS vs. Warfarin)

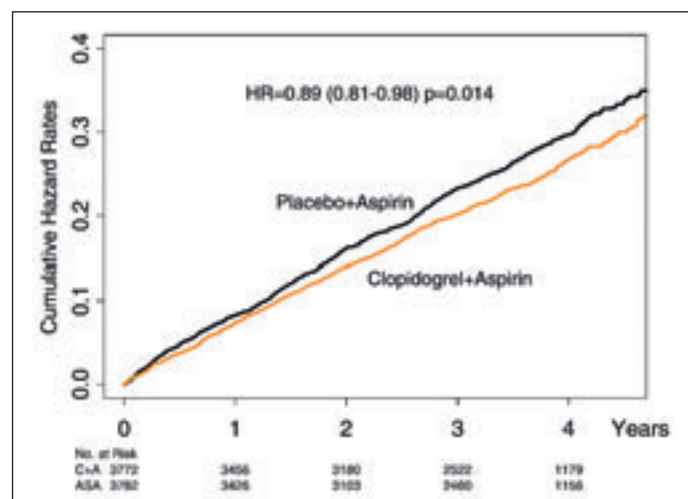


Abbildung 1: Der primäre Studienendpunkt (Stroke, Myokardinfarkt, Nicht-ZNS-Embolie, vaskulärer Tod) wurde von 7,6% im Placeboarm auf 6,8% im Clopidogrel/ASS-Arm gesenkt.

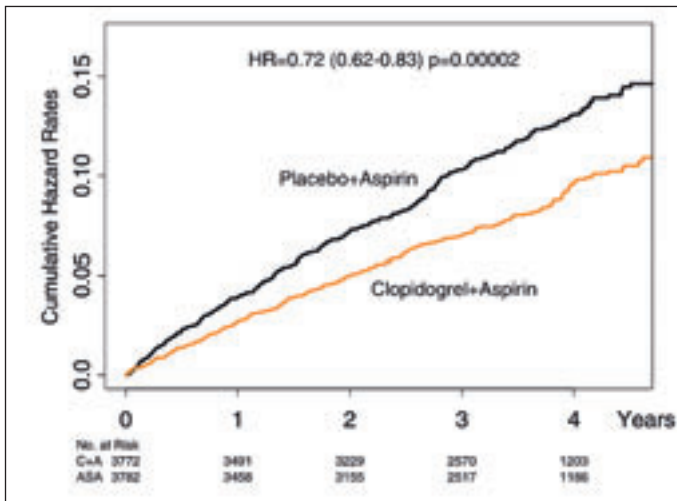


Abbildung 2: Der grösste Nutzen zeigte sich in der Reduktion der Hirn-schlagrate.

randomisiert; Patienten, die trotz hohem Hirnschlagrisiko nicht für Warfarin geeignet waren, in ACTIVE A (Clopidogrel plus ASS vs. ASS allein). Die Active-W-Studie wurde frühzeitig abgebrochen, nachdem sich zeigte, dass die orale Antikoagulation vaskuläre Ereignisse – insbesondere Hirnschläge – signifikant besser verhindern konnte als ASS plus Clopidogrel (5,6% pro Jahr vs. 3,93% pro Jahr,  $p = 0,0003$ ). Bemerkenswert war dabei, dass schwere Blutungen nicht signifikant häufiger auftraten. Interessant war weiter, dass die INR-Kontrolle bei jenen Patienten, die bereits mit oraler Antikoagulation vertraut waren (77% aller Patienten), deutlich besser war als bei warfarinnaiven Patienten (64,8% vs. 60,4%,  $p = 0,001$ ) und diese auch einen besseren Outcome und weniger Blutungskomplikationen hatten. Dagegen schnitt die orale Antikoagulation bei schlechter INR-Kontrolle nicht besser ab als Clopidogrel plus ASS.

**Weniger Hirnschläge mit Clopidogrel plus ASS**

An ACTIVE A nahmen 7554 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirnschlagrisiko, die keine orale Antikoagulation einnehmen konnten, teil. Die Patienten wurden entweder mit Clopidogrel 75 mg einmal täglich plus ASS (empfohlene Tagesdosis 75–100 mg) oder ASS allein in der genannten Dosierung behandelt. Primärer Studienendpunkt war eine Kombination aus den kardiovaskulären Ereignissen Hirnschlag, Myokardinfarkt, systemische Embolie und vaskulär bedingter Tod. In der Beobachtungszeit von median 3,6 Jahren trat in der Clopidogrelgruppe signifikant seltener ein vaskuläres Ereignis auf als unter ASS allein (6,8% vs. 7,6% pro Jahr,  $p = 0,014$ ) (Abbildung 1). Dieser Unterschied entspricht einer signifikanten Risikoreduktion um 11 Prozent. Dabei zeigte sich der grösste Nutzen in der Verhinderung von Hirnschlägen, nämlich um 28 Prozent (2,4% vs. 3,3% pro Jahr,  $p < 0,001$ ), wie in Abbildung 2 dargestellt. Für die anderen Einzel-

komponenten (Myokardinfarkt, systemische Embolie, vaskulärer Tod) wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

**Positive Nutzen-Risiko-Bilanz**

Wie zu erwarten war, kam es unter der dualen Plättchenhemmung zu einer signifikanten Zunahme von schweren Blutungen (2,0% vs. 1,3% pro Jahr unter ASS allein,  $p < 0,001$ ); tödliche Blutungen traten allerdings nicht signifikant häufiger auf (0,3% vs. 0,2% pro Jahr,  $p = 0,07$ ). Trotz erhöhter Blutungsrate ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv, wie der Studienleiter Stuart Connolly bilanzierte: Behandelt man 1000 Patienten über drei Jahre mit Clopidogrel plus ASS, können 28 Hirnschläge (17 davon würden zur Pflegebedürftigkeit oder zum Tod führen) und 6 Myokardinfarkte verhindert werden. Dafür müsse man 20 schwere Blutungen (3 davon würden tödlich verlaufen) in Kauf nehmen.

ACTIVE A ist die bisher grösste Studie zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern mit mehr als dreimal so vielen Hirnschlagereignissen als in anderen Studien, so der Studienleiter. Nach seiner Einschätzung ermöglicht die duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS für viele Patienten mit Vorhofflimmern einen wichtigen Vorteil zur Vorbeugung von vaskulären Ereignissen, insbesondere Hirnschlägen, bei akzeptablem Blutungsrisiko.

**Konventionelle Antiarrhythmika effektiv, aber limitiert**

Bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern gibt es neben der Katheterablation zwei Therapiemöglichkeiten: Kardioversion und nachfolgend Antiarrhythmika zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) oder medikamentöse Frequenzkontrolle. Über lange Zeit lag der Fokus der Behandlung auf der Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Ein 2006 publizierter systematischer Review randomisierter, kontrollierter Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zeigte, dass alle heute zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika zur Sinusrhythmus-Aufrechterhaltung nach Kardioversion geeignet sind, wobei Amiodaron (z.B. Cordarone®) am potentesten zu sein scheint (2). Doch die damit verbundenen Erwartungen, zum Beispiel auch die Prognose der Patienten zu verbessern, bestätigte sich nicht: Die AFFIRM-Studie ergab, dass die Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle keine Vorteile bezüglich Mortalität und Hirnschlagrisiko bietet (3). Auffallend in dieser Studie war aber, dass Patienten mit Sinusrhythmus einen besseren Outcome hatten, jene unter Antiarrhythmika jedoch einen schlechteren. In der SAFE-T-Studie (Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial) war die Wiedererlangung und Erhaltung eines Sinusrhythmus mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit assoziiert (4). Somit ist anzunehmen, dass ein Sinusrhythmus zwar von Vorteil ist, jedoch die aktuelle medikamentöse Therapie zur Wiederherstellung und Erhaltung eines Si-

nusrhythmus mit konventionellen Antiarrhythmika aufgrund deren begrenzten Sicherheit und Tolerabilität eingeschränkt ist. Das primäre Ziel besteht also darin, neue wirkungsvolle Medikamente zu entwickeln, die ein möglichst geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen.

### **Dronedaron – neue Therapie des Vorhofflimmerns**

Dronedaron (Multaq®) ist ein neues Antiarrhythmikum, dessen Zulassung in den USA und Europa in Kürze erwartet wird. Dieser Multikanalblocker ist ein Amiodaron-Analogon, jedoch ohne dessen bekannte unerwünschte Wirkungen. Dronedaron ist das erste Antiarrhythmikum, das in einer grossen Studie zu Vorhofflimmern – der ATHENA-Studie – untersucht wurde (5). Diese Meilensteinstudie wurde in über 550 Studienzentren in 37 Ländern durchgeführt. 4628 Patienten mit Vorhofflimmern, die mindestens einen Risikofaktor für einen Hirnschlag aufwiesen, beteiligten sich daran. Der kombinierte primäre Studienendpunkt – kardiovaskuläre Hospitalisation und Tod jeglicher Ursache – wurde mit Dronedaron gegenüber Placebo um signifikante 24 Prozent reduziert ( $p < 0,01$ ). Wurden die Todesfälle gesondert betrachtet, ergab sich eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um signifikante 29 Prozent ( $p = 0,03$ ) und der arrhythmiebedingten Mortalität sogar um 45 Prozent ( $p = 0,01$ ). Bezüglich Gesamtmortalität bestand ein Trend zugunsten von Dronedaron, der aber keine statistische Signifikanz erreichte.

### **Überraschende Senkung des Hirnschlagrisikos**

Beeindruckend waren die Resultate einer Sekundäranalyse der ATHENA-Daten, die am ESC 2008 in München präsentiert wurden (5): Diese zeigten eine signifikante Reduktion der Hirnschlaginzidenz um 34 Prozent ( $p = 0,027$ ) im Vergleich zu Placebo. Damit wurde erstmals nachgewiesen, dass ein Wirkstoff zur Rhythmuskontrolle imstande ist das Hirnschlagrisiko zu senken.

### **Metaanalyse bestätigt ATHENA-Studie**

Die Resultate von ATHENA wurden durch eine ebenfalls am ACC in Orlando vorgestellte Metaanalyse von Hohnloser und Kollegen bestätigt, die neben ATHENA noch auf vier weiteren Dronedaron-Studien (DAFNE, EURIDIS, ADONIS, ERATO) basiert und insgesamt 6157 Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern einschloss (6). Wie in ATHENA wurde die Inzidenzrate für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Hospitalisation oder Tod) unter Dronedaron gegenüber Placebo um 24 Prozent signifikant gesenkt ( $p < 0,0001$ ). Das Risiko für einen kardiovaskulären Tod reduzierte sich im Vergleich zu Placebo um 32 Prozent ( $p = 0,0065$ ) und jenes für einen plötzlichen Herztod um 51 Prozent ( $p = 0,0118$ ).

In der Sicherheitsanalyse zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken; Dronedaron war gut verträglich und sicher

in der Anwendung. Schwere Nebenwirkungen waren nicht signifikant häufiger als unter Placebo (18% vs. 19,7%). Als häufigste Nebenwirkungen traten gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö und Übelkeit (24,1% vs. 20,8%), Hautreaktionen (10,2% vs. 7,4%) und ein Anstieg des Serumkreatinins (4% vs. 1,1%) auf. Bradykardien (3,3% vs. 1,3%) sowie Verlängerungen des QT-Intervalls traten unter Dronedaron etwas häufiger auf als unter Placebo (1,3% vs. 0,5%). Insgesamt war das Risiko für Proarrhythmien aber gering.

Vorzustellen ist der Einsatz von Dronedaron zur Erhaltung eines Sinusrhythmus sicherlich bei Patienten ohne Grunderkrankung des Herzens sowie bei Patienten mit Hypertonie und KHK. Ob Dronedaron auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen werden kann, bleibt abzuwarten. Die ATHENA-Daten zeigen jedenfalls auch eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

**Gerhard Emrich**

#### **Literatur:**

1. Mant J et al.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
2. Lafuente C et al.: Antiarrhythmic Drugs for Maintaining Sinus Rhythm After Cardioversion of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719–728.
3. Wyse DG et al.: A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2002; 347: 1825–1833.
4. Singh BN et al.: Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *NEJM* 2005; 352: 1861–1872.
5. Hohnloser SH et al.: Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *NEJM* 2009; 360: 668–678.
6. Hohnloser SH et al.: Effect of Dronedaron on Cardiovascular Outcomes: A Meta-analysis of 5 Randomized Controlled Trials in 6157 Patients With Atrial Fibrillation/Flutter, Abstract 1020–50, ACC 2009.

#### **Quellen:**

- Cardiology News Desk: Optimizing Outcomes with Antiplatelet Therapy, ACC 2009.
- Joint Session of the French Society of Cardiology and the American College of Cardiology: Arrhythmias, ACC 2009.
- ACTIVE-A Results Presentation – Hotline Session, ACC 2009.

**Interessenlage:** Die Berichterstattung erfolgt mit Unterstützung von Sanofi-aventis sa, 1217 Meyrin 1.

# Pulmonale arterielle Hypertonie

Neue spezifische Therapien verbessern die Prognose

*Die Prognose bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) war bis vor wenigen Jahren noch äusserst schlecht. Unspezifische Symptome bei Erkrankungsbeginn, aber auch die fehlende Sensibilisierung in der Praxis – viele Ärzte ziehen das Vorliegen einer PAH oft gar nicht in Betracht – verzögern die richtige Diagnose oft um Monate bis Jahre. Mittlerweile stehen mehrere spezifische Therapieoptionen zur Verfügung, die, frühzeitig eingesetzt, die Prognose und Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessern. Ein von Actelion organisiertes Satellitensymposium im Rahmen des ACC 2009 in Orlando hat zur entsprechenden Sensibilisierung wesentlich beigetragen.*

Der Begriff pulmonale Hypertonie umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die zu einer progredienten Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks und des pulmonalen Gefässwiderstands führen, die schliesslich in eine Rechtsherzinsuffizienz münden. Definitionsgemäss liegt der pulmonale arterielle Mitteldruck in Ruhe über 25 mmHg, während der mittlere pulmonale Verschlussdruck oder linksventrikuläre enddiastolische Druck weniger als 15 mmHg sowie der pulmonale Gefässwiderstand weniger als 3 Wood-Einheiten beträgt. Nach der derzeit gültigen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2003 unterscheidet man folgende Gruppen der pulmonalen Hypertonie:

- idiopathische (früher: primäre) PAH, familiäre PAH, PAH in Verbindung mit Kollagenosen, angeborenen Herzfehlern, portaler Hypertension, HIV, Medikamenten/Drogen und andere
- PAH bei Linksherzerkrankungen
- PAH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie (z.B. COPD, interstitielle Lungenerkrankungen, Schlafapnoesyndrom)
- PAH in Folge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse
- sonstige Formen, die zum Beispiel bei Kompression der Lungengefässe durch Tumoren oder gutartige Lymphknotenvergrösserungen (Sarkoidose) verursacht werden.

In der Praxis ist am häufigsten eine PAH in Verbindung mit Linksherzerkrankungen anzutreffen. Alle Erkrankungen, die den Füllungsdruck im linken Herzen ansteigen lassen, können zur PAH führen. Dazu zählen Erkrankungen der Mitral- oder Aortenklappe, systemische Hypertonie, systolische oder diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, konstriktive Perikarditis, restriktive Kardiomyopathie so-

wie Kardiomyopathie bei Adipositas. Hinweise auf eine Linksherzerkrankung sind paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe, Vorhofflimmern (selten bei Patienten mit PAH), Fehlen einer Rechtsablenkung der Herzachse im EKG, Hypertrophie des linken Vorhofs, Vergrösserung des rechten Vorhofs sowie systemische Hypertonie, Diabetes, koronare Herzkrankheit in der Anamnese oder Übergewicht.

## **An die Möglichkeit einer PAH denken**

Die Frühsymptome einer PAH sind unspezifisch und nur schwer von denen anderer Erkrankungen wie der Lunge oder des Herzens abzugrenzen, weshalb oft Monate bis sogar Jahre vergehen können, bis die Diagnose PAH gestellt wird. Doch gerade eine frühe Diagnose ist prognostisch von Bedeutung. Dyspnoe und unspezifische Abgeschlagenheit (Fatigue), insbesondere bei jüngeren Patienten, sind die beiden häufigsten initialen Beschwerden. Als weitere Frühsymptome können Thoraxschmerzen, Schwindel, Synkopen, Palpitationen und Beinödeme als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auftreten (1).

## **Rechtsherzkatheter bleibt Goldstandard zur Diagnostik**

Die Echokardiografie ist die wichtigste nicht invasive Untersuchung bei Verdacht auf PAH und zur Screening-Methode geeignet. Typische Zeichen in der Echokardiografie sind ein vergrösserter rechter Ventrikel, eine paradoxe Septumbewegung sowie eine Trikuspidalinsuffizienz, deren Ausmass gut mit dem systolischen Pulmonalarterien- druck korreliert. Die Doppler-Echografie erlaubt bereits auch eine erste relativ zuverlässige Abschätzung des pulmonal-arteriellen Drucks. Doch vor allem bei Patienten

mit bekannter Lungenerkrankung können ungenaue Ergebnisse zur falschpositiven Diagnose einer PAH führen (2). Eine Sicherung der Diagnose PAH ist daher nur mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung möglich.

**Bessere Prognose durch spezifische Therapien (Vasodilatoren)**

Wie wichtig die richtige Diagnose ist, wird auch im Vortrag von Michael D. McGoon von der Mayo Clinic klar. Da sich die Therapiestrategien zwischen rechtem und linkem Herz erheblich unterscheiden, spricht McGoon sogar von zwei völlig unterschiedlichen Universen. «Ist die Diagnose falsch, so ist auch die Behandlungsstrategie falsch», so der Referent.

Die Therapie der PAH richtet sich primär nach der Ursache und erfordert, wenn möglich, die Behandlung der Grundkrankheit (z.B. bei Linksherzerkrankungen).

Heute kennt man drei verschiedene Pathomechanismen, die bei der Entstehung einer PAH eine wichtige Rolle spielen und als therapeutische Angriffspunkte für spezifische Therapien dienen: Ein relativer Mangel an Stickstoffmonoxid und Prostazyklin sowie die Überexpression von Endothelin. Das Ungleichgewicht zwischen den gefäßverengenden und gefäßerweiternden Mediatoren führt zu Vasokonstriktion und mündet als gemeinsame Endstrecke in den strukturellen Umbau (Remodelling) der Pulmonalgefäße.

Der Stickstoffmonoxid-Signalweg bietet die Grundlage für den Einsatz von Kalziumantagonisten und dem Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil (Revatio®), der seit 2005 auch zur Behandlung der PAH zugelassen ist. In der Zulassungsstudie SUPER-1 (Sildenafil Use for Pulmonary Arterial Hypertension) mit 278 Patienten wurde eine dosisabhängige Verbesserung des primären Studienendpunkts – der körperlichen Belastbarkeit gemessen an der Sechsminuten-Gehstrecke (Abbildung 1) – sowie eine Verbesserung der Hämodynamik, der WHO/NYHA-Klasse und der Lebensqualität gegenüber Plazebo nachgewiesen (3). Orale Kalziumantagonisten sind bei PAH nur dann längerfristig erfolgreich, wenn eine sehr gute Vasoreaktivität vorliegt. Dies ist allerdings nur bei einer kleinen Gruppe der Patienten mit idiopathischer PAH der Fall, sodass die Rate der Langzeit-Responder gerade einmal bei 6 Prozent liegt (4).

Der Prostazyklinsignalweg kann mittels Prostaglandinanaloga günstig beeinflusst werden. Ausreichende Langzeitdaten dazu gibt es zu Epoprostenol (Flolan®) (5) und Trepostinil (6). In beiden Studien ergaben sich ein signifikanter Überlebensvorteil (Abbildung 2) sowie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Symptomatik und Hämodynamik.

Die Endothelin-Rezeptorantagonisten stellen die dritte Wirkstoffklasse dar. Endothelin wird bei der PAH vermehrt gebildet und fördert die Vasokonstriktion und das Remodelling der Pulmonalgefäße. Bosentan (Tracleer®) ist der

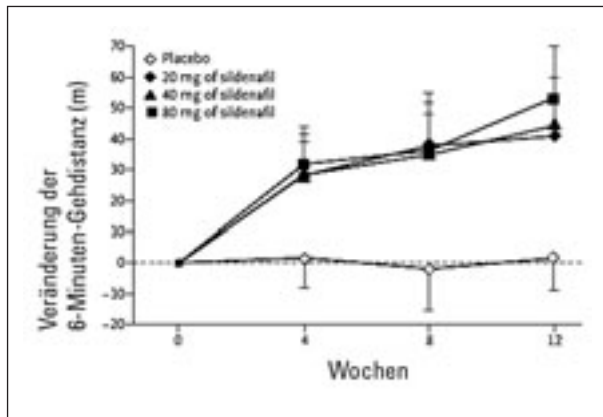


Abbildung 1: Dosisabhängige Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke unter Sildenafil in der SUPER-1-Studie (nach [3]).

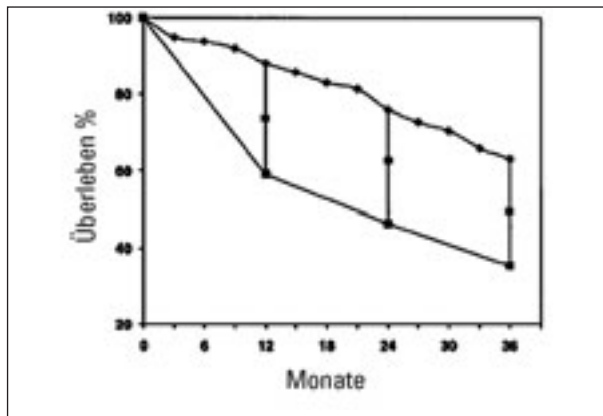


Abbildung 2: Signifikante Überlebensverlängerung unter Epoprostenol verglichen mit der erwarteten Überlebensrate aufgrund historischer Daten. Untere Linie: erwartetes Überleben; obere Linie: beobachtetes Überleben;  $p < 0,001$  (nach [5]).

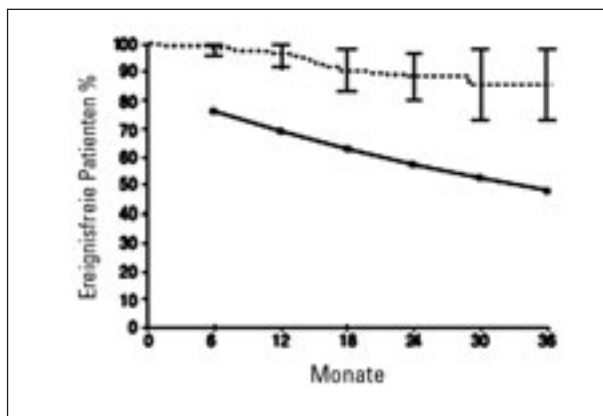


Abbildung 3: Signifikant verlängertes Überleben mit Bosentan im Vergleich zur erwarteten Überlebensrate einer historischen Kontrolle. Untere Linie: erwartetes Überleben; obere Linie: beobachtetes Überleben; die 99,9%-Konfidenzintervalle der Kaplan-Meier-Schätzungen berühren die Kurve des erwarteten Überlebens zu keinem Zeitpunkt und belegen Signifikanz (nach [7]).

## Take home messages

- Das Vorliegen einer PAH wird von vielen Ärzten oft gar nicht in Betracht gezogen. Ein geschärftes Bewusstsein dafür ist Voraussetzung für eine möglichst frühe Diagnose.
- Die Frühsymptome sind unspezifisch und diskret. Dyspnoe und Leistungsabfall sind die beiden häufigsten.
- Die Echokardiografie ist die wichtigste Untersuchung bei Verdacht auf PAH. Die Sicherung der Diagnose erfolgt mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung.
- Neue spezifische Therapien wie zum Beispiel der Endothelin-Rezeptorantagonist Bosentan, mit einfacher oraler Anwendbarkeit, verbessern die Prognose und Lebensqualität der Betroffenen.

erste Vertreter dieser Gruppe, der in Europa zur Erstlinienbehandlung der primären PAH zugelassen wurde und peroral eingenommen wird. Gemäss vorliegender Evidenz (7, 8) verbessert Bosentan die körperliche Leistungsfähigkeit gemessen am Sechs-Minuten-Gehtest und wirkt sich positiv auf die pulmonale Hämodynamik aus. Darüber hinaus verringert Bosentan das Risiko für eine klinische Verschlechterung und verbessert langfristig das Überleben (*Abbildung 3*).

**Gerhard Emrich**

## Literatur:

1. Rich S et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223.
2. Arcasoy SM et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740.
3. Nazzareno G et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *NEJM* 2005; 353: 2148–2157.
4. Sitbon O et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ* 2005; 111: 3105–3111.
5. McLaughlin V et al. Survival in Primary Pulmonary Hypertension. The Impact of Epoprostenol Therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
6. Barst RJ et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195–1203.
7. McLaughlin V et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249.
8. Provencher S et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589–595.

**Interessenlage:** Die Berichterstattung erfolgte mit Unterstützung von Actelion, 4123 Allschwil.

**Satellitensymposium** «Challenges and Controversies in Clinical Cardiology: The Left vs Right», veranstaltet von Actelion anlässlich des ACC 2009 in Orlando.

# Copeptin könnte Diagnose des Myokardinfarkts verbessern

## Ergebnisse der APACE-Studie mit neuem Stressmarker

**Patienten, die mit Herzinfarktverdacht aufgenommen werden, müssen während sechs Stunden beobachtet werden, wenn die initiale Troponin-T-Messung unauffällig war. Ein Marker, der rascher anspricht, wäre von grossem klinischem Nutzen. Copeptin wurde als solcher Kandidat in einer Schweizer Studie evaluiert.**

**T**obias Reichlin vom Universitätsspital Basel präsentierte die Schweizer APACE-Studie (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation), in welcher der neue Biomarker Copeptin zusammen mit Troponin T auf den frühzeitigen Nachweis beziehungsweise Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts hin evaluiert wurde.

Die Bestimmung von kardialen Troponin T gilt derzeit als Goldstandard zum Nachweis einer myokardialen Nekrose. Der Nachweis dieses Biomarkers ist aber erst vier bis sechs Stunden nach Symptombeginn möglich. Eine sichere Diagnose respektive deren Ausschluss benötigt also mindestens diesen Zeitraum. Copeptin als Marker für endogenen Stress könnte in dieser Situation hilfreich sein. Im Gegensatz zu Troponin T ist Copeptin bei Symptombeginn eines Myokardinfarkts am höchsten und fällt dann im weiteren Verlauf ab, wie Reichlin erläuterte.

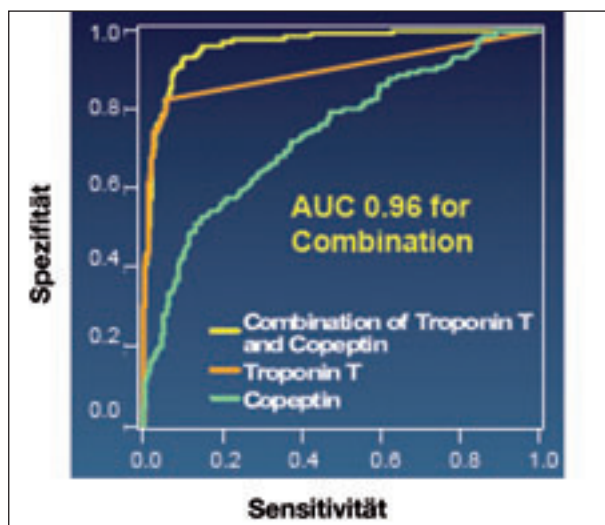


Abbildung: APACE-Studie: Diagnostische Performance von Copeptin allein, Troponin allein und beide in Kombination, gemessen an der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC). Beide Parameter gemeinsam erzielen eine höhere Treffsicherheit beim akuten Myokardinfarkt.

### Copeptin

Dieses aus 39 Aminosäuren bestehende Glykopeptid ist ein chemischer Verwandter des körpereigenen Hormons Vasopressin (AVP), welches unter anderem zur Blutdruckregelung dient. Eine alternative Bezeichnung ist C-terminales proAVP, denn es entsteht aus dem C-terminalen Teil des Prohormons von Vasopressin (ADH) und wird gemeinsam mit reifem Vasopressin sowie Neurophysin II durch Prozessierung des Prohormons freigesetzt. Die physiologische Bedeutung von Copeptin ist noch weitgehend unbekannt. Diskutiert wird jedoch eine Beteiligung beim Transport von reifem Vasopressin zur Neurohypophyse. Copeptin gilt auch als Marker, der sehr rasch auf endogenen Stress, beispielsweise zu Beginn eines Myokardinfarkts, reagiert.

756 Patienten mit Symptomen eines Myokardinfarkts, die innerhalb von zwölf Stunden nach Symptombeginn auf die Notaufnahme kamen, wurden eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre, 66 Prozent waren Männer. Die Kombination von Copeptin mit Troponin T verbesserte die frühzeitige Diagnose eines Myokardinfarkts, bestimmt anhand der Fläche unter der ROC-Kurve: 0,90 für Troponin T allein und 0,96 für die Kombination mit Copeptin (Abbildung). Die Kombination der beiden Biomarker erlaubte den Ausschluss eines Myokardinfarkts mit einer Sensitivität von 97,7 Prozent und einem negativ prädiktiven Wert von 99,4 Prozent.

Reichlin schliesst aus den Ergebnissen, dass durch den kombinierten Einsatz der beiden Biomarker, zusammen mit einem EKG und dem klinischen Befund, etwa zwei Drittel der Patienten nicht mehr mehrere Stunden bis zur zweiten Testung von Troponin T in der Notaufnahme bleiben müssten.

**Gerhard Emrich**

**Interessenlage:** Die Berichterstattung wurde ermöglicht von Sanofi-aventis sa, 1217 Meyrin 1, und Actelion, 4123 Allschwil. Die Firmen haben auf diesen Bericht keinen Einfluss genommen.

**Late breaking Trials IV:** Acute Myocardial Infarction, ACC 2009, Orlando, Florida. Reichlin T et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction, Abstract 411-412.