

WISSEN AKTUELL

11. Zürcher Review Kurs in Klinischer Kardiologie

«up-to-date» bleiben

Zürcher Review Kurs in Klinischer Kardiologie



Der traditionelle Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie, organisiert vom HerzGefässzentrum Zürich (Klinik im Park) und der Mayo Clinic, Rochester widmete sich auch in diesem Jahr wiederum verschiedenen Hot-Topics von den Medikamenten über die Ernährung, zu neuen kardialen Devices, Aortenklappenerkrankungen, Kardiomyopathien und dem plötzlichen Herztod mit dem Ziel auf das Neueste aufmerksam zu machen und zum Weiterlesen zu stimulieren. Im Folgenden sind einige interessante Beiträge zusammengefasst.

Was ist ein Vitamin D-Mangel – nützt oder schadet die Substitution? Mit dieser Frage beschäftigte sich als Auftakt **PD Dr. med. Bernhard Hess**, Zürich. Normale Vitamin D-Reserven sind bei Vitamin D (25OH-D) - Werten über 75 nmol/l vorhanden. Von einer Vitamin D-Insuffizienz wird bei Werten zwischen 50 und 75 nmol/l gesprochen, als Vitamin D-Mangel gelten Werte unter 50 nmol/l. Vitamin D (Calcitriol) hat zahlreiche, zum Teil noch ungenügend erforschte autokrine und parakrine Funktionen. So geht ein Mangel u.a. mit gehäuften Diabetes mellitus, Stimulation des RAAS, Störungen der Immunabwehr, verminderter antitumoraler Abwehr und geringerer Muskelkraft einher. In epidemiologischen Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Gesamtmortalität, sowie kardiovaskulärer Mortalität, Carcinomen und respiratorischen Krankheiten festgestellt.

Nutzen und Gefahren der Vitamin D-Substitution:

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass tägliche Dosen bis zu 4000 IE Vitamin D – auch in der Schwangerschaft und Stillzeit gefahrlos sind. Allerdings hat eine einmalig pro Jahr verabreichte Dosis von 500 000 IE Vitamin D bei über 70jährigen Frauen zu gehäuften Stürzen und Frakturen geführt. Zur Sicherstellung der klassischen und vor allem der zunehmend wichtigeren nicht-klassischen Funktionen von Vitamin D empfiehlt der Referent eine tägliche Dosis von 2000 IE Vitamin D um den 25-OH-D-Serumwert

von mind. 75 nmol/l zu erreichen. Alternativ können auch in Abständen von 1–4 Wochen vergleichbare Gesamtdosen appliziert werden, so z.B. 15 000 IE einmal pro Woche.

Statine – mehr Nebenwirkung als Wirkung? Sollten wir sie alle verwenden?

Dazu äusserte sich **Prof. Dr. med. T. Allison**, Rochester. Sämtliche Guidelines zur kardiovaskulären Prävention empfehlen Statine als initiale Therapie zur Lipidregulierung und eine grosse Zahl von randomisierten klinischen Studien hat sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention eine Senkung der kardiovaskulären Ereignisse durch die Statintherapie gezeigt. Einige Studien, wie 4S, HPS (beide Sekundärprävention) und JUPITER (in dieser Studie mit Rosuvastatin wurde erstmals eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität durch Lipidsenkung in der Primärprävention gezeigt) haben auch einen signifikanten Nutzen für die Gesamtmortalität gezeigt. Vor 2012 war die Statin-induzierte Myopathie die hauptsächliche Nebenwirkung. Sie wurde in 1.5-5% der Patienten in den klinischen Studien beobachtet. Myositis mit CK-Erhöhung wurde bei 0.1% und Rhabdomyolyse bei 0.01% bei Patienten unter niedrig dosiertem und 0.04% bei hochdosiertem Statin festgestellt. Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg wurde vom US Markt weggenommen. Neuere Bedenken zur Statintherapie gelten der Demenz und dem Typ 2 Diabetes. Fälle von Statin-induzierter kognitiver Beeinträchtigung wurden der FDA gemeldet, während Beobachtungsstudien über eine inverse Beziehung zwischen Demenz und Statineinnahme berichteten. Die PROSPER Studie mit 40 mg Pravastatin bei 70–82 jährigen Patienten ergab weder positive noch negative Effekte auf die kognitive Einschränkung. Über Typ 2 Diabetes wurden in mehreren Statinstudien und der Kohorte in der Womens' Health Initiative berichtet, wobei eine Beziehung mit hoher Statindosis und mit Baseline Risikofaktoren für Diabetes wie Übergewicht, erhöhte Nüchternnglukose, Hypertriglyzeridämie und Hypertonie auftrat. Es muss aber festgehalten werden, dass für jeden infolge Statintherapie neu aufgetretenen Fall von Typ 2 Diabetes in der Jupiter-Studie 2.5 Todesfälle oder kardiovaskuläre Ereignisse durch die Behandlung mit 20 mg Rosu-

vastatin vermieden werden konnten. Die Patienten sollten auf die Risiken der Statintherapie hingewiesen werden, aber auch darauf, dass der Nutzen dieser Therapie eine weitere Verwendung unterstützt.

Ernährung und arterielle Hypertonie: was ist wichtig?

Der Blutdruck nimmt mit dem Alter zu. Dies gilt für sämtliche Populationen auf allen Kontinenten, so der Referent **Prof. Dr. med. Paolo Suter**, Zürich. Dazu besteht ein Mismatch zwischen der Umwelt und dem Genom. Die neuralen Bahnen zur Nahrungssuche sind mit den Bahnen der körperlichen Aktivität gekoppelt. Nahrungssuche braucht viel Hirn via Muskelarbeit. Über die Zeit hat sich insbesondere das Verhältnis Na/K, zu einem Überschuss an Natrium umgekehrt. Die für die Krankheitslast führenden Risikofaktoren sind Tabak, Hypertonie, hoher BMI, Alkohol, körperliche Inaktivität, Diabetes, wenig Früchte/Gemüse, Hypercholesterinämie, wenig Hülsenfrüchte und zu viel Salz. Die Zunahme der Natriumkonzentration geht mit einer Zunahme des Blutdrucks einher. Nachtschichtarbeit hat interessanterweise einen Einfluss (Desynchronisation) auf den Na+-Metabolismus, d.h. entweder weniger Salz oder mehr Schlaf – wer die Wahl hat, hat die Qual... führte der Referent aus. Auch Migration und Akkulturation gehen mit einer Zunahme des Blutdrucks einher. In der Framingham Studie ist 65-75% des Risikos für Hypertonie durch Übergewicht bedingt. Die Salzsensitivität nimmt mit dem Alter und mit dem Körpergewicht zu. Statt der Poly-Pill empfiehlt der Referent das Poly-Meal (Wein 150ml/Tag, Fisch 4x pro Woche, dunkle Schokolade, Früchte und Gemüse, Knoblauch). Es gibt viele Empfehlungen – wichtig ist, dass man „es“. Die Take Home Message von Prof. Sutter ist erstens mehr Bewegung, zweitens gezügeltes Essen.

Neue orale Antikoagulantien: News und No-Nos

Die Nachteile der Vitamin K Antagonisten (VKA), wie Medikamenteninteraktionen, Interaktionen mit Nahrungsmitteln und die genetische Variabilität der Wirkung und weitere Unannehmlichkeiten sind hinreichend bekannt, erklärte **Prof. Dr. med. B.J. Gersh**, Rochester. Die Abneigung gegenüber Warfarin bei Ärzten, Patienten und den Medien ist weit verbreitet. Die kürzliche Zulassung von Dabigatran und der möglicherweise bald bevorstehende Rückzug von Warfarin haben Enthusiasmus und möglicherweise unrealistische Erwartungen erzeugt. Dabei ist festzuhalten, dass Warfarin günstig ist und allgemein als wirksam und relativ sicher gilt. Vor diesem Hintergrund ist die Entwicklung und Einführung neuer Antikoagulantien ein komplizierter Prozess. Weitere komplizierende Elemente sind die Notwendigkeit grosser nicht-Unterlegenheits- oder Überlegenheits-Studien, der Mangel an Antidot für viele dieser Medikamente und die Schwierigkeit eine therapeutische Range festzulegen, sowie das Fehlen von Langzeitdaten (Jackson K, Gersh BJ et al Amer Heart J 2008;155:829-40). Die Publikation der RE-LY-Studie und die Zulassung von Dabigatran, 56 Jahre nach der Erstzulassung von Warfarin könnte der Start zu einer neuen Ära sein. Die Vorteile von Dabigatran sind: keine Notwendigkeit für INR-Überwachung, ein relativ kurzer Wirkungseintritt, eine grössere Wirksamkeit bei höherer Dosis und die nachgewiesene Sicherheit. Nachteile sind die zweifache Tagesdosis und ihr Einfluss auf die Compliance, die Nichtreversibilität ausser durch Dialyse, nicht getestete Dosen für Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz, gastrointestinale Nebenwirkungen, höhere Kosten und ein höheres Risiko für Myokardinfarkt, welches noch ungeklärt ist. Andere neue orale Antikoagulantien wie die Faktor Xa Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban sind weitere Alternativen zu Warfarin. Der Referent betont, dass dies ein Bereich in Entwicklung von beträcht-

lichem Interesse ist, aber dass es noch die nächsten Jahre braucht, bevor der Platz dieser Medikamente im therapeutischen Armamentarium klar etabliert ist.

Lebertoxizität bei neuen Antikoagulantien, Paracetamol und Statinen

Über 1000 Medikamente und pflanzliche Stoffe sind potentiell toxisch, 20% aller Hospitalisationen erfolgen wegen Ikterus, 20-50% aller fulminanten Leberversagen sind Medikamenten-induziert, so **Dr. med. Res Jost**, Winterthur. 75% benötigen eine Lebertransplantation oder sterben. 80% der Fälle sind auf Paracetamol zurückzuführen (Tendenz steigend), der Rest ist idiosynkratisch. Das Spektrum der Manifestationen ist unterschiedlich, von der gering gradigen Erhöhung der Leberenzyme bis zum fulminanten Leberversagen. Jede Form von Lebererkrankung ist möglich. Die Früherkennung ist entscheidend. Leberversagen ist der häufigste Grund für den Marktrückzug bereits eingeführter Medikamente (Ximelagatran, Cerivastatin, Troglitazon). Verschiedene Patientenfaktoren führen zu erhöhter Lebertoxizität. In den meisten Fällen sind Leberkrankheiten per se kein Risikofaktor für erhöhte Toxizität.

Bei der Abklärung sind wichtig:

- ▶ Zeitpunkt Auftreten nach Therapiestart 3 Tage – 3 Monate
- ▶ Erholung nach Therapiestopp Tage bis Wochen
- ▶ Klinische Präsentation und Laborwerte abhängig vom Phänotyp des Leberschadens (immunallergische Reaktion (Rash, Eosinophilie, Athralgien)
- ▶ Medikament (bekannt hepatotoxisch? Dosis? Therapiedauer? CAVE: neu registrierte Medikamente
- ▶ Ausschluss anderer Ätiologien (Hepatitis A-E, ANA, Immunglobuline, Ferritin, US, Leberbiopsie).

Bei der Laborabklärung sind die Bestimmung von ALT und AP sowie des Bilirubins wichtig. Bilirubin und Transaminasenerhöhung weisen auf einen bedeutenden Leberschaden hin, der einen Grossteil der Hepatozyten betrifft, da zusätzlich zum Zelluntergang auch der Bilirubintransport gestört ist.

Lebertoxizität – neue Antikoagulantien/Statine: Bei Dabigatran spezielle Überwachung (FDA) nachdem Ximelagatran wegen Lebertoxizität zurückgezogen wurde. Rivaroxaban: 7 Fälle TA + Bilirubin-Erhöhung, 4 Exitus, Hepatitis B, ischämische H. Lebermetastasen, phlegmonöse Cholezystitis. Apixaban keine Bemerkungen. Statine: meistens minime Transaminasen-Erhöhlungen, transient, Leberwerte vor Therapie abnehmen, wenn normal keine routinemässigen Kontrollen ausser bei klinischem Verdacht. Number Needed to Harm (Leberversagen) 105-104. Bei diskreter Leberenzymerrhöhung sollte die Statintherapie nicht abgesetzt werden.

Lebertoxizität mit Paracetamol: Häufigstes Schmerzmittel (OTC), Kombinationspräparate, Wirkmechanismus unbekannt, schwacher COX Hemmer (?). Die Toxizität ist auf die Glutathiondepletion zurückzuführen, sie ist Dosisabhängig. Die FDA zieht den Rückzug von Paracetamol aus einigen populären analgetischen Kombinationsprodukten und eine Senkung der empfohlenen Maximaldosis in Betracht.

Thrombozytenaggregationshemmer 2013 – Gibt es Unterschiede?

Aufgrund der NSTEMI-Richtlinien 2011 und der STEMI-Richtlinie 2012m sind beim ACS mehrere antithrombotische Behandlungsmöglichkeiten möglich, stellte der Referent **Prof. Dr. med. Hans Rickli**, St. Gallen, fest. Prasugrel bzw Ticagrelor sind gemäss der TRITON- bzw

der PLATO-Studie Clopidogrel überlegen. Ein direkter Vergleich zwischen Prasugrel und Ticagrelor existiert im akuten Setting nicht. Für eine erfolgreiche Behandlung im Netzwerk ist eine klare und einfache Strategie hilfreich. Bei Kontraindikationen für die neuen Thrombozytenaggregationshemmer sowie bei Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation ist nach wie vor Clopidogrel indiziert bzw. sollen die neuen Medikamente nicht eingesetzt werden. Auch die Kombination mit neuen oralen Antikoagulantien ist nicht evidenzbasiert. Bei der elektiven PCI mit Stent-Implantation existieren noch keine konklusiven Daten für den Einsatz der neuen Thrombozytenaggregationshemmer. Clopidogrel in Ergänzung zu Aspirin ist nach wie vor indiziert und es gibt keine Indikation für den systematischen Einsatz der neuen Thrombozytenaggregationshemmer bei stabiler KHK. Gemäss der WOEST-Studie erleiden Patienten unter der alleinigen Therapie mit Clopidogrel ohne Aspirin weniger Blutungen und haben trotzdem nicht mehr Stent-Thrombosen. Das Ziel künftiger Studien besteht darin, ein Optimum zwischen Reduktion des Thrombose-Risikos und dem Blutungsrisiko zu finden. Nach Drug-Eluting Stents reduziert eine länger als 12 Monate dauernde duale Thrombozyten-Aggregationshemmung das Stent-Thrombose-Risiko nicht. Sie erhöht aber das Blutungsrisiko: 6 (-12) Monate bei stabiler KHK und Drug-Eluting Stents ist ausreichend.

Die Kontroverse um die PPI ist noch nicht ganz abgeschlossen. Entsprechend der Studien gibt es Hinweise, dass es sich nicht um einen einheitlichen Gruppeneffekt der PPI handelt, sondern dass ihre jeweilige Affinität zum Cytochrom P450-Isoenzym (CYP)2C19 und die relative Bedeutung dieses Stoffwechselweges bei ihrer Elimination eine entscheidende Rolle spielen. Bei Einsatz von Clopidogrel empfiehlt sich deshalb der Einsatz von Pantoprazol.

Frühe Therapie der Aortenklappensklerose bringt Benefit

Prof. Dr. med. Jamil Tajik von der Mayo Clinic in Scottsdale in den USA sprach in einer Präsentation über die Aortenklappensklerose und deren häufige Folge: die Aortenklappenstenose. Die Häufigkeit, eine Aortenklappensklerose zu entwickeln, steigt zwischen dem 50. und 75. Altersjahr von 0,5% auf rund 4% an. Als wichtige Risikofaktoren nannte Prof. Tajik ausser dem Alter auch einen hohen LDL-Spiegel und das Geschlecht: Statistisch haben Männer ein um 32% höheres Risiko, eine Aortenklappensklerose zu entwickeln, als Frauen.

Patientinnen und Patienten mit einer Aortenklappensklerose haben ein deutlich höheres Sterblichkeitsrisiko sowie eine deutlich höhere Prävalenz, andere Herz-/Kreislaufkrankheiten zu entwickeln. Eine frühe Diagnose der Sklerose und eine frühe Behandlung mit Statinen ist laut Prof. Tajik sehr wichtig. Studien zu Folge entwickeln Sklerose-Patienten, die Rosuvastatin (Crestor®) verabreicht bekommen, deutlich weniger schnell eine Aortenklappenstenose. Die dämpfende Wirkung des Statins auf die Progression der Krankheit ist dabei umso stärker, je früher mit der Therapie begonnen wird.

Aortenregurgitation hat selten angeborene Gründe

Ein pathologischer Rückfluss des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel hat verschiedene Ursachen. So können ein Aorta-Aneurysma oder Veränderungen der Aortenklappen zur Regurgitation führen. Wie Prof. **Dr. med. Heidi Conolly** vom Universitätsspital Rochester in England ausführte, gehört eine Dilatation der Aortenwurzel – etwa als Folge einer Arteriosklerose – bei 30% der Herzpatienten über 70 Jahren zu den häufigsten Ursachen. Patienten zwischen 50 und 70 Jahren weisen da-

gegen vor allem geschrumpfte Klappensegel auf, die Folge einer rheumatischen Erkrankung, einer Endokarditis oder iatrogen sein können. Bei 15% der Patienten ist die Zahl der Segelklappen verändert, sie haben statt drei deren vier oder nur deren zwei oder eine. Für die Klinik ist die Unterscheidung zwischen einer chronischen und akuten Regurgitation relevant. So weist gemäss Prof. Connolly das Herz bei der akuten Form keine anatomischen Veränderungen oder nur eine leichte Dilatation des linken Ventrikels auf. Der chronische Blutrückfluss aus der Aorta geht dagegen einher mit einer Vergrösserung des Herzens sowie einer hypertrophen und einer dilatierten linken Herzkammer sowie einer subendokardialen Linksherz-Fibrosis.

Genetischen Ursachen für den plötzlichen Herztod auf der Spur

Der plötzliche Herztod gehört zu den häufigeren kardiovaskulären Todesursachen. Betroffen sind hauptsächlich die Älteren mit ischämischen Herzkrankheiten. Bei jedoch 10% bis 15% lässt sich autopsisch häufig keine Todesursache feststellen. Die Athleten sind besonders gefährdet: Sie erleiden doppelt so häufig einen derartigen plötzlichen Herztod wie Nichtsportler. «Die Todesfälle sind oft auf Ionenkanal-Erkrankungen zurückzuführen, wie das Long-QT-Syndrom, die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie und das Brugada-Syndrom», erklärte **Dr. med. Argelia Medeiros-Domingo** vom Universitätsspital in Zürich. Diese Krankheiten werden autosomal-rezessiv oder dominant vererbt, einige mutierte Gene sind heute identifiziert. Die Ionenkanalkrankheiten scheinen auch eine bedeutende Rolle beim plötzlichen unerklärlichen Herztod bei Kindern zu spielen: Sie sind bei 10% der unter 1-Jährigen und bei 30% der über 1-Jährigen die Todesursache. Wie die Kardiogenetikerin weiter ausführte, existieren heute Gentests für eine Reihe von Ionenkanalkrankheiten. Sie sind nützlich, um die Diagnose bei klinisch ansonsten unauffälligen Patienten und deren Angehörigen zu stellen. Beim Long-QT Syndrom beispielsweise kann eine Risikostratifizierung durchgeführt werden.

Hypertrophe Kardiomyopathien haben oft genetische Ursachen

Der plötzliche Herztod ist oft eine gefürchtete Komplikation von hypertrophen Kardiomyopathien. Wie **Prof. Dr. med. Paul Elliott** vom Imperial College in London ausführte, gibt es keine klaren Symptome, die auf eine hypertrophe Kardiomyopathie hinweisen. Krankheitsanzeichen können Luftnot, Schwindel, Herzschmerzen, Rhythmusstörungen und Synkopen sein. Oft verläuft die Krankheit auch asymptomatisch. Die Diagnose erfolgt mittels Echokardiografie. Behandelt wird mit Medikamenten und/oder der Implantation eines Defibrillators zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes. Kardiomyopathien haben oft genetische Ursachen und mehrere unbestimmte Gendefekte. Zu den häufigen Risikofaktoren gehören Synkopen, hoher Blutdruck, nichtanhaltende Kamertachykardien sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie. Gemäss Prof. Elliott beeinflusst die Art des Risikofaktors die Wahrscheinlichkeit von Patienten mit einer Kardiomyopathie nicht, einmal an einem plötzlichen Herztod zu sterben. Diese steigt jedoch mit der Anzahl Risikofaktoren. Bei Patienten mit nur einem Risikofaktor kann der Behandlungs-Algorithmus für die Implantation eines Defibrillators nicht angewendet werden.

► **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**
 ► **Claudia Benetti**

Quelle: 11. Zürcher Review Kurs in Klinischer Kardiologie, 11.–13. April 2013, Zürich