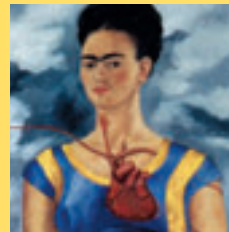
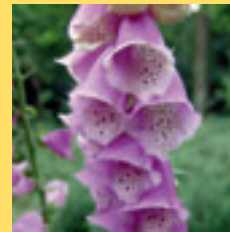
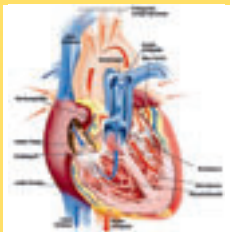


SONDERREPORT



Cardiology CongrEssentials

ESC-Kongress

European Society of Cardiology

Barcelona, 29. August bis 2. September 2009

Oktober 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

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

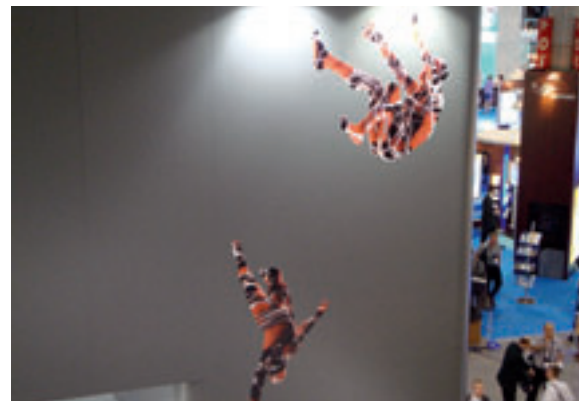
- Primärprävention mit Aspirin bei asymptomatischer Atherosklerose
 «nicht empfehlenswert»
- Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
- Dickes Kind, krankes Kind
- Kardiale Schockwellentherapie hilft bei refraktärer Angina pectoris
- Alle Kinder vor dem Sport ins Screening?

COPD und Herzinsuffizienz 6
 Eine riskante Konstellation mit besonderen Herausforderungen

«Je tiefer, desto besser» 8
 Bei Hochrisikopatienten sind tiefere LDL-Cholesterin-Werte unbedingt notwendig und kosteneffektiv

Pulmonale arterielle Hypertonie 11
 Die neuesten ESC-Guidelines verlangen frühe Diagnose und Therapie

CVD-Risiko: Statine alleine ungenügend 14



Primärprävention mit Aspirin bei asymptomatischer Atherosklerose «nicht empfehlenswert»

Eine Atherosklerose bleibt meistens solange unbemerkt, wie sie keine Symptome macht. Hinweise auf arterielle Gefäßveränderungen kann jedoch ein erniedrigter Ankle-Brachial-Index (ABI) geben. Die Aspirin-for-Asymptomatic-Atherosclerosis-(AAA-)Studie wollte dokumentieren, ob eine medikamentöse Primärprävention bei Individuen mit einem erniedrigten ABI kardiovaskuläre Ereignisse zu verhüten vermag. Dabei wurden Männer und Frauen zwischen 50 und 80 Jahren aus schottischen Allgemeinpraxen zu einem ABI-Screening eingeladen. 3350 von ihnen mit einem ABI = 0,95 wurden entweder zu 100 mg Aspirin oder Placebo

randomisiert und im Mittel 8,2 Jahre beobachtet. Die Aspirin-Primärprophylaxe brachte keine Reduktion des aus tödlichen oder nichttödlichen kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen sowie Revascularisationseingriffen zusammengesetzten primären Endpunkts (Hazard Ratio [HR] 1,03, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,84–1,27). Auch bei den sekundären Endpunkten vaskuläre Ereignisse (HR 1,00, 95%-KI 0,85–1,17) sowie Gesamtmortalität (HR 0,95, 95%-KI 0,77–1,16) ergaben sich zwischen Aspirin- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede. Allerdings mussten in der Aspiringruppe 2 Prozent und in der Placebo-

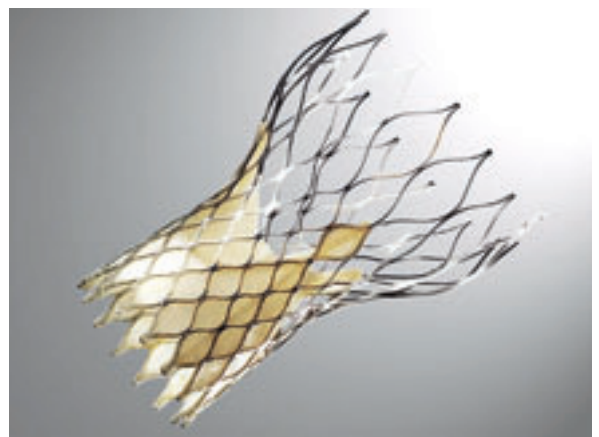
gruppe 1,2 Prozent wegen einer schweren Blutung hospitalisiert werden (HR 1,71, 95%-KI 0,99–2,97). Studienleiter Professor Gerry Fowkes, Edinburgh, fasste zusammen: «Nur 60 Prozent der zu Aspirin randomisierten Teilnehmer hielten die Pharmakoprophylaxe bis zum Ende durch, das ist das in der Primärprävention typische Compliancenniveau. Unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der Einsatz der ABI-Messung als kardiovaskuläres Screening kaum Nutzen bringt, wenn danach Aspirin als Intervention bei Individuen mit höherem Risiko eingesetzt wird.»

HB

Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

«Heute ist die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) eine effektive therapeutische Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz bei Patienten mit hohem Risiko oder Kontraindikationen für einen chirurgischen Eingriff», erklärte Professor Dominique Himbert vom Hôpital Bichat in Paris. Die degenerative verkalkte Aortenstenose ist die häufigste Klappenerkrankung und betrifft vorwiegend ältere und sehr alte Menschen. Wird sie symptomatisch, ist die Prognose angesichts häufigen plötzlichen tödlichen Herzversagens schlecht. Die TAVI kann über verschiedene Zugänge (transfemorale, transapikale) und mit verschiedenen Klappensystemen durchgeführt werden, die entweder mittels Ballon aufgefaltet werden oder sich selbst entfalten. Am Satellitensymposium wurde über eine Studie mit 120 konsekutiven Patienten berichtet, die alle an sehr

schwerer und symptomatischer Aortenstenose litten und bei denen ein interdisziplinäres Konsilium ein unakzeptabel hohes Operationsrisiko oder absolute Op-Kontraindikationen festgestellt hatte. Im Durchschnitt waren die Patienten 81 Jahre alt. Eine erfolgreiche Implantation konnte bei 96 Prozent durchgeführt werden. Die häufigsten Komplikationen waren vaskulär wegen des grossen femoralen Katheterzugangs sowie Herzblockaden, die ein definitives Pacing nötig machten. Die Eingriffsmortalität betrug 3 Prozent, die 30-Tage-Mortalität 9 Prozent. Nach einem Jahr lag das Überleben bei 79 Prozent, allerdings stark abhängig von der Lernkurve des Interventions-



teams (60% bei den ersten 25 Pat., 85% bei den letzten 95 Pat.). 87 Prozent der Überlebenden konnten zu einem normalen Leben zurückkehren, mit minimalen oder gar keinen Symptomen mehr. **HB**

Dickes Kind, krankes Kind

«Die Prävalenz der Kindheits-Adipositas hat ein alarmierendes Niveau erreicht und lässt für die Zukunft Schlimmes ahnen», sagte Sandra Erbs vom Herzzentrum der Universität Leipzig. «Bis zu 50 Prozent der adipösen Kinder haben schon ein metabolisches Syndrom. Es ist davon auszugehen, dass dies auch bereits zu Gefässschäden führt, und dies haben wir bei 80 Kindern im mittleren Alter von zwölf Jahren näher untersucht.» Dabei ergab

sich, dass die Kinder bei der Glukosebelastung viel höhere Insulinspiegel zeigten, ihr LDL-Cholesterin höher und ihr HDL-Cholesterin tiefer war als bei weniger fetten Kindern. Ausserdem hatten sie in der 24-Stunden-Überwachung um 8 bis 10 mmHg höhere systolische BD-Werte. Zudem zeigten durchschnittlich Zwölfjährige schon dieselbe eingeschränkte Endothel-abhängige Relaxation der Vor-derarmarterien wie Erwachsene mit chro-

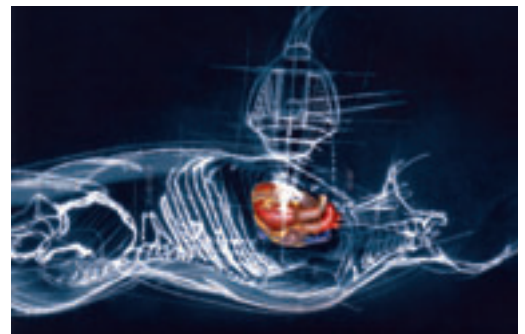
nischer Herzinsuffizienz. Zusätzlich zur gestörten Endothelfunktion war auch die Mediadicke der Karotis erhöht. Auch dies ging parallel mit zunehmendem schwerem Übergewicht. «Da ist es kein Wunder, dass dieses vaskuläre Drama zwangsläufig zu Atherosklerose und akuten Herzinfarkten oder Schlaganfällen schon im jungen Erwachsenenalter führt», so Sandra Erbs.

HB

Kardiale Schockwellentherapie hilft bei refraktärer Angina pectoris

Wenn alle konventionellen nicht-invasiven und invasiven Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, ohne zu einer ausreichenden Linderung der Angina-pectoris-Symptome geführt zu haben, verbleiben nur mehr die Neurostimulation, die auf Rückenmarkebene die Schmerzperzeption reduziert, und experimentelle Therapien. Zu diesen gehört die Schockwellentherapie (Cardiac Shockwave Therapy, CSWT). Sie kann im chronisch ischämischen Myokard das Wachstum von Kollateralen anregen und so die Ischämielast verringern. Über diese noch neue Behandlungsoption bei refraktärer Angina pectoris berichteten verschiedene Teams die jeweils kleine Patientengruppen so behandelten, darun-

ter auch das Herz- und Gefässzentrum am Inselspital Bern. Dabei wird das Stosswellengerät auf mehrere Stellen («Spots») des ischämischen Myokards gerichtet, und es werden während einer Woche in drei Sitzungen bis zu 600 Schocks appliziert. Die drei Sitzungen werden nach einem und zwei Monaten wiederholt. Im Allgemeinen wird diese Behandlung sehr gut vertragen und ist für die Patienten schmerzlos. Die bisherigen Ergebnisse sind durchaus vielversprechend. Die Patienten erfahren eine subjektive Besserung, zeigen eine bessere Anstrengungstoleranz und haben einen geringeren



Nitratverbrauch. Allerdings bestehen noch keine Langzeiterfahrungen, immerhin hielt die Symptomlinderung in einer Fallserie ungefähr 22 Monate an, dann konnte das Verfahren wiederholt werden.

HB

Alle Kinder vor dem Sport ins Screening?

Der Wert regelmässiger körperlicher Aktivität schon im Kindesalter ist unumstritten. Als Schatten über dem fröhlichen Treiben liegt jedoch die Angst vor plötzlichen Todesfällen, die auf zuvor unerkannte strukturelle Anomalien, auf hypertrophe Kardiomyopathien oder Arrhythmien zurückgehen. Kontrovers diskutiert wurde das Screening auf solche kardialen Gefahren bei Kindern vor Aufnahme einer regelmässigen sportlichen

Aktivität. Die ablehnenden Stimmen machten klar, dass Daten zur Häufigkeit des Problems schlicht fehlen, die Schätzungen für einen plötzlichen Tod variieren von 1 pro 3500 bis 1 pro 300 000 Kinder. Zudem ist offen, wo die Grenze zwischen normalem kindlichem Spiel und intensivem Sport zu liegen käme, von der Kosteneffektivität ganz zu schweigen. Befürworter erinnerten daran, dass die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei jün-

geren Sportlern (≤ 35 J.) 2,5- bis 3-fach erhöht ist und dass 40 Prozent dieser Ereignisse bei Athleten unter 18 Jahren und 33 Prozent bei unter 16-Jährigen vorkommen. Die Botschaft, dass Sport gesund sei, liesse sich mit einer medizinischen Eignungsprüfung in jungen Jahren durchaus vereinbaren, hiess es von dieser Seite.

HB

COPD und Herzinsuffizienz

Eine riskante Konstellation mit besonderen Herausforderungen

COPD und Herzinsuffizienz teilen einige pathogenetische Mechanismen. Über diagnostische Fallstricke und therapeutische Fragestellungen der anspruchsvollen Konstellation mit Kombination beider Leiden sprachen Kardiologen und Pneumologen am Symposium «Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure».

Gemeinsamkeiten zwischen COPD und Herzinsuffizienz

«Als Pneumologen halten wir uns heute an die Guidelines der Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Diese unterteilt die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) anhand der Spirometriedaten in vier Stadien progressiver Einschränkung», sagte Professor Leonardo Fabbri, Universität Modena, «aber eigentlich ist die Spirometrie kein guter Prognoseindikator.» In einer Analyse der Daten von über 20 000 Patienten der Studie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) und der Cardiovascular Health Study (CHS) waren die fortgeschrittenen GOLD-Stadien III und IV jedoch mit einer höheren Prävalenz von Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Dies hatte Auswirkungen auf die Mortalität, die in der statistischen Analyse viel stärker mit der Anzahl der Begleiterkrankungen als mit der Einschränkung der Lungenfunktion korrelierte.

Professor Fabbri sah Gemeinsamkeiten zwischen verschiedenen häufig vorkommenden Erkrankungen und schlug vor, jeweils an ein «chronisches systemisches inflammatorisches Syndrom» zu denken bei Patienten über 50 Jahre mit dem Risikofaktor Rauchen (> 10 Pack years), abnormaler Lungenfunktion, ventrikulärer Dysfunktion

und/oder BNP-Erhöhung, metabolischem Syndrom oder Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP).

Betablocker – sinnvoll und trotzdem gemieden

Aus der Sicht des Kardiologen hob Dr. Nathaniel M. Hawkins, University Hospital Aintree, Liverpool, hervor, wie wichtig die saubere Diagnostik, insbesondere die Unterscheidung von Herzinsuffizienz und COPD beim Leitsymptom Dyspnoe, ist. Bei Herzinsuffizienz steht zunächst die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Vordergrund, bei COPD sind es Rauchverzicht – den man allerdings auch allen Herzpatienten dringend nahelegen muss – sowie Bronchodilatoren. Zwischen den beiden Krankheitsbildern steht das Problemfeld der Betablocker und der Betaagonisten. In verschiedenen Studien trat hervor, dass das Vorliegen einer COPD eine Unternutzung der Betablocker bei Herzinsuffizienz vorhersagt. «Und dies, obwohl die 2008 erschienenen ESC-Guidelines für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz klar festhalten, dass «die Mehrheit der Patienten mit Herzinsuffizienz und COPD eine Betablockerbehandlung sicher toleriert»», so Hawkins. Die Guidelines empfehlen eine niedrige Startdosis und graduelle Aufwärtstitration und erinnern daran, dass auch eine leichte Verschlechterung der Lungenfunktion und der pulmonalen Symptome nicht zu einem Absetzen verleiten soll. Diese verschwinden wieder, wenn das Remodelling des Herzmuskels greift. Falls die Symptome zunehmen, kann eine Dosisreduktion oder der Abbruch der Beta-blockade notwendig werden. Laut den Guidelines können selektive Betablocker eine vorzuziehende Option sein. Das klinische Syndrom mit Atemnot, Orthopnoe, nächtlicher paroxysmaler Dyspnoe und Husten sowie venöser Stauung, Ödemen, Hepatomegalie und Rasselgeräuschen zeigt keine Merkmale, die für Herzinsuffizienz spezifisch sind. Insbesondere kann eine COPD eine Herzinsuffizienz im Röntgenbild sowohl maskieren als auch imitieren. Zu-

Dürfen diese Medikamente bei COPD und Herzinsuffizienz verschrieben werden?

Medikamentengruppe	Antwort	Bemerkungen
Betablocker	Ja	vorzugsweise kardioselektive
lang wirkende Betaagonisten (LABA)	Ja	
Theophyllin	Nein	zu viele Nebenwirkungen
inhalative Anticholinergika	Ja	lange kontrovers diskutiert
Statine	Ja	scheinen COPD-Exazerbationen zu vermindern

dem nimmt die Bildqualität und damit Aussagekraft der transthorakalen Echokardiografie parallel zum Schweregrad der COPD ab.

Der Stellenwert der natriuretischen Peptide (BNP bzw. NT-ProBNP) wurde nur in einer einzigen Studie bei COPD-Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz und ausgedehnter Diagnostik inklusive Echokardiografie näher untersucht. BNP und NT-ProBNP hatten ähnliche diagnostische Aussagekraft. Der negative prädiktive Wert (NPW) war mit $> 0,85$ hoch, der positive prädiktive Wert (PPW) hingegen mit zirka $0,40$ tief. Aussagekräftig sind nur sehr tiefe und sehr hohe Werte, mit intermediären ist nicht viel anzufangen.

«Echokardiografie und Lungenfunktionstests sollten bei jedem Patienten erfolgen», so Hawkins, «aber die Resultate sind mit Umsicht zu interpretieren, um Fehldiagnosen und unangemessene Therapien zu vermeiden. Wichtig ist, dass der Nachweis einer Atemwegsobstruktion unbedingt beim klinisch eurolämischen Patienten erfolgt.» Auch der Kardiologe wies darauf hin, dass COPD und Herzinsuffizienz beides systemische Störungen mit überlappenden pathophysiologischen Prozessen sind. Sowohl die American Thoracic Society als auch die European Respiratory Society bezeichnen eine Zunahme des FEV₁ um mehr als 12 bis 15 Prozent und 200 ml unter Bronchodilatator als «signifikante Reversibilität», die jedoch mit einer COPD-Diagnose kompatibel ist. Sie sagt aber weder das spätere therapeutische Ansprechen auf Betablocker noch auf Bronchodilatoren voraus. Eine Cochrane-Metaanalyse von 11 Studien bei COPD-Patienten mit signifikanter Reversibilität ergab, dass kardioselektive Betablocker bei chronischer Verabreichung nicht zu negativen respiratorischen Effekten führten und deshalb bei gegebener Indikation (Herzinsuffizienz, Koronarerkrankung, Hypertonie) COPD-Patienten nicht routinemässig vorenthalten werden sollten.

Betablocker, LABA, Anticholinergika: Ja

Auch Professor Klaus F. Rabe, Departement für Pneumologie an der Universität Leiden, sprach sich für den Einsatz von Betablockern bei COPD-Patienten mit Herzinsuffizienz aus. Allerdings fehlen prospektive Studien mit ausreichenden Patientenzahlen und harten Endpunkten. Eine sehr kleine Studie an Herzinsuffizienzpatienten mit COPD (n = 31) oder Asthma (n = 12) fand, dass Carvedilol (Dilatrend® oder Generika) bei COPD gut und ohne Änderungen vertragen wurde, nicht hingegen bei Asthma, wo es bei der Hälfte der Patienten abgesetzt werden musste.

Für lang wirkende Bronchodilatoren (LABA) lässt eine grössere Untersuchung den Schluss zu, dass sie allein oder in Kombination mit Steroiden nicht zu einer Verschlechterung der kardialen Prognose führen, also auch bei COPD-Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz bedenkenlos eingesetzt werden dürfen.

«Theophyllin wiederum ist von allen COPD-Medikamenten dasjenige mit der höchsten Rate an Nebenwirkungen, beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz würde ich es nicht verschreiben», erklärte der niederländische Pneumologe. Inhalative Anticholinergika wie das lang wirkende Tiotropium (Spiriva®) sind laut Professor Rabe auch bei begleitender Herzinsuffizienz wirksam, und Tiotropium scheint nach den Ergebnissen der UPLIFT-Studie gegen kardiale Todesfälle und Myokardinfarkt protektiv zu wirken und kann daher verschrieben werden.

Bei gleichzeitiger Erkrankung an COPD und Herzinsuffizienz ist der kardialen Seite besondere Beachtung zu schenken, und die Bekämpfung kardialer Risikofaktoren ist Teil des umfassenden Behandlungsplans. Eine prospektive Kohortenstudie bei Patienten, die nach einer COPD-Exazerbation aus dem Krankenhaus entlassen wurden, fand, dass die Verschreibung von Statinen die Mortalität signifikant verringerte, sogar noch mehr als inhalierte Kortikosteroide. «Schaut man die Literatur an, ist dies nicht weiter verwunderlich, denn von pneumologischen Patienten sterben bis zu 77 Prozent an kardiovaskulären Erkrankungen und an Lungenkrebs», so Klaus F. Rabe. «Behandelt man ihre kardiale Situation, die ja viele Risikofaktoren mit der pulmonalen Erkrankung teilt, nimmt man auch Einfluss auf die Langzeitprognose.» Dies hat auch eine Beobachtung bei der Grundversorgung in den Niederlanden gezeigt: Statine, Aspirin und ACE-Hemmer/AT₁-Blocker verminderten die Mortalität signifikant (Hazard Ratios [HR] von $0,76$, $0,70$ resp. $0,78$), und Betablocker reduzierten das Exazerbationsrisiko (HR $0,58$).

Halid Bas

Literaturhinweise:

Mannino DM et al.: Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J. 2008; 32 (4): 962–969.

Fabbri LM, Rabe KF: From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007; 370: 797–799.

Nathaniel Mark Hawkins et al.: Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. European Journal of Heart Failure 2009; 11 (2): 130–139.

Salpeter S: Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev – 01-JAN-2005 (4): CD003566.

V. Søyseth et al.: Statin use is associated with reduced mortality in COPD. Eur Respir J 2007; 29: 279–283.

Rutten FH et al.: Do cardiovascular drugs reduce exacerbation rates in primary care patients with COPD? Abstract 848, ERS 2007.

Symposium «Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure» gemeinsame Sitzung der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society im Rahmen des ESC-Kongresses am 1. September 2009 in Barcelona.

«Je tiefer, desto besser»

Bei Hochrisikopatienten sind tiefere LDL-Cholesterin-Werte unbedingt notwendig und kosteneffektiv

Die Forderung nach lipidsenkenden Interventionen sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention fällt zwar zunehmend auf fruchtbaren Boden, dennoch erhalten immer noch zu wenige Patienten, die wegen bekannter Risikofaktoren wie Koronarerkrankung oder Diabetes mellitus dringende Kandidaten für eine Senkung des Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Cholesterins sind, auch Statine. Und selbst unter den Behandelten erreichen sehr viele das Therapieziel nicht. Dann muss eine Therapieanpassung erfolgen, wobei oft auch eine Kombination von Statin und Ezetimib zu erwägen ist, wofür Experten an einem von Merck Schering-Plough organisierten Satellitensymposium plädierten.



Die Referenten des Symposiums (von links): die Professoren Anselm Gitt, Alberico Catapano, José Luis Zamorano Gómez und Dan Atar (Co-Chairmen) sowie Dr. Michel Farnier

Zunächst erinnerte Professor José Zamorano Gómez, Kardiovaskuläres Institut der Universitätsklinik San Carlos, Madrid, daran, dass kardiovaskuläre Krankheiten in Europa die Todesursache Nummer eins sind und jährlich 4,3 Millionen Todesfälle verursachen. Dagegen kann man etwas tun, die Datenlage zum Nutzen der Senkung erhöhter Lipide ist erdrückend. «Mit Blick auf die kardiovaskuläre Gesundheit gilt für Cholesterin die Devise: je tiefer, desto besser.»

Die Botschaft wird gehört ...

An Guidelines zum Umgang mit Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen herrscht wahrlich kein Mangel: Amerikanische wie europäische (auch schweizerische) Experten haben sie verfasst, und sie enthalten die Vorgaben zu Lebensstil, Lipiden, Blutdruck- und Blutzuckerkontrolle. Aber werden sie auch befolgt? «Bei Weitem noch nicht in ausreichendem Mass», sagte Professor Anselm Gitt, Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg, und präsentierte Ergebnisse einer im Jahr

2005 publizierten Umfrage unter deutschen Ärzten. Darin gaben zwar 72,6 Prozent der Internisten und 51,3 Prozent der Allgemeinpraktiker an, die Richtlinien der Deutschen Kardiologengesellschaft zu kennen, die Bekanntheit weiterer Guidelines, etwa der European Society of Cardiology (ESC), lag aber schon wesentlich tiefer (Internisten 26,9%, Allgemeinpraktiker 10,2%). Pointe der Studie: 7,7 Prozent der Internisten und 7,4 Prozent der Allgemeinpraktiker gaben an, auch die Richtlinien einer fiktiven Gesellschaft zu kennen ... Ein gewisser Aufklärungs- und Schulungsbedarf scheint also gegeben. Aber selbst wenn die Guidelines bekannt sind, sollte ihnen in der täglichen Praxis auch nachgelebt werden. Wieweit dies der Fall ist, untersuchen Querschnittserhebungen, beispielsweise das DUTY-Register bei deutschen Ärztinnen und Ärzten. Dass zwischen Wissenschaft und Praxis eine grosse Lücke klafft, zeigen die Zahlen zur Sekundärprävention bei 51 053 Diabetikern: Gerade einmal jeder Vierte erhielt im Rahmen der lipidsenkenden Therapie Statine, und nicht einmal jeder Sechste erreichte den angestrebten LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Zielwert von < 2,6 mmol/l. Inzwischen sind die Quoten etwas besser geworden, wie die diesen August publizierte 2L-Studie ergab. Hier hatten gut 60 Prozent der Patienten unter Behandlung ein LDL-C von über 100 mg/dl (> 2,6 mmol/l), aber nach Therapieanpassung erreichten immerhin 20 Prozent ein LDL-C zwischen 70 und 99 mg/dl (1,8 und 2,55 mmol/l).

... aber noch nicht ausreichend beherzigt

DYSIS (Dyslipidemia International Study), eine epidemiologische Querschnittsuntersuchung aus Kanada und elf europäischen Ländern mit über 22 000 Patienten unter

Statinbehandlung (wovon 73,6% bei ihrem Hausarzt), deckte ebenfalls Probleme bei der Umsetzung der LDL-C-Zielvorgaben auf. Gut die Hälfte der Patienten erreichte ihr LDL-C-Ziel nicht. Dieser Anteil galt auch für diejenigen mit hohem Risiko (Koronarerkrankung, Diabetes). Besonders bedenklich: Von jener Minderheit der Patienten ohne manifestes Herzleiden oder Diabetes, aber mit einem hohen Risiko (Euroscore > 5% Erkrankungsrisiko innert der nächsten Jahre) erreichten sogar 70 Prozent das anspruchsvolle LDL-C-Ziel nicht. Sehr viele Patienten verharren also unter den Bedingungen der Alltagspraxis in einem LDL-C-Bereich, in dem sie immer noch ein hohes Erkrankungsrisiko haben.

«Wir gehen schweren Zeiten entgegen, da wir eine Zunahme verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren (Lipidstörungen, Übergewicht, Diabetes) erleben. Die Senkung des LDL-Cholesterins ist der Eckpfeiler der Bekämpfung des kardiovaskulären Risikos», betonte Professor Gitt, «und Eckpfeiler der Cholesterinsenkung sind die Statine, die – zumindest in Europa – zunehmend häufiger eingesetzt werden. Aber es bleibt noch breiter Raum für Verbesserungen.»

Bei wem Statine wirken und bei wem nicht

«Viele Ärzte sind sich nicht bewusst, wie gross die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf Statine sind», sagte Dr. Michel Farnier, Lipidklinik Point Medical, Dijon. Dies gilt für Frauen und Männer. Verantwortlich sind äussere Faktoren wie schlechte Compliance, Ernährungsweise, Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme sowie medikamentöse Begleittherapien und genetische Faktoren (wichtigste Gene: SLC01B1 [OATP], ApoE, NPC1L1). Generell ist bekannt, dass Statine zu einer LDL-C-Senkung zwischen 20 und 60 Prozent führen, aber gleichzeitig die Cholesterinabsorption aus dem Darm steigern. Ein therapeutischer Ansatzpunkt ist der Absorptionshemmer Ezetimib (Ezetrol®).

«Die Ausgangswerte der Marker für Absorption und Synthese sind für das Ansprechen des LDL-C unter Therapie jedoch nicht prognostisch, wir können also zurzeit den Therapieerfolg nicht individuell vorhersagen», bedauerte Michel Farnier, «Interaktionen zwischen der LDL-C-Synthese und -Absorption können die Antwort auf eine Statinmonotherapie modulieren, und wir wissen aus neuen klinischen Studien wie In-CROSS und IN-PRACTICE, dass Patienten, die auf eine Statinmonotherapie schlecht ansprechen, die besten Kandidaten für eine kombinierte Ezetimib-Statin-Behandlung sind.»

Wie verschiedene neuere Forschungsergebnisse zeigen, hat Ezetimib über die LDL-C-Senkung hinaus vermutlich noch weitere therapeutisch willkommene Effekte. So wirkt es günstig auf atherogene Lipoproteine wie triglyzeridreiche, apoB-48 enthaltende Lipide, Remnants oder «small dense» LDL, vermindert die postprandiale Hyperlipidämie, stützt die Endothelfunktion nach Fettbelastung und reduziert Entzündungsmarker (z.B. C-reaktives Protein [CRP]) sowie die Leberverfettung bei Abmagerungskuren. «Die Kombination Ezetimib plus Statin ist daher eine logische Wahl zur Senkung des LDL-Cholesterins und zur Erreichung der Behandlungsziele, besonders für Patienten, die diese Zielvorgabe unter Monotherapie nicht erfüllen», schloss Michel Farnier.

Ezetimib-Statin-Kombination versus Statintitration

Hinsichtlich des Einflusses auf Entzündungsmarker widersprach ihm der nächste Redner, Professor Alberico Catapano, Zentrum für Atherosklerose und Pharmakoepidemiologie der Universität Mailand: «Jeder Mechanismus – Statine, Ezetimib, Niacin, Fibrate, auch Fischöl oder Diätmodifikation –, der zu einer Reduktion des LDL-C führt, bewirkt eine Senkung des CRP.» Dies geht aus einer

	Europäische Guidelines zur kardiovaskulären Prävention (www.escardio.org)	Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) (www.agla.ch)
LDL-Cholesterin	Für alle: < 3 mmol/l (~ 115 mg/dl) Für Hochrisikopatienten, speziell mit Herzerkrankung oder Diabetes: < 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl) Option, falls machbar: < 2 mmol/l (~ 80 mg/dl)	Hochrisikopatienten (> 20%): < 2,6 mmol/l (Zielwert) intermediäres Risiko (10–20%): < 3,4 mmol/l (Zielwert) niedriges Risiko (< 10%): < 4,1 mmol/l (Zielwert) ohne weitere Risikofaktoren: ≥ 4,9 mmol/l (Interventionswert)
Triglyzeride	Für Hochrisikopatienten, speziell mit Herzerkrankung oder Diabetes: < 4,5 mmol/l (~175 mg/dl) Option, falls machbar: < 4,0 mmol/l (~ 155 mg/dl)	> 1,7 mmol/l (Interventionswert): Behandlung bei Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom 5,0 mmol/l (Interventionswert): Behandlung bei allen Personen indiziert 10,0 mmol/l (Interventionswert): Primärziel: Verhinderung der akuten Pankreatitis, lipidologisches Konsilium

Metaanalyse von 23 Studien mit verschiedenen cholesterinsenkenden Interventionen hervor, die unter anderem zeigte, dass 89 bis 98 Prozent der CRP-Variabilität durch die LDL-C-Senkung erklärbar ist und nur 2 bis 11 Prozent durch die nicht LDL-C-bezogenen Statinwirkungen. Auch eine Kohortenstudie mit grossen Patientenzahlen fand kaum Evidenz für über die breit dokumentierten günstigen Wirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen hinaus gehende Auswirkungen der Statine auf Infektionen, Frakturen, venöse Thromboembolien, Magen-Darm-Blutungen, Katarakt, neurologische oder autoimmune Erkrankungen. Die Grösse der Effekte auf vaskuläre Endpunkte entsprachen jedoch denjenigen der Statine in klinischen Studien. «In Europa wurden die direkten Kosten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf 192 Milliarden Euro jährlich geschätzt, davon entfallen 54 Prozent auf Spitalpflege, 28 Prozent auf Medikamentenkosten und 10 Prozent auf die Grundversorgung», sagte Alberico Catapano. «Kosten-Nutzen-Berechnungen sind nicht einfach, sie sollten die verschiedenen mit Screening, Beratung, Behandlung und Therapie von Nebenwirkungen verbundenen Aufwendungen zur Abnahme des Verbrauchs medizinischer Ressourcen, zur Vermeidung von Produktivitätsverlusten und zur Reduktion der kardialen Mortalität und Behinderungen in Beziehung setzen.» Für die Beurteilung des Stellenwerts der Lipidsenker spielt auch die Patientencompliance eine grosse Rolle, da sie sich direkt in den Patientenoutcomes niederschlägt. Zudem haben verschiedene Berechnungen gezeigt, dass die Berücksichtigung eines langen Zeithorizonts die Kosten pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr

(QALY) ganz beträchtlich senkt. Einen Grossteil der Früchte lipidsenkender Interventionen wird man also erst in den kommenden Jahrzehnten ernten können. In der Einschätzung von Professor Catapano ist die LDL-C-senkende Therapie hinsichtlich der Senkung des kardiovaskulären Risikos kosteneffektiv: «Dies gilt besonders für Risikopopulationen mit Koronarerkrankung und/oder Diabetes.» In einer US-amerikanischen Studie war eine Kombination aus Statin und Ezetimib kosteneffektiver als Monotherapien mit 80 mg Simvastatin oder 20 respektive 40 mg Rosuvastatin, und auch in britischen Berechnungen war die Ezetimib-Statin-Kombination über die Lebenszeit gerechnet kosteneffektiv.

Halid Bas

Literaturhinweise:

Berthold H.K. et al.: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox. *Dtsch Arztebl* 2007; 104 (13): A-861/B-760/C-731.

Gitt A.K. et al.: Guideline-oriented ambulatory lipid-lowering therapy of patients at high risk for cardiovascular events by cardiologists in clinical practice: the 2L cardio registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(4): 438–444.

Farnier M. et al.: Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. *International J Clin Practice* 2009; 63: 547–559.

Pearson T.A. et al.: Pooled Analyses of Effects on C-Reactive Protein and Low Density Lipoprotein Cholesterol in Placebo-Controlled Trials of Ezetimibe Monotherapy or Ezetimibe Added to Baseline Statin Therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103: 369–374.

Kinlay S.: Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2003–2009.

Smeeth L. et al.: Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 67 (1): 99–109.

Interessenlage: Der Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung von MSD und Essex Chemie Schweiz.

Satellitensymposium «Getting high-risk patients to aggressive LDL-C goals with combination therapy» – organisiert von Merck Schering-Plough (MSP) im Rahmen des ESC-Kongresses 2009, 29. August 2009 in Barcelona.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Die neuesten ESC-Guidelines verlangen frühe Diagnose und Therapie

Heute kann sich die Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) auf pathogenetisch basierte, etablierte Therapien stützen. Verbesserungen bei der Diagnostik sowie Screeningprogramme in Hochrisikogruppen ermöglichen ein früheres Feststellen der Krankheit. Der grundsätzlich progressive Charakter des gefährlichen Leidens hat sich nicht geändert, aber die Behandlungsziele sind heute ehrgeiziger. PAH-Patienten sollen schon im Stadium der WHO-II-Funktionsklasse eine spezifische Therapie erhalten, und Ziel ist es, die Patienten – gegebenenfalls durch Kombinationsbehandlungen – im guten funktionellen Zustand der WHO-Klasse II zu bewahren, wie die Referenten an einem von Actelion organisierten Satellitensymposium übereinstimmend festhielten.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat zusammen mit der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society, ERS) Guidelines zur pulmonalen Hypertonie herausgegeben, von denen auf den ESC-Kongress hin ein «Update 2009» erschienen ist. Die Guidelines machen auf die verschiedenen Erscheinungsformen und Ursachen der PAH aufmerksam (Kasten 1) und legen besonderes Gewicht auf den diagnostischen Verdacht, der bei ungeklärter Ermüdbarkeit, Anstrengungsdyspnoe oder Synkopen immer auch die Frage nach einer PAH stellen lassen muss (Kasten 2). Zur Erhärtung des Verdachts oder zur weiterführenden Diagnostik werden dann EKG, Thoraxröntgen, transthorakale Echokardiografie, Lungenfunktionstests, allenfalls hochauflösendes Computertomogramm, Ventilations/Perfusionsscan und Rechtsherzkatheter beigezogen. Dabei geht es auch um den Ausschluss sekundärer Formen (Kasten 1).

Vor der Einleitung einer Therapie ist eine Evaluation des Schweregrads der PAH notwendig, die mit der funktionellen WHO-Klassifizierung erfolgt und sich an derjenigen der New York Heart Association (NYHA) orientiert:

- Klasse I: PAH-Patienten ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität (keine Dyspnoe oder Müdigkeit, Brustschmerz oder Synkope unter gewöhnlichen Belastungen).
- Klasse II: PAH-Patienten mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität (gutes Befinden in Ruhe; unverhältnismässige Symptome [s.o.] bei gewöhnlicher körperl. Belastung).
- Klasse III: PAH-Patienten mit ausgeprägter Einschränkung der körperlichen Aktivität und Symptomen (s.o.)



Die Referenten des Symposiums (von links): die Professoren Vallerie MacLaughlin, Jean-Luc Vachiéry, Simon Gibbs und Nazzareno Galiè.

schon bei relativ geringer Belastung, aber gutes Befinden in Ruhe.

- Klasse IV: PAH-Patienten mit Unfähigkeit zu körperlicher Anstrengung ohne Symptome. Manifeste Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und Müdigkeit können schon in Ruhe vorhanden sein, werden durch körperliche Aktivität verschlimmert.

Kasten 1:

Vereinfachte klinische Klassifikation der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Erwachsenen

- idiopathisch
- vererbbar (z.B. BMPR2, ALK1)
- medikament- oder toxininduziert (z.B. ältere Appetithemmer, ergoline Dopaminagonisten; Kokain)
- im Zusammenhang mit anderen Krankheiten (z.B. Konnektividen, HIV-Infektion, portale Hypertonie, angeborenes Herzleiden, Schistosomiasis, chronisch hämolytische Anämie)

Kasten 2:

Diagnose der PAH

Immer differenzialdiagnostisch an PAH denken bei:

- Anstrengungsdyspnoe
- Synkope
- Angina pectoris und/oder progressiver Einschränkung der Belastungskapazität.

Dies gilt besonders, wenn keine offensichtlichen Risikofaktoren, Symptome oder Befunde für häufige kardiovaskuläre oder respiratorische Störungen vorliegen.

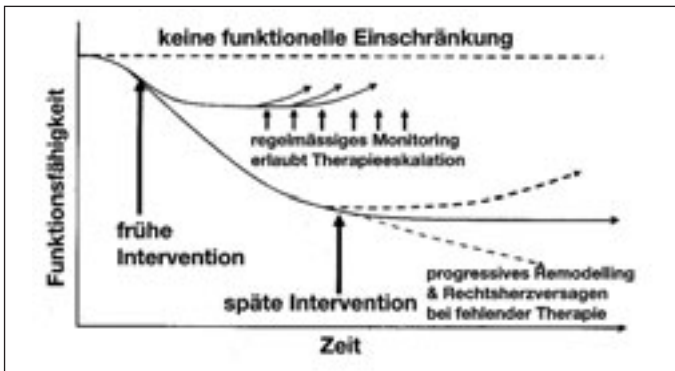


Abbildung: Das effektive PAH-Management beruht auf einer (dreifachen) Kombinationsstrategie: frühe Intervention – regelmässiges Monitoring – Eskalation der Behandlung

«Die pulmonale Hypertonie hat viele Ähnlichkeiten mit Krebs», stellte Professor Simon Gibbs, Imperial College und Hammersmith Hospital, London, einleitend fest. Sogar auf zellulärer Ebene gleichen sich die Veränderungen mit intrazellulären metabolischen Veränderungen, Zellproliferation in den Arterien und der Abschaltung der Apoptose. Und auch das klinische Bild ist ähnlich. «Man darf wirklich sagen, dass die pulmonale Hypertonie eine maligne Erkrankung ist. Die Patienten leiden an schrecklichen Symptomen der Atemnot und körperlichen Einschränkung, bevor sie sterben.» Zwar ist die Krankheit heute nicht heilbar, aber das Überleben kann bedeutsam verlängert werden, auch unter Einsatz von Kombinationen der bisher zugelassenen Medikamente gegen PAH aus verschiedenen Wirkstoffklassen.

Um ein Ansprechen auf die Therapie zuverlässig zu erfassen und für jede Patientin oder jeden Patienten individuelle Behandlungsziele zu formulieren, ist eine standardisierte Diagnostik empfehlenswert. Diese stützt sich auf die klinische Beurteilung (WHO-Funktionsklasse, Zeichen für Rechtsherzinsuffizienz, Symptomprogression, Ätiologie), das Ausmass der Belastungs(in)toleranz (6-Minuten-Gehtest [6-minutes walk distance: 6-MWD]) und die Messung von Markern der rechtsventrikulären Dysfunktion wie NT-proBNP sowie die Echokardiografie (systol. Exkursion der Trikuspidalklappe [TAPSE], Perikarderguss) und den Rechtsherzkatheter (rechter Vorhofdruck [RAP], Herzindex).

Determinanten einer besseren Prognose sind Fehlen einer Rechtsherzinsuffizienz, langsame Symptomprogression, keine Synkopen, WHO-Funktionsklasse I oder II, Sechsminuten-Gehdistanz über 500 Meter, maximale Sauerstoffaufnahme über 15 mm/min/kg, normale oder fast normale BNP/NT-proBNP-Plasmaspiegel, RAP unter 8 mmHg oder Herzindex \geq mindestens 2,5 l/min/m².

Warum soll früh behandelt werden?

Siomon Gibbs nannte gleich mehrere Gründe, die für eine Früherfassung und frühe Therapie der PAH sprechen. Die Krankheit geht mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einher. Sie ist progressiv. Die Früherfassung ist möglich, so zeigen Zahlen aus dem Hammersmith Hospital in London für die letzten Jahre eine kontinuierliche Zunahme der schon in den WHO-Klassen I und II diagnostizierten Fälle. Randomisierte kontrollierte Studien belegen, dass die Risiken reduziert werden können. Gibbs zitierte in diesem Zusammenhang die EARLY-Studie mit Bosentan (Tracleer®). Hier erreichten nach 6 Monaten signifikant mehr Patienten den aus pulmonalem Widerstand und 6-MWD zusammengesetzten primären Endpunkt, und nach 32 Wochen waren signifikant mehr Patienten der WHO-Klasse II ohne klinische Verschlechterung geblieben als in der Placebogruppe. Aus der ItinérAIR-Untersuchung weiss man zudem, dass ein PAH-Screening bei Hochrisikogruppen mehr Patienten mit noch besser erhaltener hämodynamischer Funktion aufdeckt als die zufällige klinische Diagnose.

Individuelles Behandlungsziel für jeden Patienten

Auch Professor Jean-Luc Vachiéry von der Erasmus-Universität in Brüssel warnte davor, frühe Stadien der PAH zu unterschätzen: «Leichte Symptome bedeuten nicht, dass eine leichte Erkrankung vorliegt.» Selbst Patienten in der noch guten WHO-Funktionsklasse II verschlechtern sich ohne Behandlung rasch. So betrug im Placeboarm der EARLY-Studie nach zwei Jahren die Rate derjenigen ohne klinische Verschlechterung 80 Prozent, bei einem Fünftel hatte sich also die Krankheit in relativ kurzer Zeit deutlich verschlimmert. In dieselbe Richtung weisen Beobachtungen aus den Neunzigerjahren, als noch keine suffizienten Therapien zur Verfügung standen. «Im Vergleich zu damals ist die Behandlung besser und vor allem weniger komplex geworden, selbst in schwierigeren Fällen kann in den WHO-Funktionsklassen II und III oral therapiert werden», merkte Jean-Luc Vachiéry an. Wichtig sind in der Folge eine relativ engmaschige Kontrolle der Patienten (zunächst nach 1 Monat, dann alle 3–6 Monate) sowie auch Telefonkontakte, um klinische Verschlechterungen rasch zu erfassen. Die Beurteilung richtet sich wiederum nach den ESC/ERS-Guidelines. Diese unterscheiden drei Zustände:

- «stabil und befriedigend»: Solche Patienten erfüllen die Mehrheit der Determinanten einer besseren Prognose (s. oben).

- «stabil und nicht befriedigend»: Dieser Patient hat nicht den Zustand erreicht, den der Arzt und er selbst als wünschenswert betrachten. Entsprechend sind einige Kriterien für eine gute Prognose nicht erfüllt. Hier sind eine Reevaluation sowie Therapieanpassungen in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum angezeigt.
- «unstabil und sich verschlechternd»: Hier liegen prognostisch ungünstige Merkmale vor, wie Rechtsherzversagen, Synkopen, 6-MWD unter 300 Meter, schlechte kardiopulmonale, echokardiografische und/oder hämodynamische Daten.

Auch beim stabilen Patienten auf der Hut sein

«Auch wenn die Symptome stabil bleiben, ist eine regelmässige Beurteilung notwendig», mahnte Professor Nazzareno Galiè von der Universität Bologna. Er nannte die an seinem Zentrum für pulmonale Hypertonie massgeblichen Behandlungsziele:

- Klinischen Zustand entsprechend der Funktionsklasse II erhalten
- 6-MWD: über 500 Meter bei bis zu 50-Jährigen, mindestens 380 Meter bei älteren Patienten
- Hämodynamik: Herzindex über 2,4 l/min/m² und rechtsatrialer Druck unter 10 mmHg.

Der Langzeit-Outcome wird verbessert, wenn die 6-MWD über 378 Metern liegt. Dies hat eine retrospektive Analyse von Patienten mit idiopathischer PAH in der Funktionsklasse III/IV gezeigt. Hier war das Überleben sowohl bei initial als auch unter Bosentanbehandlung höheren (> 378 m) Gehstrecken signifikant länger.

«Unsere Behandlungsziele werden immer ambitiöser», stellte Nazzareno Galiè fest, «früher verfolgten wir ein stufenweises Vorgehen, intensivierten die Therapie also erst nach einer Verschlechterung, heute hingegen beginnen wir eine Kombinationsbehandlung, wenn Patienten in der Klasse III oder IV sich nicht verbessern oder wenn sich Patienten in der Klasse II verschlechtern. Unser Endziel ist dabei, alle Patienten in der WHO-Klasse I/II zu halten.»

Kombinationstherapien: ein logischer Schritt

Zurzeit stützt sich die pharmakologische Behandlung der PAH auf drei Wirkstoffklassen:

- Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA: Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I: Sildenafil, Tadalafil)
- Prostanoiden (Beraprost (orales Prostazyklin-Analogon; in klin. Prüfung), Epoprostenol [i.v.], Iloprost [inhaliert oder i.v.], Treprostinil [s.c., i.v. oder inhaliert]).

Die ESC/ERS-Richtlinien sehen zurzeit für die WHO-Funktionsklasse II als Initialtherapie Endothelin-Rezeptorantagonisten vor (Evidenzgrad I-A). Bei inadäquatem

Links:

- www.sgph.ch: Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH) – u.a. gute Informationen für Medizinerinnen (auf Englisch)
- www.lungenhochdruck.ch: Selbsthilfegruppe

klinischem Ansprechen soll dann eine sequenzielle Kombinationstherapie folgen, indem ein PDE-5-I hinzugefügt wird. Hier sind die Dinge jedoch im Fluss, berichtete Professor Vallerie McLaughlin, University of Michigan, Ann Arbor/USA. Bis anhin sind die Erfahrungen mit Kombinationstherapien noch relativ beschränkt und stützen sich auf kleine Patientenzahlen. So fand eine kleine (n = 67) Studie mit p = 0,051 eben keine statistische Differenz bei der 6-MWD nach 12 Wochen, wenn zu Bosentan Iloprost anstatt Placebo hinzugefügt wurde. In einer noch kleineren Patientengruppe der EARLY-Studie verhielt sich der pulmonale Gefässwiderstand jedoch signifikant besser, wenn zu Bosentan Sildenafil hinzugegeben wurde. Mehr wird man wissen, wenn die Resultate des COMPASS-Programms vorliegen werden, das hämodynamische Effekte, das Erreichen vorgegebener Behandlungsziele sowie bis 2011 Morbidität und Mortalität unter Bosentan-Sildenafil-Kombinationsbehandlungen erforschen wird.

«Insgesamt sind die Erfahrungen mit Kombinationstherapien ermutigend», sagte Vallerie McLaughlin, «denn inzwischen haben sich verschiedene Kombinationen als effektiv und verträglich erwiesen. Dennoch erfordert das richtige Timing der Kombinationsbehandlung noch weitere Forschung, beispielsweise bleibt unklar, ob die sequenzielle (add-on) oder die First-line-Kombination besser ist.»

Halid Bas

Literaturhinweise:

- Galiè N et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.
- McLaughlin VV et al.: End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 97–107.
- Provencher S et al.: Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2006 27 (5): 589–59.
- Sitbon O. et al.: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788.

Interessenlage: Der Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung von Actelion Pharma Schweiz AG.

Satellitensymposium «NYHA functional class II: An achievable goal for all patients with PAH receiving treatment?», veranstaltet von Actelion im Rahmen des ESC-Kongresses 2009, 1. September 2009 in Barcelona.

CVD-Risiko: Statine alleine ungenügend

Wer Patienten mit kardiovaskulären Risiken behandelt, muss immer auch die Triglyzeride sowie das «gute» Cholesterin (HDL-C) mitbehandeln, sofern die Werte nicht im Normbereich liegen. Andernfalls wird das Risiko der Patienten nur ungenügend gesenkt. Die Stiftung R3i will diesen Behandlungsimperativ mit Forschung und Aufklärung unterstützen.

Tiefe Plasmaspiegel von High-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) und erhöhte Triglyzeride gehen mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Dies trifft selbst für Patienten zu, die normale Low-density-lipoprotein-Cholesterin-(LDL-C-)Plasmaspiegel aufweisen. Die Belege dafür stammen aus der PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster) und den REALIST-Umfragen (REsidual risk Lipids and Standard Therapies). Letztere wurden durch die R3i-Stiftung finanziert und durchgeführt. Die vorläufigen Daten wurden am diesjährigen ESC in Barcelona vorgestellt.

Aus früheren Studien, hauptsächlich bei Patienten, die mit Statinen behandelt wurden, ist bekannt, dass die LDL-C-Senkung auf die derzeit empfohlenen Zielwerte das relative Risiko von makrovaskulären Ereignissen nur um 23 Prozent senkt. «Das verbleibende vaskuläre Risiko, angetrieben durch die zunehmende Epidemie der Adipositas, des metabolischen Syndroms und des Typ-2-Diabetes, wird nicht adäquat behandelt», sagte Professor Frank Sacks von der Harvard Medical School, Boston/USA, der R3i-Vizepräsident. «Zwar ist das LDL-C korrekterweise ein wichtiges Behandlungsziel, die entsprechende Behandlung, auch bis zu den therapeutischen Grenzen, hat aber nicht zu einer Ausmerzung der kardiovaskulären Ereignisse geführt. Darum benötigen wir dringend neue therapeutische Strategien, um die übrigen modifizierbaren

Faktoren, wie beispielsweise die atherogene Dyslipidämie, zu behandeln.»

Ein neuer Blick auf Dyslipidämie und makrovaskuläre ...

Professor Gerd Assmann, Mitglied des internationalen Steuerungskomitees von R3i und Präsident der Assmann-Stiftung für Prävention, präsentierte eine neue Analyse von PROCAM bei 823 Männern, die einen Myokardinfarkt (MI) überlebt hatten. Diese Gruppe wurde mit einer Kontrollkohorte von Männern ohne MI verglichen. Ein tiefes HDL-C und/oder erhöhte Triglyzeride (TG) hatten nahezu zwei Drittel aller MI-Patienten. Nach Paarung aller Risikofaktoren war die Wahrscheinlichkeit für einen MI fünffach erhöht bei Männern, die trotz eines LDL-C im Zielbereich ($\leq 2,6$ mmol/l [≤ 100 mg/dl]) ein tiefes HDL-C ($< 1,16$ mmol/l [< 45 mg/dl]) und erhöhte TG ($> 1,7$ mmol/l [> 150 mg/dl]) hatten.

Die initialen makrovaskulären Ergebnisse von REALIST wurden von Professor Frank Sacks präsentiert. Diese Fall-Kontroll-Studie umfasste 170 Patienten mit erreichten LDL-C-Zielwerten, die in Boston wegen einer koronaren Erkrankung (CHD) hospitalisiert wurden. Hohe TG und ein tiefes HDL-C waren starke Indikatoren für ein anhaltendes CHD-Risiko. Zudem waren hohe TG und ein tiefes HDL-C beide Risikofaktoren für Koronareignisse, selbst bei LDL-C $\leq 3,35$ mmol/l (≤ 130 mg/dl) oder gar $1,8$ mmol/l (≤ 70 mg/dl). TG und HDL-C schienen synergistisch zu wirken, indem die TG steigen, wenn HDL-C tief ist und umgekehrt. Im Vergleich zu den tiefsten TG und höchsten HDL-C erhöhten die höchsten TG und tiefsten HDL-C das Koronarrisiko um das Zehnfache.

... sowie mikrovaskuläre Risiken

REALIST evaluiert auch das Risiko von mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, welche die LDL-C-Zielwerte erreichen. Die ersten Daten wurden von Professor Paola Fioretto, Departement für medizini-

Was ist R3i?

R3i ist die Abkürzung für Residual Risk Reduction Initiative. Die Stiftung (www.r3i.org) hat zum Ziel, die Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Komplikationen, wie sie beispielsweise durch die Folgen des Diabetes Typ 2 oder des metabolischen Syndroms verursacht werden, signifikant zu reduzieren. Hierbei soll ausdrücklich mehr angestrebt werden, als derzeit mit den gängigen Therapien (Antihypertensiva, Antidiabetika, Statine) schon erreicht wird.

sche und chirurgische Wissenschaften, Universität Padua, präsentiert. Bei Patienten mit mikrovaskulären Komplikationen kamen ein tiefes HDL-C, erhöhte TG und erhöhtes Nicht-HDL-C häufiger vor. Hohe TG waren mit einem erhöhten Risiko einer beginnenden Retinopathie, Erblindung und diabetischem Nierenleiden assoziiert. Tiefe HDL-C waren ebenfalls mit einem erhöhten Nephropathierisiko assoziiert. Gleich wie bei den Ergebnissen der «makrovaskulären» REALIST-Studie zeigten die initialen mikrovaskulären Daten, dass Patienten mit beginnenden mikrovaskulären Komplikationen eines Typ-2-Diabetes eher eine atherogene Dyslipidämie aufwiesen, selbst wenn sie die LDL-C-Zielwerte erreicht hatten ($\leq 3,35$ mmol/l [≤ 130 mg/dl]). «Eine weitere Analyse der mikrovaskulären Daten auch von anderen Zentren soll die Beziehung zwischen der atherogenen Dyslipidämie und den mikrovaskulären Komplikationen bei Typ-2-Diabetes noch bestätigen», sagte Fioretto.

Das REALIST-Untersuchungsprogramm von R3i wird jetzt global ausgedehnt, und es werden derzeit in 27 Zentren in 12 Ländern Daten gesammelt. Ziel ist die Identifikation von neuen Indikatoren für residuelle makro- und mikrovaskuläre Risiken, die sich als künftige geeignete Behandlungsziele eignen könnten.

Atherogene Dyslipidämie umfasst mehr als die LDL-C-Erhöhung

«Eine weitere Reduktion von LDL-C mittels maximal möglicher Statindosierungen scheint nicht geeignet zu sein, das residuelle, hauptsächlich nicht LDL-C-bedingte vaskuläre Risiko weiter substantiell zu vermindern», stellte Gerd Assmann fest. Trotz adäquater Therapie und Erreichen der entsprechenden Zielwerte mit Statinen, Antihypertensiva und Antidiabetika bleibt ein signifikantes residuelles vaskuläres Risiko. Mit dieser multifaktoriellen Therapie kann die Entwicklung oder Progression von mikrovaskulären Erkrankungen wie Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie bei praktisch der Hälfte aller Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht aufgehalten werden. Die Prävalenz von gleichzeitig erhöhten TG und vermindertem HDL-C hat sich in den letzten 30 Jahren in den USA verdoppelt, und die Prävalenz erhöhter TG hat sich gar verfünffacht. Erhöhte TG sind häufig und betreffen rund die Hälfte aller Erwachsenen mit bereits aufgetretenem kardiovaskulärem Leiden. Die atherogene Dyslipidämie trägt zum erhöhten Risiko makrovaskulärer Ereignisse bei und dürfte auch eine wichtige Rolle bei den mikrovaskulären Komplikationen spielen.

Bei Patienten mit einem Statin und einem LDL-C $< 1,8$ mmol/l (≤ 70 mg/dl) ist das CVD-Risiko immer noch fast 60 Pro-

zent höher, wenn die TG $> 2,26$ mmol/l (200 mg/dl) liegen. Und bei Patienten mit Statinen und einem LDL-C $< 1,8$ mmol/l (≤ 70 mg/dl) war das CVD-Risiko bei denjenigen mit einem tiefen HDL-C $< 0,95$ mmol/l (37 mg/dl) höher als bei solchen mit einem HDL-C $> 1,4$ mmol/l (55 mg/dl).

Derzeit laufende Studien wie ACCORD, AIM-HIGH und HPS2-THRIVE werden helfen, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln, welche das residuelle vaskuläre Risiko angehen. «Wir müssen über die Verwendung von Statinen hinaus Überlegungen anstellen, denn die Annahme ist falsch, dass mit der Senkung des LDL-Cholesterins alleine das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen gebannt werden kann. Diese Auffassung muss sich ändern», mahnte Fruchart abschliessend.

Thomas Ferber

Literaturhinweise:

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.: The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (Suppl): 1K–34K.

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al.: The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5: 319–335.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366: 1267–1278.

Alsheikh-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH.: Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1499–1501.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683–689.

Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E.: Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 724–730.

Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC.: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1301–1310.

Interessenlage: Der Bericht wurde von Solvay Pharma finanziell unterstützt.

Satellitensymposium «Lipid-related residual risk: the new millennium challenge» – organisiert von «R3i Organisation» im Rahmen des ESC-Kongresses 2009, 1. September 2009 in Barcelona.