

# Highlights vom Kongress der American Heart Association

Wichtige Studien – vorgestellt und kommentiert von Schweizer Kardiologen

Unter dem Signet CardioAcademy berichten wir im Sinne einer Medienpartnerschaft von den im Anschluss an wichtige internationale Kongresse von CardioAcademy in verschiedenen Schweizer Städten organisierten Update-Symposien.

**UWE BEISE/KLAUS DUFFNER**

**Der Jahreskongress der American Heart Association (AHA) ist eine der grössten medizinischen Fachtagungen weltweit. Ende November 2006 fand er in Chicago statt. Unter den rund 30 000 Teilnehmern war auch ein Team um Professor Bernhard Meier, Leiter der Kardiologie am Universitätsspital Bern. Die Kardiologen stellten im Rahmen der Update-Symposien der CardioAcademy ausgewählte Studienergebnisse vor.**

## **Vasopressin- und Adenosin-A1-Antagonisten – neue Therapieansätze**

25 bis 40 Prozent aller hospitalisierten Herzinsuffizienz-Patienten sind vom kardiorenenalen Syndrom betroffen. Mit diesem Begriff wird zum Ausdruck gebracht, dass beide Organe sich gegenseitig in Mitleidenschaft ziehen und die Funktionseinbusse des einen Organs vom anderen nicht kompensiert werden kann. Wie Dr. Tobias Rutz in Bern erklärte, ist dies definitionsgemäss der Fall bei Herzinsuffizienten, deren Kreatinin auf über 0,3 mg/dl ansteigt. Die verschlechterte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min) verheisst den Betroffenen nichts Gutes, vielmehr ist sie ein wichtiger Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Mit der Nierenschwäche einher geht auch eine Hyponatriämie, die ebenfalls das Sterblichkeitsrisiko erhöht.

Bei Herzinsuffizienz kommt es zu einer Aktivierung des neurohumoralen Systems – der Sympathikus gewinnt die Oberhand, das Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA-)System läuft auf vollen Touren. Beide Körperreaktionen sind letztlich schädlich, lassen sich aber bekanntlich medikamentös angehen – die Sympathikusaktivierung durch Betablocker, die RAA-Stimulation durch ACE-Hemmer und A-II-Antagonisten.

Aber es kommt ein dritter Faktor hinzu: Die Patienten schütten vermehrt Vasopressin aus, das auf kleinste Veränderungen der Plasmaosmolarität reagiert, um den Wasserhaushalt zu regulieren. Die vermehrte Vasopressinausschüttung trägt zu strukturellen Veränderungen des Herzens im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie bei, es erhöht den Druck in arteriellen und venösen Gefässen, und es fördert Wasserretention und Natriurese. Deshalb wäre eine Blockierung von Vasopressin erwünscht, zumal die Dosis von Schleifendiuretika nicht nach Belieben erhöht werden kann. Inzwischen sind Vasopressin-antagonisten entwickelt worden, die sogenannten Vaptane. Sie antagonisieren selektiv oder nicht selektiv die Rezeptoren im Hypothalamus.

Auf dem AHA-Kongress wurden neue Studien mit Tolvaptan und Conivaptan präsentiert. Hierzu gehören die SALT I und SALT II, randomisierte Doppelblindstudien, an denen insgesamt rund 450 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Hyponatriämie (unter 136 mmol/l) teilnahmen. Die Patienten der Verumgruppe erhielten über einen Monat 15 mg Tolvaptan oder Placebo. Die Verumdosis wurde bei Bedarf bis auf 60 mg erhöht. Wie Rutz erklärte, gelang es, mit dem Medikament die

Die Beiträge unter dem Signet CardioAcademy entstehen in Kooperation von ARS MEDICI mit CardioAcademy.

Die in CardioAcademy zusammengeschlossenen Kardiologen übernehmen die volle Verantwortung für die Inhalte der Update-Symposien und autorisieren die Berichterstattung darüber. Sie sind frei in der Auswahl der Themen und haben sich einer unabhängigen Fortbildung verpflichtet.

CardioAcademy ist eine Initiative der Firma Pfizer und wird von ihr finanziell getragen. Die redaktionelle Berichterstattung wird von Pfizer finanziell unterstützt. Auf die Auswahl der Themen und den Text nimmt die Firma keinen Einfluss.



Dr. Tobias Rutz



Dr. Jürg Fuhrer

Serum-Natriumkonzentration über den gesamten Studienzeitraum zu erhöhen; nach Absetzen fielen die Werte dann innerhalb von sieben Tagen wieder in den Bereich der Hyponatriämie ab. Die Behandlung erwies sich laut Rutz als sicher und effektiv. Zwar traten Nebenwirkungen wie Durst und trockener Mund auf, ernsthafte Unverträglichkeitsreaktionen beobachteten die Studienärzte aber offenbar nicht. Auch hat die Therapie anscheinend keinen Einfluss auf die Hämodynamik. Andererseits konnten die Symptome, etwa die Dyspnoe, nicht gelindert werden. Inwieweit sich die Therapie also tatsächlich klinisch auszahlt, lässt sich derzeit nicht sagen. Hier warten die Kardiologen auf die Ergebnisse der EVEREST-Studie, die darüber Aufschluss geben soll.

Eine weitere Studie wurde bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz durchgeführt. Zum Einsatz kam hier Conivaptan, ein nicht selektiver Vasopressinantagonist. Die Patienten erhielten das Medikament initial intravenös in einer Dosis von 20 mg und im weiteren Verlauf je nach Gruppenzuweisung in Dosierungen von 40, 80 oder 120 mg oral. Wie Rutz berichtete, nahm das Urinvolumen unter der geringen und mittleren Dosis zu und die Patienten verloren an Gewicht. Die Dyspnoe konnte aber nicht beeinflusst werden. In der Hochdosis fiel der Gewichtsverlust geringer aus, und die Therapie erwies sich als wesentlich schlechter verträglich.

Ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt bei Herzinsuffizienz ist der Adenosin-A1-Rezeptorantagonist KW 3902, der im proximalen Tubulus die Natrium-Wasserreabsorption hemmt, mithin die Natriuresis fördert. Auf dem AHA-Kongress wurden zwei kleinere Studien vorgestellt, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates auf den Prüfstand kamen, und zwar bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Dabei zeigte sich laut Rutz, dass im Vergleich zu Placebo das Urin-

volumen anstieg, während die Nierenfunktion unverändert blieb oder sich sogar geringfügig verbesserte. Bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz zeigte sich nach einmaliger Infusion und nach sechstägiger Auswaschphase die glomeruläre Filtrationsrate immer noch verbessert. Hämodynamische Effekte traten nicht auf, und das Medikament wurde offenbar gut vertragen. Der klinische Nutzen wird sich nun in der REACH-UP-Studie beweisen müssen. Insgesamt, so Rutz, sind Vaptane und Adenosinantagonisten zwei neue interessante Ansätze, mit denen die Diurese verbessert werden kann, ohne dass die Nierenfunktion beeinträchtigt wird.

### **Myoblastentransplantation bei Herzinsuffizienz?**

Im Rahmen der MAGIC-Studie sollte geprüft werden, was die autologe Transplantation von Myoblasten für schwer herzinsuffiziente Patienten nach durchgemachtem Infarkt bringt. Die Studienteilnehmer hatten eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion, die Auswurfleistung lag zwischen 15 und 35 Prozent. Der Myokardinfarkt musste mindestens vier Wochen zurückliegen, und es bestanden Restakinesien in mindestens drei linksventrikulären Segmenten, die auf Dopamin nicht ansprachen. Für alle Patienten bestand die Indikation für eine Bypassoperation. Intraoperativ wurden, wie Rutz erläuterte, Myoblasten aus der Oberschenkelmuskulatur gewonnen und dann in den Bereich des kardialen Narbengewebes injiziert. Magische Effekte brachte diese Therapie allerdings nicht ein. Nach sechs Monaten war die Kontraktilität des Herzmuskels nicht gestärkt, immerhin zeigten sich die enddiastolischen linksventrikulären Volumina verbessert im Vergleich mit Patienten ohne die Transplantation. Der Stellenwert dieses Therapieansatzes ist aber, nach Meinung von Rutz, weiter völlig offen, zumal auch ein Überlebensvorteil bis anhin nicht dokumentiert ist.

## «Man sollte den Nutzen der HDL-Anhebung nicht überschätzen»

**ARS MEDICI:** Professor Meier, welchen Eindruck hatten Sie vom diesjährigen AHA-Kongress? Ergeben solche Grossveranstaltungen überhaupt einen Sinn, wenn zumindest die Kardiologen viele Studienergebnisse doch schon kennen oder diese parallel im Internet verfügbar sind?

**Prof. Meier:** Der diesjährige AHA-Kongress in Chicago war ausserordentlich gut besucht, obwohl keine wirklich bahnbrechende Studie erstmals präsentiert wurde. Dies beweist, dass der eigentliche Sinn dieser Veranstaltung in einer generellen Auffrischung der modernen Kenntnisse über die Kardiologie besteht und nicht in der Sensationslust, bis anhin nicht gehörte Daten zu erfahren. Die grosse Teilnehmerzahl in einer Zeit, in der die Industrieunterstützung der angereisten Ärzte deutlich bescheidener ist als auch schon, wertet die Veranstaltung indirekt auf. Das Internet ersetzt offenbar einen bebilderten und direkt kommentierten Vortrag nicht. Dies spiegelt sich auch im guten Besuch der bereits Tradition gewordenen Zusammenfassung der Grossveranstaltungen – wie der CardioAcademy – wider.

**ARS MEDICI:** Mit den Vasopressinantagonisten, wie Tolvaptan und Conivaptan, stehen neue Medikamente in den Startlöchern. Was erwarten Sie sich von diesen Substanzen, und für welche Patienten könnten Sie künftig eine Hilfe sein?

**Meier:** Eine neue Substanzgruppe zur Behandlung der Herzinsuffizienz – und in zweiter Linie der Hypertonie und zur Prävention des negativen Remodelings nach Herzinfarkt – ist einerseits willkommen. Andererseits ist das Angebot an solchen Medikamentengruppen bereits fast zu gross, und viele Patienten leiden schon mit den bewährten Medikamentenklassen unter der Polypragmasie. Die bisherigen Ergebnisse lassen nicht darauf schliessen, dass diese neue Substanzgruppe in die erste Reihe vorrücken wird. Für Patienten mit multiplen Unverträglichkeiten, etwa gegen Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensinblocker oder Kalziumantagonisten, sowie für die wenigen gegen besagte Medikamente refraktären Patienten oder bei ungenügender Diurese unter Diuretika bzw. bereits vorhandener Hyponatriämie scheinen sie Erfolg versprechend. Ihre Wirkung als prognostisch präventive Medikamente bei ausgepräg-



Prof. Dr. med. Bernhard Meier

ter Herzinsuffizienz ist Gegenstand der gegenwärtig laufenden Everest-Studie.

**ARS MEDICI:** Welche Bedeutung hat das BNP für das Monitoring und die Therapiekontrolle von akut dekompensierten Herzinsuffizienz-Patienten?

**Meier:** Der Konsensus ist, dass das BNP nützlich ist, um nach Herzinsuffizienz zu screenen, jedoch wenig Hilfe bietet über konventionelle und billigere Methoden, wie Gewichtskontrolle und Beschwerdebeschreibung, hinaus, den Verlauf der Herzinsuffizienz zu überwachen.

**ARS MEDICI:** Wie beurteilen Sie die derzeitigen Möglichkeiten der Stammzelltherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach durchgemachtem Myokardinfarkt, und welche Perspektiven sehen Sie? Forschen Sie an Ihrer Klinik auf diesem Gebiet?

**Meier:** Ich gehöre zu den Pessimisten, was diesen Forschungszweig anbetrifft. Ich halte bisher publizierte Studien mit nachweislichem Effekt für überinterpretiert und solche ohne Effekt für glaubwürdig. Die Natur lässt sich leider nicht leicht überlisten. Das Einführen einer undifferenzierten Zelle in ein krankes Gebiet kann kaum das abgestorbene komplexe Gewebe (geordnete Muskeltätigkeit, Innervierung, Vaskularisierung) wiederaufbauen. Hier sehe ich ein zwar andauerndes Forschungsinteresse, aber einen frustrierten Ausgang voraus. An unserer Klinik werden gefässstimulierende Substanzen zur Kollateralenbildung untersucht.

**ARS MEDICI:** In letzter Zeit wird die Bedeutung des HDL-Cholesterins als kardiovaskulärer Risikofaktor vermehrt in den Blickpunkt gerückt. Nun haben wir erfahren, dass HDL nicht gleich HDL ist. Was bedeutet das für die Praxis? Wie lässt sich protektives von nicht protektivem HDL unterscheiden?

**Meier:** Gegenwärtig ist es nicht möglich, eindeutig zwischen protektivem und nichtprotektivem HDL zu unterscheiden. Eine Anhebung des gesamten HDL ist zweifelsohne nicht schädlich, der Nutzen darf allerdings nicht überschätzt werden. Demnach ist der Rückschlag bei den spezifisch HDL-hebenden Medikamenten, welche das Cholesterylester-Transferprotein (CETP) hemmen, weniger schwerwiegend für Ärzte und Patienten als für die Industrie.

### ... bei Professor Dr. med. Bernhard Meier

#### Kombinationsbehandlung bei Vorhofflimmern

Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern erweist sich eine Kombination aus Amiodaron mit Losartan oder Perindopril als besonders Erfolg versprechend. Sie ist der Amiodaron-Monotherapie deutlich überlegen. Diese Erkenntnis vermittelte Dr. Jürg Fuhrer, Leiter der Rhythmologie-Abteilung in der Berner Kardiologie. Er bezog sich dabei auf eine prospektive Studie, die in

Chicago vorgestellt worden war. 41 Prozent der Studienteilnehmer hatten nach mehrmonatiger Amiodaron-Monotherapie weiterhin Vorhofflimmern – in der Gruppe, die zusätzlich Losartan erhielten, waren es nur 19 Prozent, bei Kombination mit Perindopril 24 Prozent. Die Inzidenz konnte durch die Kombination also um 54 beziehungsweise 41 Prozent gesenkt werden. Zudem blieb auch der Vorhof kleiner bei kombinierter Behandlung.

### **Coxibe bei Arthritispatienten?**

Bei Patienten mit Herzkrankheiten oder hohem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von NSAR immer sehr genau abgewogen werden. COX-2-Hemmer kommen dabei nur in Betracht, wenn keine Alternativen vorhanden sind. Daran ändern offenbar auch die Ergebnisse des MEDAL-Programms nichts. In dieser grössten je bei Arthritispatienten durchgeführten Studie hatte der COX-2-Hemmer Etoricoxib nicht mehr thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse als Diclofenac hervorgerufen. Allerdings ist damit die Sicherheit des Coxibs nicht bewiesen, da Diclofenac selbst verdächtigt wird, ungünstig auf das Herz zu wirken. Eine Placebogruppe wurde in der Studie nicht mitgeführt, weil die Patienten über starke Arthritissschmerzen klagten.

### **BNP-geführte Diuretikatherapie?**

Das BNP (Brain Natriuretic Peptide) wird heute als Biomarker der Herzinsuffizienz eingesetzt, wo es gute diagnostische Hilfe leisten kann. Taugt es aber auch zur Steuerung einer Diuretikatherapie bei Herzinsuffizienten? Die Antwort lautet derzeit: Nein. So hatte etwa die Starbrite-Studie gezeigt, dass sich die Prognose der Patienten unter seriellem Einsatz des BNP nicht verbesserte.

### **Katheterverfahren bei Vorhofflimmern**

Patienten, die unter therapieresistentem Vorhofflimmern und stark eingeschränkter Pumpfunktion leiden, versucht man mit aufwendigen Katheterverfahren zu helfen: Bei der AV-Knotenablation wird im Überleitungsbereich über einen Katheter Strom appliziert, und die ausgelöste lokale Narbenbildung verhindert die weitere Fortleitung der Nervenimpulse. Herzinsuffiziente erhalten deshalb anschliessend einen biventrikulären ICD (implantierter Defibrillator). Eine etwas neue Methode ist die atriale Isolierung über die Pulmonalvene (PVI) beziehungsweise die kurative Katheterablation. Ein Katheter wird dabei in die Vorhöfe eingeführt und unterbindet die Stromleitungsbahnen durch Radiofrequenzstrahlen, typischerweise im Bereich der Pulmonalvenen.

In einer prospektiven Vergleichsstudie, die in Italien und Frankreich durchgeführt wurde, zeigte sich nun, dass die PVI eindeutig das bessere Verfahren ist. An der Studie hatten 71 Herzinsuffizienz-Patienten teilgenommen, die bereits über mindestens vier Jahre unter symptomatischem Vorhofflimmern litten, das mit Antiarrhythmika nicht zu beherrschen war. Alle Teilnehmer erhielten eine optimale Herzinsuffizienz-Therapie. Es zeigte sich dabei, dass die PVI das eindeutig überlegene Verfahren ist. Bei 70 Prozent konnte hiermit Vorhofflimmern dauerhaft ohne Antiarrhythmika beseitigt werden. Auch hinsichtlich der Gehstrecke, der Lebensqualität und der kardialen Auswurfraction erwies sich die PVI als eindeutig überlegen.

### **HDL-Cholesterin im Blickpunkt**

Der «neue Star» der aktuellen Cholesterinwelt sei das HDL, meinte Dr. Jean-Paul Schmid. Nachdem das Augenmerk lange

Zeit vorwiegend auf die Senkung des «bösen» LDL-Cholesterins gerichtet gewesen ist, scheint sich immer mehr abzuzeichnen, dass dem HDL ebenfalls eine grosse und eigenständige Bedeutung zukommt. Niedrige HDL-Werte bedeuten demnach einen zusätzlichen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor, auch wenn das LDL gut kontrolliert ist. Selbst bei einem bis anhin angestrebten Normwert von 1 mmol/l könne das Risiko bereits erhöht sein, Werte um 0,6 mmol/l bedeuteten ein deutlich erhöhtes Risiko, meinte Schmid.

HDL stellt offenbar eine Art vaskulären Schutzfaktor dar, der über verschiedene Mechanismen die Atherosklerose zu bremsen vermag. So vermittelt HDL den Cholesterinausstrom aus der Zelle und den Rücktransport aus Makrophagen. Es schützt LDL vor der Oxidation und letztlich die Zellen vor der zytotoxischen Wirkung von oxidiertem LDL. Zudem hat HDL antientzündliche Eigenschaften.

Allerdings ist die Situation so einfach nicht. Man geht nämlich inzwischen davon aus, dass nur bestimmte HDL-Partikel eine gefässprotektive Funktion haben, während andere sogar inflammatorisch zu wirken scheinen, wie Schmid meinte. Gerade Patienten mit metabolischem Syndrom sollen häufig dysfunktionelles HDL aufweisen.

Umgekehrt gibt es auch Menschen mit einem niedrigen HDL-Wert, die offenbar besonders gut vor atherosklerotischen Gefässschäden geschützt sind. Es sind dies beispielsweise Menschen, die eine bestimmte genetische Variante des Apoproteins A1 aufweisen, eines Oberflächenproteins des HDL. Inzwischen hat man versucht, aus solchen Erkenntnissen therapeutischen Nutzen zu schlagen. Man hat KHK-Patienten künstlich hergestelltes Apoprotein A1 infundiert und in der Folgezeit mit intravaskulärem Ultraschall die Gefässwandveränderungen beobachtet. Tatsächlich liess sich eine Regression arteriosklerotischer Plaques nachweisen. In Chicago sind nun die Ergebnisse mit einer oral verabreichbaren Form vorgestellt worden, dem sogenannten D-4F-Molekül. Sie deuten darauf hin, dass es möglich ist, günstige Effekte mit einer Einzeldosis zu erreichen. Bei den KHK-Patienten stieg das funktionell wirksame HDL an, ohne dass sich das Plasma-HDL veränderte.

Doch die verlockende Strategie einer gezielten medikamentösen HDL-Erhöhung ist nicht ohne Rückschläge geblieben. Ein Beispiel dafür lieferte kürzlich der CETP- (Cholesterylester-Transferprotein-)Hemmer Torcetrapib, der sein Ende bereits vor Markteinführung erleben musste. Dabei war eine Pilotstudie sehr vielversprechend verlaufen. Das HDL liess sich um über 40 Prozent erhöhen, bei gemeinsamer Gabe mit Atorvastatin gar um über 60 Prozent. In der folgenden Phase-III-Studie ILLUMINATE offenbarte sich dann in einer Zwischenauswertung, dass in der Behandlungsgruppe nicht weniger, sondern mehr kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten waren und die Sterblichkeit erhöht war. Die Herstellerfirma reagierte sofort und beendete die Studie. Zurzeit, so meinte Schmid, sei nur die Kombination aus Niacin plus Statin eine relativ sichere Kombination, um HDL-Werte zu erhöhen. ■

*Uwe Beise/Klaus Duffner*