

# Cardiology Update 2009

Streiflichter auf aktuelle Entwicklungen in der Kardiologie

«Cardiology Update 2009 –  
Programmschwerpunkte,  
neue Entwicklungen und  
therapeutische Optionen in  
der kardiovaskulären Medizin»,  
Pressekonferenz vom  
16. Februar 2009 in Davos.

**Kardiologen vom Herz-Kreislauf-Zentrum am Universitätsspital Zürich sowie internationale Experten besprachen einige aktuelle Therapieansätze.**

## HALID BAS

Professor Bertram Pitt, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, stellte einleitend fest, dass insbesondere in den USA die Beziehungen zwischen Industrie und Medizinern zunehmend für negative Schlagzeilen erhalten mussten, was die Forschung nicht eben vereinfachte. Verzerrungen seien durchaus in der Lage, aus einem positiven Bild ein negatives zu machen.

### Resynchronisationstherapie bei Herzinsuffizienz

Wegen der Alterung der Bevölkerung, aber auch wegen der steigenden Zahl von Patienten, die akute kardiale Ereignisse dank moderner Therapien langfristig überleben, nimmt die Häufigkeit der Herzinsuffizienz laufend zu. «Die medikamentöse Therapie hat bezüglich des Nutzens ein Optimum erreicht, dies zeigen die neuesten Studien, die durchwegs neutrale Ergebnisse gebracht haben», sagte Dr. Johannes Holzmeister, Oberarzt Rhythmologie an der Klinik für Kardiologie des Universitätsspitals Zürich. «Deshalb ist heute die apparative Modulation der Herzfunktion für Herzinsuffizienzpatienten die vielversprechendste Behandlungsoption.» Ziel ist es, das Herz wieder effizienter schlagen zu lassen, ohne dass die gesteigerte Ventrikelleistung mit einem erhöhten Sauer-

stoffverbrauch einhergeht. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass bei Patienten mit breitem QRS-Komplex eine biventrikuläre elektrische Stimulation die koordinierte Kontraktion des Herzmuskels wiederherstellen kann, was mit einer gut darstellbaren Verkleinerung des Herzens im Sinne eines «reverse remodelling» einhergeht.

Der Eingriff ist vergleichsweise wenig belastend, so Holzmeister, und dauert im Durchschnitt 60 Minuten. Die Einbringung der extern liegenden, über Koronarvenen auf den Herzmuskel platzierten linksventrikulären Stimulations-elektrode umgeht thrombotisch-embolische Komplikationen. Heute ist das Verfahren gemäss Krankenkassenindi-

### «Neue Studien deuten darauf hin, dass die Resynchronisationstherapie bei Herzinsuffizienz viel früher einsetzen sollte.»

kation bei chronischer Herzinsuffizienz der fortgeschrittenen NYHA-Klassen III oder IV erstattungspflichtig, zusätzlich zu maximaler medikamentöser Therapie. Die heute als EKG-Indikation geltende QRS-Verbreiterung  $\geq 120$  msec zeigen etwa 30 Prozent der Herzinsuffizienzpatienten.

«Neue Studien deuten jedoch darauf hin, dass die Resynchronisationstherapie viel früher einsetzen sollte», erklärte Johannes Holzmeister. Die EchoCRT- (Echocardiography-guided-Cardiac-Resynchronization-Therapy-)Studie, an der die Zürcher Klinik massgeblich beteiligt ist, soll nun die Daten liefern, die dieses Ziel untermauern. Sie wird Morbidität und Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III) und schmalen QRS-Komplex, die eine echokardiografisch nachgewiesene mechanische Dyssynchronie aufweisen, untersuchen. Es handelt sich um ein grosses Unterfangen, an dem auch Instanzen in den USA teilnehmen, wo auch zentral die digitalisierten Echokardiogrammdaten ausgewertet werden. Mit Resultaten ist erst in einigen Jahren zu rechnen.

### Kardiologen und Diabetologen nähern sich an

«In den letzten Jahren tauchen zunehmend auch Endokrinologen an Kardio-

logiekongressen auf, und dies ist auch richtig, denn viele Herzpatienten sind Diabetiker», erklärte Professor Chantal Mathieu, Departement für Experimentelle Medizin an der Katholischen Universität Leiden, Belgien, ihre Anwesenheit in Davos. Umgekehrt ist für Diabetologen auch deutlich erkennbar, dass

die meisten ihrer Patienten nicht direkt an der Zuckerkrankheit, sondern an deren kardiovaskulären Komplikationen sterben.

Welches das Therapieziel bei Typ-2-Diabetikern sein soll, wird immer noch kontrovers diskutiert, zumal neuere Studien darauf hinweisen, dass HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 7 Prozent kurzfristig zu einer erhöhten Morbidität und sogar Mortalität führen könnten, vor allem bedingt durch Hypoglykämien und ihre möglichen schädlichen kardialen Auswirkungen. Dies steht im Gegensatz zu epidemiologischen Untersuchungen, die selbst bei HbA<sub>1c</sub>-Werten < 7 Prozent einen anhaltenden Vorteil in der Prävention von Komplikationen belegen. «Der wichtigste Ansatz wird demnach darin liegen, so früh wie möglich das tiefstmögliche HbA<sub>1c</sub> anzustreben, das sich noch ohne gefährliche Hypoglykämien erreichen lässt», meinte Chantal Mathieu. Dies hat im Rahmen eines alle kardiovaskulären Risikofaktoren umfassenden Behandlungskonzepts zu geschehen. An erster Stelle steht die Motivation zur Umstellung des Lebensstils, daneben müssen Blutdruck, Lipide und Körpergewicht therapeutisch kontrolliert werden. Für die perorale Blutzuckerkontrolle steht heute international übereinstimmend Metformin an erster Stelle. Reicht dies nicht aus, sind Empfehlungen für den nächsten Schritt bei den oralen Antidiabetika (OAD) schon deutlich schwieriger, wie Professor Mathieu einräumte. Unter Berücksichtigung des

jeweiligen Patientenprofils kann die Wahl des sekundären OAD so getroffen werden:

- Sulfonylharnstoffe, falls ein rascher HbA<sub>1c</sub>-Abfall gewünscht wird
- Glinide, falls ein Sekretagogum zur postprandialen Kontrolle benötigt wird
- Thiazolidindione (Glitazone), wenn die Insulinresistenz überwiegt.

Eine Erweiterung haben die therapeutischen Optionen kürzlich durch neue Wirkstoffe auf Basis der Inkretinwirkung erfahren. Zu den Inkretinen gehören das Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) und das Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1). Wirkstoffe, die das natürliche GLP-1 imitieren, haben eine längere Halbwertszeit als dieses. Als Erstes wurde Exenatide (Byetta®) entwickelt (Tabelle). Weitere Vertreter der GLP-1-Analoga befinden sich in der Entwicklung. Mit dem nur subkutan injizierbaren Exenatide lässt sich eine HbA<sub>1c</sub>-Senkung um 0,5 bis 1 Prozent erzielen. Hypoglykämien treten höchstens in Kombination mit Sulfonylharnstoffen auf, oft günstig ist der progressive Gewichtsverlust von bis zu 5 Kilogramm über sechs Monate.

Die Hemmung des GLP-1-Abbauenzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) bietet nach den Ausführungen von Professor Mathieu weitere Vorteile. Es handelt sich um kleine Moleküle, weshalb eine perorale Therapie möglich ist. Die beiden Pionierverbindungen Sitagliptin

**Tabelle: Bisherige Ansatzpunkte der therapeutischen Nutzbar-machung des Inkretinsystems bei Typ-2-Diabetes**

**GLP-1-Mimetika**

- Homolog: Exenatide (Byetta®)
- Analoga: Liraglutide\*, Taspoglutide\*

**Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-)Inhibitoren**

- Sitagliptin (Januvia®)
- Vildagliptin (Galvus®)
- Saxagliptin\*
- weitere in Entwicklung

\* bisher in der Schweiz nicht eingeführt

(Januvia®) und Vildagliptin (Galvus®) rufen weder Hypoglykämien noch eine Gewichtszunahme hervor, sie senken den Blutzucker auch bei HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten > 8 Prozent und bei älteren Patienten (> 65 J.) zuverlässig. Bei den GLP-1-Mimetika werden als Nebenwirkungen eine verzögerte Magenentleerung, die sich in Übelkeit und Erbrechen äussern kann, sowie Appetitverlust (der allerdings manchmal angesichts von Gewichtsproblemen auch willkommen ist) beobachtet. «Für DPP-4-Inhibitoren sind bis heute keine unerwünschten Effekte bekannt», sagte Chantal Mathieu, «die theoretische, günstige Wirkung auf die Betazellen ist für beide Substanzklassen gegeben.»

**Wie weiter bei der Förderung des «guten» HDL?**

Zahlreiche Studien haben belegt, dass Statine das Risiko relevanter kardiovaskulärer Endpunkte zwischen 30 und 50 Prozent zu senken vermögen, wobei je nach verwendetem Statin oder der Patientenzielgruppe Unterschiede bestehen. Hinsichtlich dieser Risikoreduktion ist eine intensive der moderaten Statintherapie überlegen, dies ist insbesondere bei Patienten mit Koronarerkrankung gut dokumentiert. «Die Mehrzahl der kardiovaskulären Ereignisse wird jedoch durch die Low-density-Lipoprotein-(LDL)-Cholesterinsenkung nicht verhindert», so PD Dr. Ulf Landmesser,



Abbildung: Mit über 800 Teilnehmerinnen und -teilnehmern aus 45 Ländern und einem wissenschaftlichen Komitee von über 90 weltweit führenden Spezialisten war das 18. Cardiology Update in Davos einer der führenden europäischen Herzkongresse.

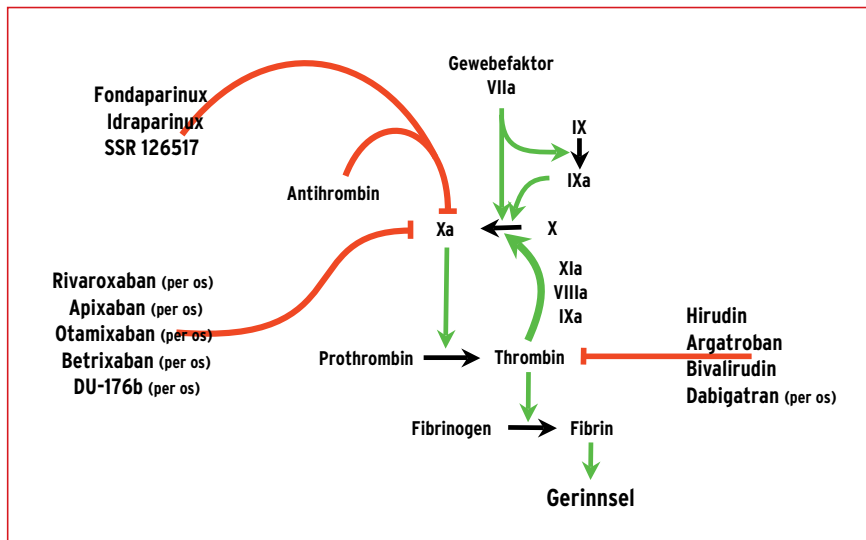


Abbildung: Angriffspunkte neuartiger Gerinnungshemmer in der Gerinnungskaskade

Leiter Translationale Forschung, Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, «weitergehende Therapieansätze sind daher von grossem Interesse.» In diesem Zusammenhang ist das High-density-Lipoprotein-(HDL-)Cholesterin in den Fokus der Forschung geraten, da es in epidemiologischen Studien einen Schutz zu verleihen scheint. Mit den gängigen Allgemeinmassnahmen ist in dieser Hinsicht nicht allzu viel auszurichten. Aerobes Training, Tabakverzicht und Gewichtssenkung können je

Hemmer Laropiprant verhindern. Ein Kombinationspräparat aus Nikotinsäure mit verzögerter Freisetzung sowie Lapopiprant (Tredaptive®) dürfte auch in der Schweiz noch dieses Jahr eingeführt werden. Ein anderer Ansatz ist das Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein (CETP). Seine Hemmung verhindert die Rückgabe von Cholesterin von den HDL-Lipoproteinen an die VLDL-/LDL-Lipoproteine und erhöht dadurch das HDL-Cholesterin. Der erste Vertreter, Torcetrapib, erlitt wegen

**«Die neuen direkten Faktor-Xa-Hemmer haben als Vorteil die fixe Einmaldosierung per os sowie einen raschen Wirkungseintritt und benötigen keinen Quicktest als Monitoring.»**

zu einem HDL-Anstieg von 5 bis 10 Prozent führen. Medikamentös steht seit je die Nikotinsäure (Niacin, Niaspan®) zur Verfügung, die aber wegen der Gesichtsrötung (Flush) als äusserst unangenehmer Nebenwirkung mit einer Drop-out-Rate von bis zu 90 Prozent innert eines Jahres belastet ist. Nikotinsäure stimuliert insbesondere in der Haut die Synthese von Prostaglandin D2, dessen vasodilatatorische Wirkung vorwiegend über DP1-Rezeptoren zustande kommt. Dies lässt sich durch den DP1-Rezeptor-

toxischer Effekte früh Schiffbruch. Die Folgesubstanz ohne ungünstige Auswirkungen auf den Blutdruck, Dalcetrapib, durchläuft zurzeit ausgedehnte klinische Studien. Unter Hinweis auf eigene Untersuchungen warnte Ulf Landmesser davor, HDL uniform als «gut» zu betrachten, denn es kommt auf die Funktion dieses Lipoproteins an. Ein Teil der gefässschützenden Eigenschaften ist auf die HDL-induzierte gesteigerte Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion in Endothelzellen zurückzuführen.

ren. Gerade bei Diabetes scheint diese Steigerung jedoch auszubleiben, und bei Patienten mit Koronarerkrankung liess sich experimentell sogar eine Abnahme der NO-Produktion dokumentieren (AM 5/09, S. 172). In diese Richtung gehen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten, die eine Wiederherstellung der gestörten HDL-Funktion zum Ziel haben, beispielsweise mit Apolipoprotein-A1-(Apo-A1-)Mimetika.

**Neue Antithrombotika**

Die Steuerung der Blutgerinnungsfähigkeit ist in ihren vielen Indikationen aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken. Dazu stehen klassische Antikoagulanzen wie unfractioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine oder Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung, die gleichzeitig an verschiedenen Stellen der Gerinnungskaskade eingreifen. Die gewichtigen Nachteile der Kumarine zählte Professor Thomas F. Lüscher, Direktor der Klinik für Kardiologie am Universitätsspital Zürich, kurz auf:

- individuell stark verschiedene Wirkung
- Interaktionen mit vielen Medikamenten
- anhaltendes Monitoring notwendig (Quickmessungen)
- hohe Kosten (regelmässige Arztkonsultationen)
- Schwierigkeiten bei Aufenthalt in Entwicklungsländern
- Reversibilität ohne Vitamin K langwierig
- erhebliches Blutungsrisiko.

Mit der Vorgabe einer gezielteren Interaktion mit dem Gerinnungssystem sind verschiedene neuartige Wirkstoffe entwickelt worden (Abbildung). Fondaparinux (Arixtra®), das nur i.v. oder s.c. appliziert werden kann, und eine derzeit geprüfte Nachfolgesubstanz, Idraparinux, hemmen den Faktor Xa, benötigen dafür aber Antithrombin. Die neuere Substanz Bivalirudin (Angiox®) zur i.v.-Anwendung im Rahmen perkutaner Koronareingriffe ist ein Thrombinhemmer. Dabigatran, ein weiterer zurzeit in grossen Studien geprüfter direkter Thrombinhemmer, kann oral verab-

reicht werden. Eine direkte Faktor-Xa-Hemmung ohne notwendige Mitwirkung von Antithrombin verspricht eine ganze Reihe oraler Wirkstoffe verschiedener Firmen, deren erster Vertreter Rivaroxaban (Xarelto®) soeben in der Schweiz eingeführt wurde. Als wichtige Vorteile dieser neuen Behandlungsmöglichkeiten nannte Professor Lüscher die fixe Dosis mit einmal täglicher Verabreichung einer Tablette, vorhersagbare Pharmakokinetik und -dynamik, hohe orale Bioverfügbarkeit, raschen Wirkungseintritt sowie den Umstand, dass kein Monitoring mittels Quicktest nötig ist. Die Substanz ist im RECORD-Studien-Programm bei Hüft- und Kniegelenkersatz ausgiebig geprüft worden und gefiel durch ein günstiges Sicherheitsprofil mit gegenüber Enoxaparin (Clexane®) nicht signifikant erhöhten schweren Blutungen. Zurzeit läuft eine grosse Studie (ROCKET-AF) mit über 14 000 Patienten mit Vorhofflimmern und zwei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, die Aufschluss geben soll, ob Rivaroxaban bei der Verhütung zerebraler Insulte und nicht zerebraler, systemischer Embolien einer Prophylaxe mit Warfarin überlegen ist.

### **Welche Rolle spielt Eisen bei der Herzinsuffizienz?**

Eine Anämie ist bei Herzinsuffizienzpatienten oft anzutreffen. «Wie häufig sie aber wirklich ist, weiss niemand», erklärte Professor Philip A. Poole-Wilson, National Heart and Lung Institute, Impe-

rial College, London, «die Angaben für hospitalisierte Herzinsuffizienzpatienten schwanken zwischen 14 und 70 Prozent.» Eisen ist für viele Funktionen

### **«Die Eisenzufuhr per os ist bei Herzinsuffizienz nicht effektiv.»**

grundlegend, ein Mangel hat daher vielfältige Auswirkungen. Sicher ist die Anämie als Eisenmangelfolge seit je präsent, weniger bekannt ist jedoch, dass auch ohne Anämie Eisenmangelsymptome auftreten können, da die Funktion aerober Enzyme gestört ist und damit die maximale Sauerstoffaufnahme abfällt.

Eine Anämie ist im Rahmen chronischer Erkrankungen häufig und wird auf einen proinflammatorischen Zustand, eine inadäquate Erythropoetinproduktion oder auf eine fehlerhafte Eisenverwertung trotz adäquater Eisendepots im Körper zurückgeführt. Bei der Herzinsuffizienz ist dokumentiert, dass eine Zunahme der Anämiehäufigkeit mit steigender NYHA-Klasse vorliegt und dass dies mit einer höheren Mortalität korreliert.

Zur Korrektur eines Eisenmangels bei anämischen (oder auch nicht anämischen) Herzinsuffizienzpatienten stehen verschiedene Wege offen: Bluttransfusionen, Eisenzufuhr (p. os oder i.v.), allenfalls kombiniert mit Erythropoetika. «Die Eisenzufuhr per os ist bei Herzinsuffizienz nicht effektiv», betonte

Professor Poole-Wilson. Dies dürfte an der stark gestörten Resorption im Darm liegen. Für die intravenöse Eisensubstitution gibt es jedoch drei neue Studien,

die – allerdings an kleinen Patientenzahlen – hinsichtlich maximaler Sauerstoffaufnahme und körperlicher Belastbarkeit sämtlich positiv verliefen. «Die Ergebnisse waren nicht überwältigend, aber ein Effekt ist sicher da», so Poole-Wilson. Zurzeit werden jedoch bei Herzinsuffizienz zwei grosse Studien mit Eisencarboxymaltose (Ferinject®) (FAIR-HF und EFFICACY-HF) durchgeführt. Die Ergebnisse von FAIR-HF dürften bald zur Verfügung stehen. «Da lebensbedrohliche Nebenwirkungen, wie sie früher bei intravenöser Eisenverabreichung vorkamen, mit neuen Formulierungen vernachlässigbar selten sind, dürfte die Eisensupplementation bei chronischer Herzinsuffizienz einen therapeutischen Sprung vorwärts bedeuten, wenn die Resultate an grossen Zahlen bestätigt werden», schloss der englische Kardiologe. ■

*Halid Bas*

Interessenlage: Die Berichterstattung erfolgt mit Unterstützung der PR Schwegler AG, die auf den Inhalt des Berichts keinen Einfluss genommen hat.