

Verantwortlich:

Dr. med. Rolf Dörr
Praxisklinik
Herz und Gefäße
Heinrich-Cotta-Straße 12
D-01324 Dresden
Telefon (0351) 26936505
Fax (0351) 26936506
E-Mail: doerr@praxisklinik-
dresden.de;
praxisklinik-dresden.de

Inhalt

- | | |
|---|---|
| 54 Antithrombotika, Antianginosa, Antiarrhythmika
Neue Optionen für das kardiologische „Kerngeschäft“ | 58 Selektivverträge jetzt auch bei Kardiologen
Schwimmen der KBV ihre Felle davon? |
| 57 BNK fordert adäquate und bundesweit einheitliche Bezahlung
Von Honorargerechtigkeit noch keine Spur | 60 Service |

Antithrombotika, Antianginosa, Antiarrhythmika

Neue Optionen für das kardiologische „Kerngeschäft“

Themen, die den Kardiologen bewegen – dieses Motto hatte der Bundesverband Niedergelassener Kardiologen e.V. (BNK) für seine Jahresabschluss-tagung (27.–29. November 2009 in Garmisch-Partenkirchen) gewählt. Im Mittelpunkt der Vorträge und Diskussionen standen aktuelle Innovationen des kardiologischen „Kerngeschäfts“, nämlich neue Substanzen für die antithrombotische Therapie und für die Behandlung von Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Vorhofflimmern.

Antithrombotika sind wichtige pharmakologische „Werkzeuge“ der Kardiologen. Das Spektrum der Indikationen für eine antithrombotische Therapie ist breit. Es reicht von der Sekundärprävention der Arteriosklerose über das akute Koronarsyndrom (ACS) bis hin zur allgemeinen Thromboembolie-Prophylaxe und zur Therapie thromboembolischer Komplikationen. Eine alltägliche Herausforderung im kardiologischen Alltag ist auch die Embolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Das Bessere ist der Feind des Guten

„Die zahlreichen Präsentationen beim Europäischen Kardiologen-Kongress (ESC) und bei der Jahrestagung der American Heart Association (AHA) sind ein Beleg dafür, dass in diesem Bereich der Kardiologie vieles in Bewegung geraten ist“, meinte PD Dr. med. Dieter Ropers von der Kardiologischen Universitätsklinik in Erlangen. Diverse neue Substanzen hätten in klinischen Studien zeigen können, dass sie noch wirksamer als ältere Wirkstoffe und mit einem geringeren Nebenwirkungsrisiko, vor allem im Hinblick auf Blutungskomplikationen, assoziiert seien.

Die Diskussion über mögliche Interaktionen von Clopidogrel mit Protonenpumpenhemmern hat unter den Ärzten zu einer gewissen Verunsicherung bezüglich der Zuverlässigkeit der Clopidogrel-Wirkung geführt. Ob die Ergebnisse entsprechender In-vitro-Studien klinisch relevant sind, wird kontrovers disku-

tiert. Unbestritten jedoch ist, dass ein Teil der Patienten als Clopidogrel-Nonresponder angesehen werden muss. Daraus ergibt sich der Bedarf an neuen Thrombozytenaggregationshemmern, die eine zuverlässige Wirkung ohne Interaktionen garantieren.

Neuer Thrombozytenaggregationshemmer bei akutem Koronarsyndrom

Mit Ticagrelor dürfte in absehbarer Zeit ein im Unterschied zur Clopidogrel reversibler Thrombozytenaggregationshemmer zur Verfügung stehen. In der PLATO-Studie erwies sich diese Substanz bei Patienten mit ACS dem bisherigen Standard Clopidogrel als signifikant überlegen, ohne dass das Blutungsrisiko anstieg. Während einer 3-jährigen Beobachtungsdauer konnte durch Ticagrelor das Risiko des kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) signifikant von 11,7% unter Clopidogrel auf 9,8% gesenkt werden. Ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis trat in der Clopidogrel-Gruppe bei 5,1% der Patienten auf, unter Ticagrelor nur bei 4,0%. Bezüglich größerer Blutungsereignisse ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Allerdings entwickelten einige Patienten unter Ticagrelor eine reversible Dyspnoe, die ein Umsetzen auf Clopidogrel erforderte und deren Pathogenese bisher nicht geklärt werden konnte.

In der CURRENT-OASIS-7-Studie wurde die optimale initiale Dosis sowohl von Acetylsalicylsäure (ASS) als auch von Clopidogrel bei Patienten mit ACS untersucht. Für ASS ergaben sich hinsichtlich der Wirkung und der Blutungskomplikationen keine Unterschiede zwischen der 100- und der 300-mg-Dosierung, wie Ropers erläuterte. Anders bei Clopidogrel. Hier erwies sich die höhere Dosierung von 600 mg bezüglich des kombinierten Endpunkts Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall der 300-mg-Dosis als signifikant überlegen. Dies galt allerdings nur dann, wenn bei den betroffenen Patienten eine

perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde.

Götterdämmerung für Marcumar®

Es bedarf sicherlich keiner besonderen prophetischen Begabung, um vorherzusagen, dass die Marcumar®-Ära allmählich zu Ende geht. Dafür jedenfalls sprechen nach Meinung von Ropers die Ergebnisse der RELY-Studie, in der bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem weiteren Risikofaktor für eine Hirnembolie zwei Dosierungen des oralen direkten Thrombininhibitors Dabigatran-etexilat mit Warfarin verglichen wurden. Während die niedrige Dosierung von 2× 110 mg Dabigatran – bei signifikant geringerem Blutungsrisiko – das Schlaganfallrisiko vergleichbar gut wie Warfarin reduzierte, sank unter der höheren Dosierung von 2× 150 mg Dabigatran das Schlaganfallrisiko signifikant, allerdings mit einer vergleichbaren Blutungsrate wie unter Warfarin. Doch beide Dabigatran-Dosierungen reduzierten das Risiko für intrakranielle bzw. lebensbedrohliche Blutungen (Tabelle 1).

Bei isolierter Betrachtung der hämorrhagischen Schlaganfälle sank das Risiko unter 2× 150 mg Dabigatran um relative 74% und bei Gabe von 2× 110 mg um relative 69% im Vergleich zu Warfarin.

Stabile Angina pectoris auch nach invasiver Intervention häufig

Trotz PCI und Bypassoperation leiden viele KHK-Patienten unter einer stabilen Angina pectoris (AP). „Bei jedem fünften Patienten treten ein Jahr nach einem Myokardinfarkt bzw. einer erfolgreichen PCI pektanginöse Beschwerden auf“, berichtete Prof. Dr. Hendrik Bonnemeyer von der Kardiologischen Universitätsklinik in Kiel. Insgesamt leiden in Deutschland ca. 3,2 Millionen KHK-Patienten unter einer stabilen AP. Dabei handelt es sich um ein prognostisch relevantes Symptom mit einer Ein-Jahres-Mortalität von 4%. Risikofaktoren für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis bei solchen Patienten sind Alter, Diabetes mellitus, Linksschenkelblock und eine Auswurfbraktion < 40%.

Therapieziele bei Patienten mit stabiler AP sind zum einen die Verbesserung der Prognose und zum anderen die Beseitigung der Symptomatik mit konsekutiv gebesserter Lebensqualität. Die ESC-Richtlinien für die medikamentöse Therapie der AP empfehlen als vasoprotektive Basistherapie zur Verbesserung der Prognose die Gabe von ASS, Statinen und ACE-Hemmern bzw. AT₁-Blockern. Postinfarkt-Patienten sollten aus prognostischer Indikation zusätzlich einen Betablocker erhalten.

Für die symptomatische antianginöse Therapie eignen sich neben den kurz wirksamen Nitraten zur Anfallskupierung Betablocker, lang wirksame Nitrate und Kalziumantagonisten. „Doch die Gabe der bisher verfügbaren antianginös wirksamen Substanzen wird durch eine Reihe von Unverträglichkeiten und Kontraindikationen limitiert, so dass ein Bedarf

Tabelle 1. Ergebnisse der RELY-Studie.

Ereignis	Risiko unter Warfarin	Risiko unter 2× 110 mg Dabigatran	Risiko unter 2× 150 mg Dabigatran
Schlaganfall oder systemische Embolie	1,7%	1,5%	1,1%
Schlaganfall allein	1,6%	1,4%	1,0%
Blutungsereignisse	18,2%	14,6%	16,4%

an neuen innovativen Substanzen besteht“, meinte Bonnemeyer. Nachteilig bei Betablockern, Kalziumantagonisten und Nitraten seien ihre hämodynamischen Begleitwirkungen, besonders der Blutdruckabfall. Aber auch der negativ chronotrope und negativ inotrope Begleiteffekt kann für den Patienten nachteilig sein.

Neue antiischämische Substanzen bieten Vorteile

Neue, bereits für die Therapie der stabilen KHK zugelassene Substanzen sind Ranolazin und Ivabradin. Ranolazin entfaltet seine antiischämische Wirkung durch Hemmung des späten Natriumeinstroms in die Herzzellen. Dies ist aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll, weil es bei Myokardischämie zur Überladung der Herzmuskelzellen mit Natriumionen mit konsekutiver Kalziumüberladung kommt. Diese gestörte Natrium- und Kalziumhomöostase bewirkt eine Zellschädigung mit elektrischer Instabilität, die wiederum gefährliche Arrhythmien begünstigt. Die Kalziumüberladung vermindert zudem die diastolische Relaxation und erhöht die Wandspannung, was eine reduzierte Durchblutung und Mikrozirkulation des Myokards zur Folge hat. Blutdruck und Herzfrequenz werden durch Ranolazin nicht beeinflusst. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Substanz sowohl in der Monotherapie als auch kombiniert mit anderen Antianginosa die Häufigkeit der AP-Anfälle senkt und die Belastungsdauer und somit die Leistungsgrenze des Patienten erhöht; dies gilt auch für die Langzeittherapie.

Unbestritten stellt die Senkung der Herzfrequenz ein sinnvolles antianginöses Therapiekonzept dar: Der Sauerstoffverbrauch nimmt ab, die myokardiale Sauerstoffversorgung des Herzens und damit die Belastbarkeit des Patienten steigen. Auch konnte gezeigt werden, dass die Herzfrequenz gerade bei Patienten mit stabiler AP einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.

Mit dem I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin steht eine Substanz zur Verfügung, die eine effektive und gut verträgliche Senkung der Herzfrequenz garantiert. Die BEAUTIFUL-Studie belegt, dass Ivabradin bei Patienten mit stabiler KHK tödliche und nichttödliche Myokardinfarkte verhindern kann – allerdings nur bei einer Ausgangsfrequenz > 70 Schläge/min. Besonders von diesem Therapieprinzip profitieren Patienten mit rezidivierender AP. Bei diesen wurde

durch Ivabradin der kombinierte Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisation wegen eines tödlichen oder nichttödlichen Myokardinfarkts) um relative 24% reduziert. Die Häufigkeit einer stationären Aufnahme wegen eines kardiovaskulären Ereignisses ging um 42% zurück, bei Patienten mit einer Herzfrequenz > 70/min gar um relative 73%. Nach den vorliegenden Studienergebnissen ist Ivabradin auch mit anderen Antianginosa inklusive Betablockern kombinierbar.

Dronedaron – neue Option bei Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im kardiologischen Alltag. „Insgesamt ist die Prognose quoad vitam bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu solchen mit stabilem Sinusrhythmus deutlich schlechter“, erläuterte Prof. Dr. Thorsten Lewalter, Bonn. Gefürchtete Komplikationen bei Vorhofflimmern sind kardioembolische Ereignisse sowie die Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion im Sinne einer Tachykardiomyopathie.

Nach den Resultaten früherer Studien (AFFIRM- und RACE-Studie) musste man bisher davon ausgehen, dass eine Rhythmuskontrolle das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Vorhofflimmern nicht signifikant bessert. Diese enttäuschenden Resultate sind jedoch Ausdruck der Tatsache, dass mit den bisher verfügbaren Antiarrhythmika bei der Mehrzahl der Patienten keine dauerhafte Stabilisierung des Sinusrhythmus gelingt. Darüber hinaus wurden in der Rhythmuskontroll-Gruppe die Patienten im Vertrauen auf die antiarrhythmische Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen seltener effektiv antikoaguliert. Doch eine Analyse derjenigen Patienten, bei denen eine effektive Rhythmuskontrolle gelang, zeigt, dass die Stabilisierung des Sinusrhythmus durchaus auch prognostisch günstig ist.

„Mit Dronedaron steht jetzt eine neue antiarrhythmische Substanz zur Verfügung, die sich zwar von Amiodaron ableitet, aber keine Jodatome enthält, so dass keine Nebenwirkungen bezüglich Schilddrüse und Lunge zu befürchten sind“, berichtete Prof. Dr. Karlheinz Seidl vom Herzzentrum in Ludwigshafen. In einem umfassenden Studienprogramm konnte dokumentiert werden, dass Dronedaron sowohl bei der Erhaltung des Sinusrhythmus als auch bei der Frequenzkontrolle eine gute Wirkung entfaltet. In der ATHENA-Studie ließ sich zudem erstmals für ein Antiarrhythmikum belegen, dass Dronedaron, zusätzlich zur Standardtherapie gegeben, auch die Prognose betroffener Patienten bessert. So wurde durch Dronedaron der kombinierte Endpunkt (Hospitalisierung und Tod wegen eines kardiovasku-

lären Ereignisses) um relative 24% gesenkt. Das Risiko für ein arrhythmogen bedingtes tödliches Ereignis sank um relative 45% und das Gesamttodesrisiko um relative 16%. Diese Daten dürften Anlass sein, den Stellenwert der antiarrhythmischen Rhythmuskontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern neu zu definieren. Auch könnte sich die Frage stellen, ob man in Zukunft auch asymptotische Patienten mit Vorhofflimmern einer antiarrhythmischen Therapie mit Dronedaron zuführen sollte.

Katheterablation auf dem Vormarsch

Extrasystolen, die von versprengtem Vorhofgewebe in den Pulmonalvenen ausgehen, können Vorhofflimmern triggern. Im weiteren Krankheitsverlauf kommen auch strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen der Vorhofmuskulatur im Sinne eines vulnerablen Substrats hinzu. Dazu gehören die verkürzte Refraktärzeit im Sinne eines elektrischen Remodelings und die dehnungsinduzierte Fibrose. „Vorhofflimmern verändert das elektrophysiologische Milieu auf eine Weise, die die Persistenz der Rhythmusstörung begünstigt“, erklärte Lewalter.

Ausgehend von diesen pathophysiologischen Erkenntnissen hat sich die Pulmonalvenen-Isolation als innovatives Therapieverfahren etabliert. „Trotz überzeugender Erfolge gibt es noch eine Reihe offener Fragen, beispielsweise jene nach der optimalen Methode und Energieform“, so Prof. Dr. Ellen Hoffmann, München. Eine Katheterablation sei nur bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern indiziert oder bei persistierendem symptomatischem Vorhofflimmern, wenn Klasse-I- oder -III-Antiarrhythmika keine ausreichende Wirkung gezeigt haben. In Einzelfällen empfehle sich die Katheterablation aber auch als Methode der ersten Wahl.

Trotz großer Fortschritte treten in 3–6% der Fälle schwerwiegende Komplikationen auf, die zu 0,1% sogar tödlich verlaufen. Zu den möglichen Komplikationen zählen Pulmonalvenenstenose, Perikardtamponade, TIA bzw. Apoplex, AV-Fistel, Hämatorax und ösophagoatriale Fistelbildung, die zu einer tödlichen Luftembolie führt. Letztere und auch die Pulmonalvenenstenose sind sogenannte Wärmekomplikationen. Um diese zu vermeiden, wurden neue Techniken entwickelt, insbesondere die Kryoballon-Ablation. Erste Ergebnisse mit dieser Methode zeigen eine primäre Erfolgsrate, die mit jener der Radiofrequenz-Ablation vergleichbar ist (primäre Erfolgsrate 97%, Erfolgsrate nach 12 Monaten bei paroxysmalem Vorhofflimmern 74%, bei persistierendem Vorhofflimmern 42%).

Dr. med. Peter Stiefelhagen