



highlights



„Ordinarienstudie“ am Start

Prüfkonzept „PETN bei pulmonaler
Hypertonie“

Seite 3



Kardiovaskuläre Premieren Bericht vom ESC-Kongress 2008 in München

Seite 4



PETN - das Lanzeitnitrat mit besonderen Talenten

Die PENTA-Studie auf dem AHA
Kongress 2008

Seite 15



Ganz aktuell von unserem
Amerika-Korrespondenten

58th Annual Scientific Session
MARCH 29 - 31 • ORLANDO

In die Fortschrittseuphorie mischt sich ökonomische Ratlosigkeit

Ganz aktuell von der ACC:

Studienreigen von der Prävention bis zur Intervention

Der Spannungsbogen reißt nicht ab, die Kardiologie ist mit allen ihren Subspezialisierungen weiter auf Optimierungskurs. Auf der 58. Jahrtagung des American College of Cardiology Ende März in Orlando gab es wieder ein eindrucksvolles Schaulaufen von Studienergebnissen aus allen Bereichen, allen voran aus den Labors der Interventionalisten, die offenbar derzeit auf einer Welle des Erfolges surfen können.

Ein zentraler Punkt macht freilich weltweit Kopfschmerzen: Wer soll künftig die Forschung und den Einsatz der High-tech-Kardiologie vom 64-Zeiler oder den Cardio-MRT bis zu den neuen Schirmen und Klappen bezahlen? Ratlosigkeit mischte sich in die Fortschrittseuphorie.

Unter den zahlreichen Studien, die in Orlando vorgestellt wurden, sind hier einige wenige streiflichtartig hervorgehoben, ohne freilich den Anspruch erheben zu wollen, dass sie die wichtigsten sind: Eine subjektive Blütenlese mit Blick auch auf deutsche Beiträge.

Risikostratifizierung: Am Koronarkalk den Herzinfarkt erkennen?

Die Bestimmung des koronaren

Kalziumgehalts ermöglicht eine bessere Abschätzung des Herz-Kreislauf-Risikos als die klassischen Risikofaktoren. Das ist die Kernbotschaft der im Großraum Essen durchgeführten Heinz Nixdorf Recall Studie (The Heinz Nixdorf Risk Factors Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle), eine der von der Fachwelt mit großer Spannung erwarteten Präventionsstudien.

Professor Raimund Erbel meinte, dass man künftig nicht nur die klassischen Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Hypertonie, Familiengeschichte, Alter und Geschlecht ins Kalkül ziehen sollte, sondern auch den Koronarkalk, wenn es darum geht,

das kardiovaskuläre Risiko eines asymptomatischen Patienten zu bestimmen. Optimal ist die Risikostratifizierung, wenn sowohl die herkömmlichen Faktoren als auch der Kalk-Score berücksichtigt werden.

Im Mittelpunkt stehen dabei Personen, deren Einordnung in eine Gruppe mit niedrigem oder hohem Risiko nicht gelingt. Eine genauere Klassifizierung dieser Personen verbessert auch ihre Prognose - so die Hoffnung. Wer aus dieser Gruppe einen hohen Kalk-Score hat, sollte nach Ansicht von Erbel nachhaltig zu Lebensstilveränderungen angehalten werden, vielleicht auch mit medikamentöser Unterstützung,

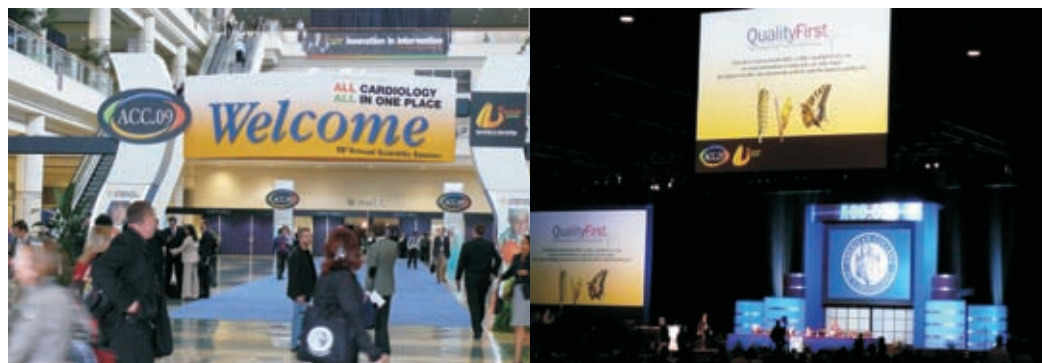
PETN (Pentalong®) Klassiker im neuen Outfit



Im neuen Design erscheint seit 1. Januar der Nitratklassiker PETN (Pentalong®, Pentaerithryltetranitrat). Actavis passt den optischen Auftritt des Langzeitnitrats an das Erscheinungsbild der international tätigen Actavis Group an. PETN zählt mit 1,5 Mio. Verordnungen jährlich – das entspricht 300.000 Patienten – zu den top 50 Präparaten in Deutschland. Die Gründe für den Erfolg liegen nicht zuletzt in den großen Unterschieden, die das Nitrat zu anderen Präparaten dieser Gruppe zeigt. So fehlen die bei Nitraten üblichen unerwünschten Wirkungen wie Toleranzentwicklung, Kopfschmerzen und auf Dauer die Schädigung des Endothels.

Im Gegenteil, PETN scheint das Endothel sogar zu schützen, wie die auf dem AHA-Kongress im November in New Orleans erstmals vorgestellte PENTA-Studie (Circulation 2008; 118: S 300) gezeigt hat. „Wir haben lange über diesen Schritt nachgedacht“, so Thomas Heinemann, Geschäftsführer der deutschen Actavis-Tochter, „es gehört auch eine gewisse Risikobereitschaft zu einer solchen Maßnahme. Schließlich handelt es sich um eine große Zahl von Patienten und Ärzten, die mit der bisherigen Verpackung vertraut sind.“ Um jegliche Verunsicherung zu vermeiden, wurde für Ärzte und Patienten eine Gratis-Pentalong®-Hotline (Tel. 0800-9991223) eingerichtet.

Weitere Informationen unter www.pentalong.de.



während Personen mit niedrigem Score sich über eine günstige Prognose freuen können.

Präventivchemotherapie: Polypille schafft erste Studienhürde

Vor nun 6 Jahren traten die Engländer J. Wald und M R Law vom Wolfson Institute of Preventive Medicine in London mit der Frage an die Weltöffentlichkeit, weshalb man die wichtigsten Substanzen gegen die Risikofaktoren von Herz-Kreislaufkrankungen denn nicht in einer Pille kombinierte, um so die kardiovaskuläre Mortalität um mindestens 60 % zu senken? Hohn und Spott, aber auch viel Applaus waren das Echo und die Idee begann in einigen kreativen Köpfen zu arbeiten.

TIPS (The Indian Polycap Study) war eine auf 3 Monate angelegte Sicherheitsstudie, die zeigen sollte, ob nennenswerte Verbesserungen der kardiovaskulären Risikofaktoren erwartet werden können. Die TIPS-Population bestand aus 400 im Durchschnitt 54-jährigen Probanden (n= 2.053) mit einem mittleren Blutdruck von 134/85 mmHg, Gesamtcholesterin von 180, LDL von 117 und HDL von 44 mg/dl, ein Drittel davon waren Diabetiker. Der Aufbau dieser 9-armigen Studie war ziemlich ausgefeilt: 400 von ihnen bekamen die Polypille aus fünf Komponenten. Verglichen wurde mit 8 Einzelgruppen (n= 200), die jeweils nur eine Substanz oder Zweier/Dreier-Kombinationen aus ihnen erhielten.

Das Innenleben der Polypille (Polycap®):

- Thiazid (12,5 mg/d);
- Atenolol (50 mg/d);
- Ramipril (5 mg/d);

- Simvastatin (20 mg/d);
- ASS (100 mg/d).

Insgesamt ergab sich mit der Polypille eine signifikante Reduktion von LDL, Blutdruck und auch der Blutgerinnung (Aggregabilität). Die Projektionen, und mehr sollte aus den bisherigen Daten nicht gemacht werden, lassen unter der Polypille eine Abnahme der KHK um 62% und des Schlaganfalls um 48% erwarten.



Statine zu verschreiben reicht nicht

Leitliniengemäße Sekundärprävention mit Statinen macht in Europa und Kanada größere Probleme als häufig angenommen. Das zeigte erneut die internationale DYSIS-Studie (Dyslipidemia International Study) an über 22.000 Patienten, die A.K.Gitt, Ludwigshafen, vorgestellt hat.

Es handelt sich dabei um eine Querschnittsstudie an insgesamt knapp 3.000 Zentren in Europa und Kanada, in denen ambulante Patienten unter Statintherapie konsekutiv kontrolliert wurden; aus Deutschland stammten 4.260 Patienten, überwiegend versorgt

von Allgemeinärzten (73,6%), die restlichen 26,4% waren Kardiologen, Endokrinologen und Internisten.

Die Einschlusskriterien: Personen über 45 Jahre unter Statinen mit dokumentierten Lipidprofilen über mindestens drei Monate. 70% des Studienkollektivs hatten eine KHK oder ein Risiko-Äquivalent, 56% waren Diabetiker, 58% hatten ein Metabolisches Syndrom (nach den ATP III Kriterien). Zwei oder mehr Risikofaktoren wiesen 18,8% auf und keinen oder nur einen Risikofaktor nur 11%.

Die Ergebnisse sind ernüchternd, zeigen sie doch, dass trotz Statintherapie ein großer Teil der überwiegend mit hohem Risiko belasteten Patienten die Ziele nicht erreicht: Insgesamt hatten nur 26% der KHK-Patienten Normalwerte bei LDL, HDL und Triglyzeriden. 43,4% der KHK-Patienten und 79,1% der Patienten mit KHK-Risiko-Äquivalent (vor allem Diabetiker) erreichen die LDL-Ziele nicht, selbst 16,7% der fast risikofreien Personen verfehlten sie. Von jenen, die das LDL-Klassenziel nicht erreicht haben, wiesen zwei Drittel zusätzlich ein zu niedriges HDL und/oder erhöhte Triglyzeride auf.

Die Konsequenz für die Praxis: Statine verschreiben allein reicht nicht, es sollten auch Zielwerte erreicht werden, um den sekundärmedizinischen Benefit voll auszuschöpfen.. Dosiserhöhungen oder Präparatewechsel bieten sich dazu an.

Dr. med. Jochen Aumiller



PETN „Ordinarienstudie“ am Start



Foto: J. Aumiller

Abb. 1: Die „Macher“ der ersten deutschen „Ordinarienstudie“, v. l.: Prof. Andreas Mügge, Prof. Georg Nickenig, Prof. Erland Erdmann, Prof. Karl Werdan, Prof. Thomas Meinertz, Prof. Heinz T. Schneider (verd.), Prof. Günter Breithardt, Dr. Dirk Stalleicken, Prof. Thomas Münzel, Prof. Berndt Lüderitz, Prof. Heyo K. Kroemer (verd.), Prof. Stephan B. Felix, Prof. Michael Böhm, Prof. Bernhard Maisch. Weitere Teilnehmer (nicht auf dem Bild) der Veranstaltung waren Prof. Ruth Strasser, Prof. Christoph Bode, Prof. Martin Borggrefe, Prof. Thomas Eschenhagen, Prof. Axel Frey, Prof. Hugo Katus, Prof. Heinz-Peter Schultheiss, Prof. Heribert Schunkert, Prof. Gerhard Steinbeck

Das Prüfkonzept „PETN bei pulmonaler Hypertonie (PH)“, das von Professor Erland Erdmann aus Köln entwickelt wurde, haben deutsche kardiologische Ordinarien am Rande der letzten Jahrestagung der American Heart Association eingehend diskutiert. Diese These wird jetzt unter der wissenschaftlichen Koordination

von Professor H.T. Schneider aus Bonn und auf Grundlage einer Pilotuntersuchung an 13 Patienten als erste deutsche „Ordinarienstudie“ prospektiv,

doppelblind und randomisiert geprüft werden.

Bereits in früheren Untersuchungen von Elkayam et al. war eine Abnahme des pulmonalen Drucks bei Herzinsuffizienz durch Nitroglycerin nachgewiesen worden. Das Therapiekonzept blieb jedoch ohne jegliche Relevanz, weil Toleranzphänomene die Wirkung beschränkten. In den vergangenen Jahren haben experimentelle und klinische Untersuchungen mit Pentaerithryltetranitrat (PETN,

Pentalong®, Actavis Deutschland) belegt, dass Nitrate aufgrund ihrer unterschiedlichen hämodynamischen und biochemischen Wirkung nicht länger als homogene Substanzklasse betrachtet werden können. PETN erzeugt keine Nitratintoleranz und verhindert zudem die Progression der endothelialen Dysfunktion wie beim AHA-Kongress 2008 als Ergebnis der PENTA-Studie gezeigt wurde.

Professor Erland Erdmann und Professor Christian Schneider, beide Köln, konnten in einer Pilotuntersuchung mit PETN und 13 Patienten mit PH zeigen, dass das Nitrat sowohl akut (unter 72 Stunden, Median 2 Tage) als auch chronisch (über 72 Stunden, Median 9 Tage) zu einer signifikanten Abnahme des maximalen pulmonalen-arteriellen Drucks führt. Das traf sowohl für das Gesamtkollektiv zu, als auch für den über drei Tage hinaus währenden Effekt (10 Patienten). Zum Steering Committee unter Erdmanns Leitung gehören die Professoren Christoph Bode, Freiburg, Michael Böhm, Homburg, Thomas Eschenhagen und Thomas Meinertz, beide Hamburg, Andreas Mügge, Bochum, sowie Ruth Strasser aus Dresden. Im Januar verabschiedeten die Ordinarien das Prüfkon-

zept, für das H.T. Schneider ein schriftliches Koordinationsverfahren entwickelt hatte. Demnach lautet die Hypothese, die geprüft werden soll: „PETN verbessert bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge einer links-/biventrikulären Herzinsuffizienz die körperliche Leistungsfähigkeit und hämodynamische Parameter“. In die Studie sollen ca. 40 bis 90 ambulante oder hospitalisierte Patienten mit dokumentierter pulmonaler Hypertonie und biventrikulärer Herzinsuffizienz eingeschlossen werden. Die Studiendauer soll einschließlich Therapie- und Beobachtungszeitraum 12 Wochen betragen. Vorher wird die Konzeption durch Einzelbeobachtungen überprüft und eine Detailformulierung des Studienplanes erarbeitet. Die Koordination hat H.T. Schneider übernommen, der als Bindeglied zwischen Scientific Community und dem Sponsor, Actavis Deutschland in Langenfeld, fungiert.

Aufgrund des besonderen Studienkonzeptes und der außerordentlichen personellen und institutionellen Struktur werden außergewöhnlich hohe Erwartungen an diese erste deutsche Ordinarienstudie geknüpft.

Glukose-konzentrierte Diabetes-Therapie ist obsolet



Prof. Erland Erdmann, Köln

Köln - Bei einer Fortbildungsveranstaltung Mitte Januar im Herzzentrum Köln, stellte dessen Leiter, Professor Erland Erdmann,

fest, dass die noch immer als Standard geltende Blutzucker-konzentrierte Therapie des Typ 2 Diabetes überholt sei. Erdmann beruft sich dabei auf das aktuelle Positionspapier der drei großen amerikanischen Gesellschaften: American Diabetes Association (ADA), American College of Cardiology (ACC) und American Heart Association (AHA). Jay S. Skyler et al. (Circulation 119;2009) untersuchten dazu die großen Diabetes-Studien der letzten Zeit und kamen zu dem Ergebnis, dass die intensive Blutzucker-Senkung allein das KHK-Risiko nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse in Kürze:

- die Patienten in den Studien ACCORD, ADVANCE und VADT waren alle nach heutigen Leitlinien gut behandelt;
- je niedriger der Blutzuckerwert, umso besser, ist falsch; Ziel ist ein HbA1c von etwa 7%;
- Blutdruck und Lipidwerte sind wichtiger als Blutzuckerwerte;
- Das Glukose-zentrierte Weltbild ist falsch!



Abb. 2: Prof. H.T. Schneider koordiniert die erste deutsche Ordinarienstudie

Foto: Hajo Zivla



Oxidativer Stress und Endothelfunktion – Brückenschlag zwischen Kardiologie und Diabetologie lautet der Titel

des Booklets mit den Vorträgen des Symposiums, das Actavis am 17. April in Mannheim veranstaltet. Herausgeber sind Prof. Berndt Lüderitz, Bonn, und Prof. Malte Kelm, Düsseldorf

Neuer Therapieansatz bei chronischer Herzinsuffizienz?

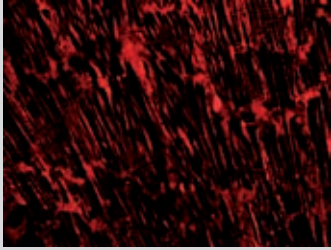


Abb.: Unter einem konfokalen Lasermikroskop zeigt die kräftige rote Färbung der untersuchten Herzzellen, dass sie das mit einem roten Fluoreszenzfarbstoff markierte Antagomir aufgenommen haben.

Bildquelle: Engelhardt/TU München

Eine aktuelle Publikation in *Nature* zeigt, dass eine Regulation der Mikro-RNA-Aktivität kardialen Gewebeschäden vorbeugen kann. Einen neuen Ansatz in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sehen Dr. Thomas Thum sowie Carina Groß aus Würzburg und Professor Stefan Engelhardt aus München laut einer aktuellen Veröffentlichung in *Nature* (2008; 456: 980). Erstmals konnten sie in experimentellen Untersuchungen nachweisen, dass eine Modulation der Micro-RNA-Moleküle, insbesondere eine Antagonisierung der Micro-RNA-21, strukturelle und funktionelle Schädigungen des Herzens verhindern oder bestenfalls sogar beheben kann.

Die Wissenschaftler haben entdeckt, dass die Micro-RNA-21 in kardialen Fibroblasten an der Entstehung von fibrotischem Gewebe im Interstitium beteiligt ist. In Fibroblasten insuffizienter Herzen ist die Micro-RNA-21 selektiv erhöht und bewirkt indirekt eine Steigerung der Aktivität der so genannten ERK-MAP-Kinase, fanden die Wissenschaftler heraus. Das führe dann schließlich zur Fibrosierung des Gewebes.

Die Würzburger Arbeitsgruppe um Professor Johann Bauersachs hat jetzt mit einer Untersuchung zum Einfluss von PETN (Pentalong®) auf die Micro-RNA-21 begonnen.

Kardiovaskuläre Premieren

Europäischer Kardiologen-Kongress in München vom 30. August bis 3. September 2008

Zahlreiche spektakuläre Studien hatten in München Premiere. So zeigten GISSI-HF und SEAS die Grenzen der Statine auf, die in den letzten Jahren bereits den Ruf von kardiovaskulären Allheilmitteln angedichtet bekommen haben. Neu allerdings ist ihr Nutzen bei Eingriffen an peripheren Gefäßen, perioperativ gegeben (DECREASE III). Für nachhaltige Diskussionen sorgten vor allem zwei Studien: BEAUTIFUL testete die Frequenzsenkung bei Patienten mit stabiler KHK und Linksherzinsuffizienz.

SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study): Studienleiter Terje Petersen, Oslo/Norwegen, enthüllte, dass die kombinierte Gabe von Simvastatin und Ezetimib zwar die mittleren LDL-Spiegel der Patienten mit Aortenstenose um 50 % senkte, aber den primären Endpunkt, die Progression der Stenose, wie auch das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen, genauso wenig beeinflussen konnte, wie Placebo. Allerdings fiel eine Häufung von Krebsfällen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, ein Zufallsergebnis, wie die Oxforder Statistiker-Gruppe um Sir Richard Peto zu wissen glaubt.

SEAS: Ezetimib angeschlagen

Insgesamt waren 1.873 Patienten nach echokardiographischer Diagnose einer leichten bis mittelschweren, aber noch asymptomatischen Aortenstenose rekrutiert worden. Studienhintergrund war die Hypothese, dass Hyperlipidämie ein Risikofaktor auch für die Entwicklung einer Aortenstenose sein könnte. So erhielten die Patienten ein Jahr lang täglich 40 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib in einer Fixkombination oder Placebo. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus schweren kardiovaskulären Komplikationen



Abb. 1: Das Münchner Messezentrum fasste die 30 500 Kardiologen aus aller Herren Länder problemlos

einschließlich Tod aus kardiovaskulären Ursachen, Ersatz der Aortenklappe, nicht-tödlicher Herzinfarkt, stationäre Einweisung wegen instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Revaskularisation oder ischämischer Schlaganfall.

In der Simvastatin-Ezetimib-Gruppe erreichten 333 Patienten (35,3%) den primären Kombinationsendpunkt, in der Placebo-Gruppe 355 Patienten (38,2%) bei einem p von 0.59. Ein Aortenersatz musste in der Verumgruppe bei 267 Patienten (28,3 %), in der Placebogruppe bei 278 (29,9%) durchgeführt werden. Was aber besonders irritiert: Unter Verum kam es zu 105 Krebsfällen – ohne dass ein Organsystem bevorzugt worden wäre - unter Placebo waren es 70 Fälle.

Die positiven Daten: Unter der aggressiven Lipidsenkung ereigneten sich weniger ischämische kardiovaskuläre Komplikationen: 28,3 % versus 29,9 % unter Placebo.

Ob mit SEAS nun die Hoffnungen geschwunden sind, durch aggressive Lipidsenkung die Entwicklung einer Aortenstenose aufhalten zu können, wird unterschiedlich gesehen. Eine Reihe von Experten, einschließlich Studienleiter

Petersen, will die Flinte noch nicht ins Korn werfen. Zumindest sollte man bis Frühjahr 2009 warten, dann werden vermutlich auf der Tagung des American College of Cardiology die Ergebnisse der ASTRONOMER-Studie vorgestellt. Sie versucht mit dem hochwirksamen, aber in Deutschland leider nicht eingeführten Rosuvastatin die Progression zur Aortenstenose einzudämmen.

GISSI-Herzinsuffizienz-Studie: Der zusätzliche Einsatz eines Statins, in diesem Falle Rosuvastatin, bringt keinen therapeutischen Gewinn im Gegensatz zu den Omega-3-Fettsäuren, deren Wirkung sich allerdings als moderat aber zuverlässig herausstellte.

Die groß angelegte Langzeitstudien-Serie GISSI prüfte an etwa 7.000 Herzinsuffizienz-Patienten, ob sich die zusätzliche Gabe eines Statins oder auch von Fischölkapseln (Omega-3-Fettsäuren) klinisch positiv niederschlägt. GISSI-HF steht für "The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure".

Was das Statin betrifft, so wurden die Hoffnungen enttäuscht: Weder die Morbidität noch die Mortalität war in der Statin-Gruppe

im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert.

Fischöl: „Effektiv, sicher, einfach und billig“

Und in der Anschlussstudie mit



Abb. 1: Nach einem bayerischen Volksstück soll regelmäßig ein Engel vom Himmel kommen, um im Landtag für Ordnung zu sorgen. Diesmal hat er sich von den Kardiologen ablenken lassen. Im Landtag ging es auch deshalb drunter und drüber (Landtagswahl in Bayern)

der täglichen Supplementierung von 1 g Omega-3-Fettsäuren ergab sich eine relative Reduktion der Gesamtmortalität von 9 %. Nach Meinung der Studienleiter zwar ein bescheidener Erfolg, er wurde aber bei Patienten erzielt, die bereits eine leitliniengerechte Standardmedikation erhielten. Außerdem war der Effekt der Fischölkapseln in allen Subgruppen und Analysen konsistent nachweisbar. Wie Dr. Luigi Tavazzi, Pavia, resümierte: „Eine effektive, sichere, einfache und billige Option für Patienten mit Herzinsuffizienz“.

Die Ergebnisse in absoluten Zahlen: In der Gruppe mit Omega-3-Fettsäure waren nach 3,9 Studienjahren 27,3% der Patienten verstorben, in der Placebo-Gruppe 29,1%. Der zweite primäre Endpunkt war eine Kombination aus Gesamtmortalität und Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Komplikationen: 56,7% versus 59% in der Placebogruppe.

Auch wenn noch Fragen zum Wirkmechanismus bestehen, kann die Therapie mit Omega-3-Fettsäuren künftig in die kurze Liste mit evidenz-basierten Medikamenten für Patienten mit Herzinsuffizienz

aufgenommen werden, ergänzte Dr. Gregg Fonarow, Los Angeles, in seinem Editorial, das die Originalveröffentlichung im „Lancet“ begleitete.

Statine bei Herzinsuffizienz nutzlos

Enttäuschung bei der Vorstellung der Statin-daten. Unter 10 mg Rosuvastatin waren nach fast 4 Jahren 29 %, unter Placebo 28% gestorben. Der kombinierte primäre Endpunkt: 57% versus 56% in der Placebogruppe. Obwohl der mittlere LDL-Spiegel signifikant gesenkt und das Statin auch gut vertragen wurde, blieb der klinische Nutzen aus. Damit wurden auch die Ergebnisse von CORONA (Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure) von 2007 bestätigt.

Was das für die Praxis bedeutet? Darüber wird nun viel diskutiert. Jedenfalls sollten Patienten mit Herzinsuffizienz nicht mehr neu auf ein Statin eingestellt werden. Ob Statine, die zur antiatherosklerotischen Therapie angeordnet wurden, nun bei den Herzinsuffizienten abgesetzt werden sollte, wird unterschiedlich gesehen. Fonarow vermutet, dass Statine nichts mehr bringen, wenn sich die Herzinsuffizienz manifestiert hat.

BEAUTIFUL-Studie: Die BEAUTIFUL-Studien haben eine neue Diskussion in der Kardiologie losgetreten: Welche Rolle spielt

die Herzfrequenz bei Patienten mit stabiler KHK und Linksherzdysfunktion? Vor allem: Bringt die medikamentöse Senkung von Frequenzen über 70 prognostische Vorteile? Offenbar nicht mit der Prüfsubstanz Ivabradin.

Es geht um ein Konzept und eine neue Substanz. Das Konzept lautet: Die Senkung der erhöhten Herzfrequenz wirkt sich bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und linksventrikulärer Dysfunktion günstig auf die Prognose aus. Das konnte belegt werden, und zwar anhand der Plazebogruppe der BEAUTIFUL-Studie. Frequenzen über 70 korrelierten geradezu linear mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität.

Problematischer ist die Frage, ob der neue Frequenzbremsen Ivabradin die klinischen Endpunkte verbessert. Ivabradin ist ein so genannter I_f -Inhibitor, der im Sinusknoten angreift und die Herzfrequenz senken kann, ohne wie die Betablocker auf die Katecholamine oder andere Hormonsysteme Einfluss zu nehmen. (BEAUTIFUL steht für MorBidity-Mortality EvAIUaTion of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left VentricULar Dysfunction).

Ivabradin ist allerdings den Erfolgsnachweis schuldig geblieben: Kein Unterschied im primären Kombinationsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Einweisung wegen Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz) zwischen Prüf- und Kontrollgruppe. Auch in einer präspezifizierten Untergruppe von Patienten, deren Herzfrequenz über 70 lag und bei denen die feste Hoffnung bestand, dass sich das Konzept beweisen würde, ergab sich kein signifikanter Unterschied beim primären Endpunkt. Allerdings fielen in dieser Untergruppe sekundäre Endpunkte zugunsten von Ivabradin aus: weniger stationäre Einweisungen wegen tödlichem und nicht-tödlichem Herzinfarkt (relative Reduktion um 36%) sowie weniger Einweisungen wegen

Neue Homepage für den Klassiker: www.pentalong.de



Unter www.pentalong.de gibt es seit Anfang des Jahres wichtige Informationen und ständig aktualisierte Neuigkeiten zum Thema KHK, insbesondere Angina pectoris und PETN. Nachdem Actavis das am meisten verordnete Langzeitnitrat PETN (Pentalong®, Pentaerithryltetranitrat) zum Anfang dieses Jahres rein äußerlich an das Erscheinungsbild der Unternehmensgruppe angepasst hat, folgt gleichzeitig die neue Homepage unter www.pentalong.de für Ärzte, Patienten und Apotheker.

Auf der Internetseite gibt es Basisinformationen zur KHK, insbesondere zur Angina pectoris, aktuelle Neuigkeiten und wissenschaftliche Publikationen und Hinweise auf aktuelle Fortbildungsveranstaltungen. Über einen Service-Link können wissenschaftliche Publikationen und Informationen kostenlos direkt bei Actavis angefordert werden. Auch Fach- und Gebrauchsinformationen zu PETN können von hier sofort heruntergeladen und medizinische Anfragen abgeschickt werden. Ein weiterer Link gibt Informationen über die letzten vier PETN-Experten-treffen. Nicht zuletzt diese Experten haben mit Ihren Arbeiten zum Erfolg von PETN beigetragen. Pentalong® ist mit 1,5 Mio. Verordnungen jährlich – das entspricht 300.000 Patienten – eines der top 50 Präparate in Deutschland. Die Gründe dafür liegen in den großen klinischen Unterschieden, die das Nitrat zu anderen Präparaten dieser Gruppe zeigt. So fehlen die bei Nitraten üblichen unerwünschten Wirkungen wie Toleranzentwicklung, Kopfschmerzen und auf Dauer die Schädigung des Endothels.

EUROASPIRE III Großteil der KHK- Patienten in Europa nicht leitliniengerecht behandelt

In Europa werden kardiovaskuläre Risikofaktoren von Ärzten und Patienten noch zu wenig beachtet. Das zeigt EUROASPIRE III, die dritte einer Reihe von Beobachtungsstudien, die von der Europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) jetzt veröffentlicht wurde. (European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 13.03.2009, Lancet. 2009;373:929-40)

Danach ist nicht nur die medikamentöse Therapie von KHK-Patienten nicht leitliniengerecht, sondern auch die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse wird vernachlässigt. Weder werden Lebensgewohnheiten – Übergewicht und mangelnde körperliche Bewegung - dem KHK-Risiko angepasst, noch das Rauchverhalten. Im Rahmen der Studie EURASPIRE III wurden von 2006 bis 2007 über 9.000 KHK-Patienten in 22 europäischen Ländern befragt.

Die Ergebnisse:

- 17% der Befragten rauchen
- 35% sind übergewichtig
- 53% mit abdominalem Fettgewebe
- 56% haben einen Bluthochdruck von über 140/90 mmHg bzw. als Diabetiker mit mehr als 130/80 mmHg
- 51% haben Cholesterinwerte von über 4,5 mmol/l
- 25% sind Diabetiker, von denen wiederum nur 10% richtig eingestellt sind (Nüchternblutglukose unter 6.1 mmol/l)

Der Studienleiter, Professor David Wood vom National Heart & Lung Institute in London, hält diese Ergebnisse für alarmierend! „Sie zeigen, dass die klar definierten, Evidenz-basierten KHK-Leitlinien im klinischen Alltag noch zu wenig Beachtung finden und dass noch viel getan werden muss, bis leitliniengerechte Standards in der KHK-Prävention erreicht werden.“

koronarer Revaskularisationen (relative Reduktion um 30%).

DECREASE III-Studie: Während sie nach GISSI-HF offenbar die Herzinsuffizienz nicht beeinflussen können, sind die Statine nun von den Gefäßchirurgen entdeckt worden. In DECREASE III zeigte sich, dass die retardierte Form



Abb. 3: Eine Reise durch die Topographie des Herzens zur Auffrischung der anatomischen Kenntnisse

von Fluvastatin - perioperativ verabreicht - die Ergebnisse hoch signifikant verbessert.

In DECREASE III (Dutch Echographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo III) unterzogen sich fast 500 Patienten einer Operation an peripheren Gefäßen, die Hälfte von ihnen erhielt 37 Tage vor bis mindestens 30 Tage nach dem Eingriff entweder 80 mg Fluvastatin in retardierter Galenik oder Placebo. Wie Studienleiter Dr. Don Poldermans aus Rotterdam/Niederlande erläuterte, wurde die Retardform gewählt, damit die ersten postoperativen Tage überbrückt werden, wenn die Patienten keine oralen Medikamente zu sich nehmen können.

Die Ergebnisse: In der Statin-Gruppe erreichten 27 Patienten (10,9%) den primären Endpunkt (Myokardinfarkt), in der Placebogruppe waren es dagegen 47 (18,9%), bei

einem p von 0,016. Das bedeutet, dass statistisch gesehen (nur) 12,5 Patienten behandelt werden müssen, um einen Infarkt zu vermeiden.

Ähnlich eindeutig fiel der kombinierte sekundäre Endpunkt aus (Herztod oder nicht-tödlicher Herzinfarkt): Statin-Gruppe 4,8%, Placebogruppe 10,1%.

Die günstige Statin-Wirkung beruht Poldermans zufolge auf pleiotropen Wirkungen der Substanzgruppe, vor allem auf den anti-inflammatorischen und plaquestabilisierenden Effekten. Die Entzündungsmarker CRP sowie Il-6 waren in der Statin-Gruppe signifikant reduziert.

TRANSCEND-Studie: Kardiovaskuläre Risikopatienten, die ACE-Hemmer nicht vertrugen, profitieren von einem Sartan

nur marginal. Diese Schlussfolgerung legt die TRANSCEND-Studie nahe, eine Anschlussstudie der ONTARGET-Serie, in der die Wirkungen des ACE-Hemmers Ramipril und des Sartans Telmisartan verglichen wurden.

Etwa 20 % der Hochrisikopatienten, für die ein ACE-Hemmer infrage käme, vertrugen diese Substanzen nicht. Hauptproblem ist ein hartnäckiger Husten, der zum Absetzen zwingt. Seltener, aber bedrohlich, sind auch angio-neurotische Ödeme unter der ACE-Blockade. Für diese Patienten schienen bisher die Sartane ideale Alternativen zu sein. Dies sollte nun in TRANSCEND an fast 6000 kardiovaskulären Hochrisikopatienten (ohne Herzinsuffizienz) überprüft werden. Alle waren für die ONTARGET-Studie gescreent worden, vertrugen aber den ACE-Hemmer Ramipril nicht. (TRANSCEND steht für Telmisartan

Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease)

Nicht besser als Placebo

Die Überraschung war nun, dass Telmisartan in TRANSCEND nicht besser war als Placebo. Es gab zwar einen positiven Trend, aber die Signifikanzgrenze wurde nicht erreicht.

Im Detail: 5.926 Patienten wurden randomisiert, sie bekamen entweder 80 mg Telmisartan täglich oder Placebo, und zwar zusätzlich zur Standardtherapie. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten ergab sich kein signifikanter Unterschied im kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder stationäre Einweisung wegen Herzinsuffizienzsymptomen). Unter Telmisartan erreichten 465 Patienten (15,7%) diesen Endpunkt, unter Placebo 504 (17,0%). Das p liegt bei 0.216.

Die Blutdrucksenkung unter dem Sartan betrug im Schnitt 4 mmHg im Vergleich zum Placebo, die Verträglichkeit des Sartans erwies sich erwartungsgemäß als sehr gut.

Der offizielle Diskutant Prof. Karl Swedberg aus Göteborg/Schweden meinte: „Der präventive Effekt von Telmisartan war bestenfalls mäßig. Und es ist verwunderlich, dass sich Telmisartan in der ONTARGET-Studie dem Ramipril als nicht unterlegen zeigte, obwohl es in TRANSCEND kaum besser als Placebo abschnitt. Dies zeigt wieder einmal, wie schwierig die Interpretation von Studienergebnissen in unterschiedlichen Populationen sein kann.“

Dr. med. Jochen Aumiller

Streiflichter vom AHA-Meeting in New Orleans



Vom 09. bis 13. November 2008 fand die diesjährige Tagung der American Heart Association (AHA) in New Orleans statt. – Die schweren materiellen und mentalen Schäden, die der Hurrican Katrina der Stadt zugefügt hatte, sind leider noch immer unverkennbar. Etwa 350.000 Bürger, die New Orleans verlassen haben, sind noch nicht zurückgekehrt. Entsprechend verlassen und verwahrlost sind viele Bereiche, vor allem am Rande der Stadt. Das Zentrum freilich, mit der Kongresshalle (Ernest N. Morial Convention Center) und das touristische Epizentrum „Latin Quarter“ erscheinen nahezu unbeschädigt und dienen, zum nicht unerheblichen Teil, dem unverzichtbaren Erwerbsleben mit zweifellos geringeren Erlösen als ehemals. – Der Kongress zog mehr als 25.000 Teilnehmer nach New Orleans.

Besondere Beachtung fand unter den 6.284 Beiträgen des Kongresses die Arbeit von Thomas Thum und Mitarbeitern aus der Würzburger Arbeitsgruppe über den Einfluss organischer Nitratre auf die Mobilisation endothelialer Progenitor-Zellen (EPC) und der Endothelfunktion (Abstrakt 413).

Verminderung und Funktionsstörung der teilweise NO-regulierten EPC, begünstigen eine vaskuläre Dysfunktion und Progression atherosklerotischer Läsionen. Bei Patienten mit einer angiogra-

phisch nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit (KHK) wurde in einer randomisierten Studie der Einfluss von Pentaerithryltetranitrat (PETN) 2 x 80 mg täglich und Isosorbiddinitrat (ISDN) 2 x 40 mg täglich

untersucht. Die PETN-behandelten Patienten zeigten eine deutliche Zunahme zirkulierender EPC, wohingegen kein Effekt unter ISDN beobachtet wurde. Die proliferative Kapazität der EPC



Abb. 1.: Dr. Dr. med. Thomas Thum

war nach PETN erhöht, während unter ISDN keine Veränderung beobachtet wurde bei einem Trend zu endothelialer Dysfunktion. Die Behandlung mit organischen Nitraten verursacht also unterschiedliche Effekte auf endogen zirkulierende EPC bei KHK-Patienten. Zahl und Funktion der EPC werden durch PETN im Unterschied zu ISDN innerhalb einer 14-tägigen Therapie positiv beeinflusst. Organisch

nitrate, die die EPC-Zahl und die –Funktion erhöhen, können bei KHK atheroprotektive Effekte im Langzeitverlauf entfalten.

Pentaerithryltetranitrat und Endothelfunktion war das Thema von R. Schiewe und Mitarbeitern – präsentiert von Ascan Warnholtz aus Mainz (Abstrakt 412). In der von den Autoren berichteten PENTA-Studie (Effect of PENTAerithryltetranitrate on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease) wurde der Hypothese nachgegangen, in wie weit PETN die endotheliale Dysfunktion bei KHK-Patienten verbessert. In dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie wurden 80 Patienten für eine 8-wöchige Behandlung mit oralem PETN (3 x 80 mg/d) eingeschlossen. Im Unterschied zu anderen organischen Nitraten verschlechtert PETN nicht die endotheliale Dysfunktion und vermindert nicht die PETN-„bioaktivierende“ Aldehyddehydrogenase 2 (ALDH-2) – Aktivität und zeigt keine Kreuztoleranz zum Nitroglycerin. Die Autoren gelangen zu der Schlussfolgerung, dass PETN für die chronische, symptomatische Behandlung bei Patienten mit KHK ohne nachteilige Effekte auf die Endothelfunktion eingesetzt werden kann.

Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz

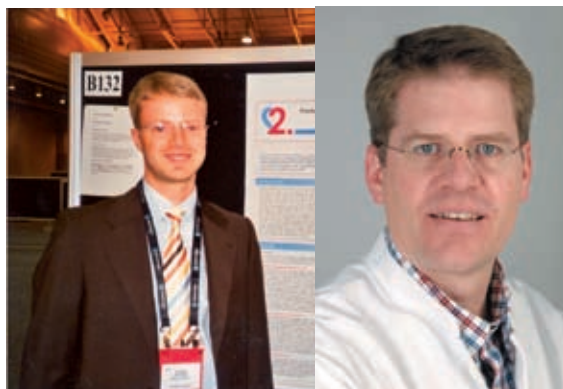


Abb. 2.: Dr. med. Robert Schiewe

Abb. 3.: Oriv. Doz. Dr. med. Ascan Warnholtz

Flecainid-Isis von Actavis
Herzrhythmus im Takt mit wirtschaftlicher Verordnung – über 25% Ersparnis im Vergleich zum Original



Mehr als 25 Prozent der Kosten für die Therapie supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen können eingespart werden. Flecainid-Isis 50mg und 100 mg (N1 mit 20, N2 mit 50 und N3 mit 100 Tabletten) entlastet das Verordnungsbudget der Arztpraxen und ist für Patienten zuzahlungsfrei. In den aktuellen Leitlinien (2006) der amerikanischen und europäischen kardiologischen Fachgesellschaften (ACC/AHA/ESC), ist Flecainid Mittel der ersten Wahl zur antiarrhythmischen Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankung. Rund 1.400 wissenschaftliche Veröffentlichungen dokumentieren die klinische Effektivität und therapeutische Relevanz dieses Wirkstoffs im kardiologischen Alltag. Danach ist die Substanz unter entsprechender ärztlicher Kontrolle ausgezeichnet wirksam.

Flecainid-Isis 50mg und 100mg von Actavis war 1995 in Deutschland das erste generische Flecainid überhaupt, das auf den Markt kam.



Zertifizierte Fortbildung

Herz & Diabetes Kardiologie aktuell

Themen:

- Endotheliale Dysfunktion
- Diabetes mellitus und KHK
- Diagnostik der KHK
- Medikamentöse Therapie der KHK
- Interventionelle und chirurgische Therapie der KHK
- Falldiskussionen

Deutsches Museum
Kerschensteiner Kolleg
Museumsinsel 1
80538 München

- 8. Mai 2009, 20:00 - 22:00 Uhr
- 9. Mai 2009, 9:00 - 13:00 Uhr
- und
- 5. Juni 2009, 20:00 - 22:00 Uhr
- 6. Juni 2009, 9:00 - 13:00 Uhr

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber, München

Referenten:

- Prof. Dr. med. Sigmund Silber, München
- Prof. Dr. med. H.T. Schneider, Bonn
- Priv. Doz. Dr. med. Barbara M. Richartz, München
- Dr. med. Wolfgang Otter, Unterschleißheim/München

Stiftung Buch-, Medien- und
Literaturhaus München
Salvatorplatz 1
80333 München

- 15. Mai 2009, 20:00 - 22:00 Uhr
- 16. Mai 2009, 9:00 - 13:00 Uhr

Wissenschaftliche Leitung

Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz,
Bonn

Referenten:

- Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz,
Bonn
- Prof. Dr. med. Sigmund Silber, München
- Prof. Dr. med. H.T. Schneider, Bonn
- Priv. Doz. Dr. med. Barbara M. Richartz,
München
- Prof. Dr. med. Oliver Schnell, München

Weitere Informationen, Programm und
Anmeldung über www.pentalong.de

Noch mehr vom ESC Kongress 2008

Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in München

Vom 30. August bis 03. September 2008 fand in der bayerischen Metropole ein Mega-Ereignis statt, das nahezu 30.000 Kardiologen aus Europa (und Übersee) zusammenführte, um den Stand der Medizin kritisch zu diskutieren. Mehr als 4.500 Beiträge aus 96 Ländern wurden in Plenarsitzungen (ca. 380 „Sessions“), Symposien, Workshops, Posterpräsentationen und diversen Arbeitsgruppen dargeboten. Der Abstractband, der nur die akzeptierten eingereichten Beiträge enthält (nicht aber die eingeladenen Referate), gibt 5.049 Kurzfassungen auf 967 Seiten wieder und gewinnt damit fast die Dimension eines Telefonbuchs. – Das Hauptthema des Kongresses in dem großzügig ausgebauten Messezentrum auf dem Gelände des ehemaligen Flughafens München-Riem lautete „bildgebende Verfahren“ – abgehandelt in 80 Sessions „Management von Patienten“. Darüber hinaus beherrschten Großstudien unterschiedlicher Relevanz die Szene (ATHENA, BEAUTIFUL, SYNTAX, GISSI – Heart Failure u. a.).



Abb. 1: Die letzte Ausgabe der ESC Congress News vom 03. Sept. 2008 mit den aktuellen Teilnehmerzahlen am Dienstag, den 2. September 2008 (dem vorletzten Tag des Kongresses), 30.442 Besucher, davon 23.663 aktive Teilnehmer, 6068 Aussteller und 711 Begleitpersonen

Mit Recht wird darauf hingewiesen, dass kein anderer Medizinbereich so viel wie die Kardiologie dazu beigetragen hat, dass die Lebenserwartung in den vergangenen 25 Jahren um 6 Jahre bei Frauen und Männern gestiegen ist. (s. Tab. 1) – Gemessen daran aber – so Professor Gerd Heusch,

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) – sei die Forschungsförderung für diesen Bereich völlig unzureichend.

In eindrucksvoller Weise wurde auf der Generalversammlung der Gesellschaft am 2. September 2008 der Präsident der ESC Kim Fox verabschiedet und der neue ESC-Präsident Roberto Ferrari eingeführt. Auch der nachfolgende Präsident (President elect) Michel Komajda wurde in derselben Sitzung vorgestellt. Zugleich wurden turnusmäßig bisherige Funktionsträger verabschiedet und mit der Silbermedaille der ESC geehrt, darunter die deutschen Fachvertreter Anselm Kai Gitt (Ludwigshafen), als Vorsitzender des Euro Heart Survey Committee und Chistian W. Hamm (Bad Nauheim) als Sekretär und Schatzmeister der Gesellschaft.

Erneut stand die ATHENA Studie im Zentrum des rhythmologischen Interesses. Wie schon in San Francisco bei der Jahrestagung der Heart Rhythm Society und in Nizza bei der Cardiostim-Tagung, berichtete Prof. Stefan Hohnloser (Frankfurt) auch in München (01. September 2008) über das innovative Arzneimittel Dronedarone.

Seit Jahren wartet die Fachwelt auf ein Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern, das effektiv und gleichzeitig gut verträglich ist. Möglicherweise wird das neue Rhythmusmittel Dronedaron (vorgesehener Handelsname Multaq®) diesen Erwartungen gerecht. In der ATHENA Studie wurde

die jodfreie antiarrhythmische Substanz, einem ansonsten dem Amiodaron eng struktur- und wirkungsverwandtes Benzofuran-Derivat, in der Dosierung von 2 x 400 mg täglich mit Placebo verglichen. Das jodfreie Arzneimittel lässt konsequenterweise keine mit Jod assoziierten Nebenwirkungen erwarten, das Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil, namentlich das Proarrhythmierisiko, werden als günstig beurteilt. In die randomisierte doppelblinde Studie wurden insgesamt 4.628 Patienten einbezogen (551 Zentren in

M	76,89 Jahre
1965/1967	67,62
1891/1900	40,56
W	82,25 Jahre
1965/1967	73,57
1891/1900	43,97

Statistisches Bundesamt – FAZ – 23. Aug. 2008

Tab. 1

37 Ländern). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 21 Monate. Die Patienten rekrutierten sich aus über 75-jährigen Kranken sowie Patienten über 70 Jahren mit mindestens einem Risikofaktor (Hochdruck, Diabetes mellitus, TIA bzw. Schlaganfallanamnese, LA > 50 mm, LVEF < 40%). Als primärer Endpunkt galt die erste kardiovaskulär verursachte stationäre Aufnahme bzw. Gesamtmortalität

Endpunkte	Hazard ratio
Zeit bis zur ersten kardiovaskulären Hospitalisation oder $= 0,001$	0,76
Tod jedweder Ursache (primärer Endpunkt)	
Gesamtmortalität	0,64
NS	
Kardiovaskuläre Mortalität	0,71
0,034	
Kardiovaskuläre Hospitalisation	0,75
$= 0,001$	
Kardialer arrhythmischer Tod	0,55
0,01	
Kardialer nicht-arrhythmischer Tod	0,95
NS	

NS = Nicht Signifikant; Hohnloser SH. Heart Rhythm Society 2008 Scientific Sessions, May 15, 2008; San Francisco, CA.

Tab. 2



Vermischtes

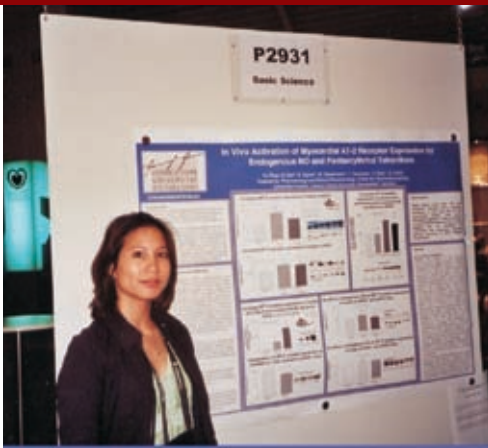


Abb. 2: Die Autorin der AT2-Rezeptor-Expression-Studie, V. T. Dao

unter Einfluss von Dronedaron und Placebo. Die sekundären Endpunkte bezogen sich auf die arrhythmogenen und nicht-arrhythmogenen Herztodesfälle, die kardiovaskuläre Mortalität und Krankenhausaufenthalte sowie die Mortalität jedweder Ursache.

Resultat: Dronedaron senkt die Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate um 24% ($p < 0,01$). Die kardiovaskuläre Mortalität für sich betrachtet, wurde durch Dronedaron um fast 30% gesenkt ($p = 0,034$). Die durch Dronedaron um 45% verminderte Zahl arrhythmogener Todesfälle ($p = 0,01$) kann als Argument für eine gute antiarrhythmische Effektivität herangezogen werden. Die kardiovaskulär verursachte Hospitalisierungsrate wurde um 25% reduziert ($p < 0,001$) (s. Tab. 2) (ATHENA).

Damit ist ATHENA die erste Studie, die beweist, dass ein Antiarrhythmikum das Risiko einer kardiovaskulären Hospitalisierung und die kardiovaskuläre Mortalität senken kann. Trotz dieser ermutigenden und zukunftsweisenden Ergebnisse bleiben noch wichtige Fragen zu beantworten, z. B. die der eindeutig definierten Effektivität bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern, die Wirkung der Substanz bei jüngeren Kranken und bei einem allgemeinen, nicht studienmäßig strukturierten Patientengut und der Beurteilung der Gesamtmortalität.

Spezielle Aufmerksamkeit fand eine Posterpräsentation von V. T. Dao aus dem Institut für

Pharmakologie und klinische Pharmakologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Der Beitrag trug den Titel „In Vivo

Activation of Myocardial AT-2 Receptor Expression by Endogenous NO and Pentaerythritol Tetranitrate“. Die Autoren Dao, Oppermann, Schaaf, Suvorava, Balz und Kojda gingen der Hypothese nach, dass sich endotheliales Stickstoffmonoxyd (NO) auf die Expression von Angiotensin Typ 1 (AT-1) und Typ 2 (AT-2) Rezeptoren auswirkt.

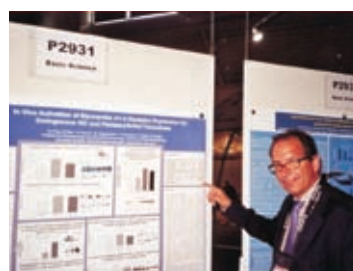


Abb. 3: Interessierte Kongress-Besucher vor der „Dao-Studie“

In tierexperimentellen Untersuchungen an genetisch determinierten Mäusen wurde auch der Einfluss von verabreichtem Pentaerythryltetranitrat (PETN) in unterschiedlichen Dosierungen geprüft. Die Resultate zeigen, dass NO ein Hochregulieren der vaskulären AT-2 Rezeptoren Expression in der Lunge und im

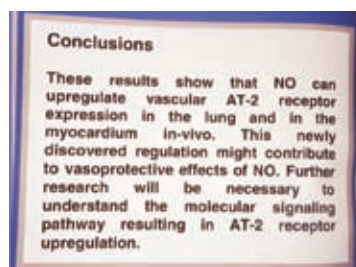


Abb. 4: Schlussfolgerungen aus den tierexperimentellen Untersuchungen

Myokard in vivo bewirken kann. Diese neu entdeckte Regulation kann zur vasoprotektiven Wirkung von Stickstoffmonoxyd beitra-

gen. Die Ergebnisse erscheinen, insbesondere in Hinblick auf die PETN-Effekte an der Lunge, von Relevanz. So wird seit längerer Zeit ein positiver Einfluss von PETN bei der pulmonalen Hypertonie angenommen.

Fazit: In Deutschland sterben die meisten Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Pro Jahr gibt es fast 370.000 Herzinfarkt- oder Schlaganfallopfer. Prof. Dr. E. Fleck, Pressereferent der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, hob folgende Ergebnisse des ESC-Kongresses für die Publikums- presse hervor:

- Raucherinnen weisen ein deutliches zusätzliches Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko auf. Nichtraucherinnen bekommen ihren ersten Infarkt durchschnittlich im Alter von 80,7 Jahren, Raucherinnen aber schon 13,7 Jahre früher.
- Risikofaktoren, die zu einer Atherosklerose führen, namentlich die LDL-Cholesterin-Erhö- hung, werden durch körperliche Aktivität, wie Treppensteigen, nachweislich reduziert.
- Der Troponin-Test hat sich zweifelsfrei als wegweisende Hilfe in der Infarkt- und Schlaganfall- diagnostik erwiesen.
- Eine Analyse von 13 Studien mit insgesamt 210.000 Teilnehmern hat ergeben, dass moderater Weingenuss das Risiko für Herz- Kreislauf-Erkrankungen um 30% zu senken in der Lage ist. Ähnlich günstige Effekte werden dem Bier zugeschrieben.

Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz



Prof. Dr. med. Malte Kelm hat zum 1. April die Nachfolge von Prof. Dr. med. Bodo E. Strauer als Lehrstuhlinhaber und Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie angetreten, nachdem er durch den Rektor der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Prof. Dr. Hans Michael Piper, zum W3-Professor ernannt worden ist. Professor Kelm kommt von der Universitätsklinik Aachen, wo er seit 2005 Direktor der Medizinischen Klinik I war.



Protektive, antioxidative Eigenschaften von PETN – Forschungsergebnisse und ihre Bedeutung für die Praxis

Beim Vergleich des Wirkprofils von PETN mit dem anderer Nitrate beobachteten mehrere Arbeitsgruppen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Die protektiven, antioxidativen Eigenschaften von Pentaerythryltetranitrat (PETN) standen im Mittelpunkt des Symposiums, das am 11. Juni 2008 in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz stattfand. Organisatoren waren Andreas Daiber und Thomas Münzel.

Die Inhalte sind jetzt in *Herz* veröffentlicht worden und können über den Actavis-Außendienst und über www.pentalong.de kostenlos angefordert werden. (*Herz - Cardio-vascular Diseases, Supplement II, März 2009*)

Zertifizierte Fortbildung

Herz & Diabetes Kardiologie aktuell

Themen:

- Endotheliale Dysfunktion
- Diabetes mellitus und KHK
- Diagnostik der KHK
- Medikamentöse Therapie der KHK
- Interventionelle und chirurgische Therapie der KHK
- Falldiskussionen

Rotkreuzklinikum München
Akadem. Lehrkrankenhaus
der TU München
Konferenzraum
15. Stock des Hochhauses
der Schwesternschaft
Nymphenburger Str. 163
80634 München

Wissenschaftliche Leitung

Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt
Lüderitz, Bonn

Referenten:

Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt
Lüderitz, Bonn
Prof. Dr. med. Thomas Graf von
Arnim,
München
Prof. Dr. med. H.T. Schneider, Bonn
Prof. Dr. med. Oliver Schnell,
München
Florian Linhardt, München

Weitere Informationen, Programm
und Anmeldung über
www.pentalong.de

Glukosesenkung: Ist normal schon gefährlich?

Keine schematisierten, sondern **individuelle Therapieziele**

Welche HbA1C-Werte sollten angestrebt werden? Führen etwa die Leitlinien in die Irre? Seit in der ACCORD-Studie im Intensivarm mehr kardiale Todesfälle auftraten, dreht sich die diabetologische Diskussion um die Frage, ob es tatsächlich weise und nützlich ist, die HbA1C-Werte konsequent auf < 6,5% zu reduzieren. Cliff Bailey von der Aston University in Birmingham riet auf dem EASD in Rom im September des letzten Jahres zur Individualisierung der Therapieziele.

Die internationalen Fachgesellschaften haben die HbA1C-Ziele nicht vereinheitlicht, sie schwanken weltweit zwischen 6,5% und 7,5%. Diese Schwankungsbreite könnte den Unterschied zwischen segensreich und riskant ausmachen, glaubt man den diversen Studien, die in den letzten Jahren die Frage beantworten wollten, ob die optimale Glukoseeinstellung auch die makrovaskulären Diabetes-Komplikationen zu verbessern vermag. Rotes Licht signalisierte die ACCORD-Studie, die abgebrochen wurde, weil es zu Exzessmortalität kam, wenn die HbA1C Werte < 6,5 % gesenkt wurden. Dabei lautet das Dogma, dass es erstrebenswert sei, den HbA1C-Wert auf 6 % zu drücken. Immerhin nahmen an ACCORD über 10.000 Typ 2-Diabetiker teil, deren Diagnose über 10 Jahre bekannt war. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre. Der HbA1C-Aus-

gangswert war im Mittel 8,1%, im Intensivarm wurden vor Abbruch 6,4% erreicht.

Die wohl entscheidende alarmierende Beobachtung: Die Rate an Hypoglykämien (Hypos) betrug pro Jahr 4,6%. Im Vergleich dazu die Rate in ADVANCE 0,7%, in UKPDS 1,4% im Sulfonylharnstoff- und 1,8% im Insulin-Arm. Die Hypos zählen



Abb. 2: EASD Strampelerin: Physische Aktivität wird auch den Diabetikern abverlangt, hier erstrampelt sich eine Hostess einen Becher Orangensaft

bekanntlich zu jenen Nebenwirkungen der antidiabetischen Therapie, die tunlichst vermieden werden sollen, ganz besonders bei älteren Diabetikern (u.a. wegen erhöhter Sturzgefahr).

Hypos sind ernstzunehmende Warnzeichen

Und je größer und aggressiver die Bemühungen um Normoglykämie, meint nicht nur Bailey, um so mehr steigt das Hypo-Risiko.

Wie intensiv sollte man also vorgehen? Fest steht seit ACCORD, dass übermäßige Anstrengungen zur Erreichung fast



Abb. 3: EASD Conversation: Um die Diabetiker zur Compliance zu motivieren, ein Gesprächsposter mit zahlreichen kritischen Anknüpfungspunkten

normaler Glukosekontrolle bei „vulnerablen“ Patienten das Sterblichkeitsrisiko steigern. Deshalb sollte künftig die Intensität der Glukosesenkung an den individuellen Bedingungen der Diabetiker ausgerichtet werden, will heißen, dass der HbA1C-Wert etwa von gebrechlichen 80jährigen nicht um jeden Preis auf „Normal“ gebracht werden muss. Nach Bailey können zwei negative Risikokonstellationen zur Katastrophe - zum tödlichen Herzinfarkt - führen: Hypoglykämie und diabetische Kardiomyopathie.

Andererseits sollen auch Mikrovasculopathien verhindert werden, und das erfordert gute Glukosekontrolle. Dafür liegen ebenfalls Evidenzen vor. Zuletzt hat die UKPDS-Nachfolgestudie diese Erkenntnis nachhaltig bestätigt.

Schließlich gilt es, jenseits der Glukosekontrolle die kardiovaskuläre Risikosituation zu berücksichtigen, d.h. auch Lipide, Blutdruck, Gerinnung und Fettsucht zu kontrollieren.

Individualisierung ist das Gebot der Diabetes-Therapie, das sollte in den Leitlinien noch deutlicher herausgearbeitet werden, Was die Konzepte betrifft, so sollte die Schematisierung der Behandlung dort aufgegeben werden, wo individuelle Therapieziele nötig werden.

Dr. med Jochen Aumiller



Abb. 1: EASD US Europa: Europa friedlich neben den UA: Ein Wettstreit der besten Diabetes-Laienorganisationen, noch mit klarem Punktvorsprung für die American Diabetes Association

Kos – Die Insel des Hippokrates

Ἔμφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν
(Help, or at least do not harm)
HIPPOCRATES

Die Insel Kos gehört zur Inselgruppe Dodekanes im griechischen Archipel. Die Gruppe dieser 12 Inseln, die früher Südliche Sporaden hieß, ist historisch mit den benachbarten Kykladen verbunden. In dem gesamten Raum besteht eine ununterbrochene griechische Tradition. – Kos liegt südlich der Schwamminsel Kálymnos und nördlich von Nísyros am Eingang des Golfes von Kos. Nur vier Seemeilen ist Kos von Kleinasien entfernt. Die Länge der Insel beträgt 45 km, die Breite 2-11 km. Die Nordostspitze ragt in den Golf hinein und liegt zwischen der Halbinsel von Halikarnaß und der von Knidos.

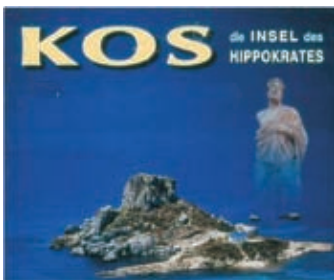


Abb. 1a: Kos, die Insel des Hippokrates

Die Insel war offenbar ursprünglich Teil eines großen Festlandes, das sich im heutigen Ägäischen Meer erstreckte. Auch die antike Überlieferung spricht von einem Ägäischen Festland. Durch gewaltige Bodenbewegungen senkte sich das Land, und nur die Gipfelregionen der ehemaligen Gebirge ragen als Inseln aus dem Meer.



Abb. 1b: Briefmarke mit dem Bildnis des Hippokrates, die anlässlich der Vereinigung der Insel mit dem griech. Mutterland (1948) herausgegeben wurde

Auf Kos wurden vor allem der Gott der Heilkunst Asklepios und Herakles in der Antike verehrt. Für

Asklepios wurden von den Bewohnern der Inseln großartige Kult-handlungen mit reichen Opfern dargebracht. Auf Asklepios geht



Abb. 2: Geographische Lage der Insel Kos

die Bruderschaft der Asklepiaden zurück. Hippokrates, der große Sohn der Insel, war der bedeutendste der Asklepiaden, also der antiken griechischen Ärzte. Hippokrates wurde 460 v. Chr. als Sohn eines Arztes auf Kos geboren. Er studierte wahrscheinlich in den medizinischen Schulen von Kos und Ionien sowie im Asklepios-Heiligtum von Efesus und unternahm ausgedehnte Studienreisen, die ihn auch nach Ägypten und Asien führten. Hippokrates soll im Peloponnesischen Krieg 430 v. Chr. zur Behandlung der in Athen ausgebrochenen Pest von Perikles zu Hilfe gerufen worden sein. – Hippokrates ist der Begründer der wissenschaftlichen Medizin, die er als erster in Fachbereiche gliederte. Er gehört auch zu den ersten Ärzten, die aufgrund methodischer Beobachtungen ihre Behandlungen durchführten. Hippokrates kommt das Verdienst zu, kritisch-empirisches Denken in die Medizin eingeführt zu haben, die seinerzeit noch weitgehend magisch-religiös orientiert war. Krankheiten wurden oftmals als Strafen der Götter angesehen und Heilung wurde vor allem vom Gott der Heilkunst Asklepios erhofft, dem dafür entsprechende Opfer gebracht werden mussten. Es war Hippokrates, der letztlich

Magier und Quacksalber, Zauberei und Exorzismus durch seine naturwissenschaftlich begründete Medizin vertrieb, die auf wissenschaftlicher Forschung beruhte. Hippokrates war wohl der erste Arzt, der die Medizin vom Glauben trennte, wiewohl er selbst auch nicht an der göttlichen Ordnung zweifelte. Seine

Ansichten sind auch aus heutiger Sicht als modern zu bezeichnen. Für Hippokrates waren gesunde Ernährung und Bewegung wichtige Mittel für die Gesundheit. Er widmete sich einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen unter Einbeziehung psychosomatischer Aspekte. Bis in die heutige Zeit hinein gilt der berühmte Hippokratische Eid, dessen Urheber-schaft allerdings umstritten ist, als die ethische Grundlage allen ärztlichen Handelns.

Hippokrates hatte eine hohe sittliche Haltung und strebte nicht nach Reichtum. Er war außerordentlich arbeitsam und immer bereit, seine ärztliche Pflicht zu erfüllen. Er hat viele Menschen geheilt und zahlreichen Schülern seine Kenntnisse vermittelt. Die letzten Jahre seines Lebens verbrachte er in Lárissa, wo er im Alter von 104 (nach manchen Quellen sogar 109) Jahren im selben Jahr verstarb wie Demokrit.

Hippokrates lehrte unter einer Platane, die auch heute noch an dem typischen Orte verehrt wird, obwohl es sich nicht um die authentische Platane des Hippokrates handeln dürfte, der man allenfalls ein Alter von 500 Jahren zuschreibt. Dieser zwar sehr alte

Vermischtes



Dr. Andreas Daiber (zweiter hinten links, mit seiner Arbeitsgruppe) hat im vergangenen Jahr eine W 2-Professur der Universität Mainz erhalten. Der studierte Chemiker ist seit 2004 Senior Scientist im Labor für Molekulare Kardiologie in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität. 2006 habilitierte er sich im Fach Molekulare Medizin. Daibers Forschungsarbeiten wurden mit zahlreichen Auszeichnungen honoriert.

Prof. Dr. Norbert Frey ist seit Anfang 2008 Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Zuletzt war Frey als Leiter der



Oberarzt und stellvertretender Ärztlicher Direktor bei Professor Hugo Katus am Universitätsklinikum Heidelberg tätig. Seine klinischen Schwerpunkte sind insbesondere die interventionelle Kardiologie sowie die Versorgung von akuten Koronarsyndromen. Sein wissenschaftliches Interesse gilt der molekularen Kardiologie sowie der kardialen Gen- und Stammzelltherapie. Prof. Frey wurde mit mehreren Wissenschaftspreisen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ausgezeichnet,

Angina pectoris Therapie noch sicherer

Actavis Deutschland erhöht Sicherheit des Nitrangin®-Pumpsprays für die Akutbehandlung

Zusätzliche Sicherheit bietet ab sofort das Nitroglycerin Nitrangin® (Actavis Deutschland, Langenfeld) in der Akutbehandlung von Angina pectoris-Anfällen.

Angina pectoris-Patienten sollten immer ein Akut-Nitrat bei sich haben. Deshalb werden an die Flasche, die den Wirkstoff enthält, besondere Sicherheitsanforderungen gestellt. Actavis hat das Nitrangin®-Pumpspray jetzt mit einer Originalversiegelung versehen und die Flasche zusätz-

lich mit einer Folie überzogen. Dadurch wird die Bruchsicherheit der Glasflasche verstärkt und für den Fall, dass das Glas dennoch brechen sollte, sorgt die Folie dafür, dass es nicht splittert. Eine Kunststoff-Bodenkappe erhöht zusätzlich die Bruchsicherheit.

Die Sprühdüse wurde jetzt noch fester im Sprühkopf

verankert, so dass sie selbst bei starker Gewalteinwirkung fest sitzt. Nitrangin® ist nicht nur besonders sicher, es zählt auch mit 18,96 Euro (AVP) zu den preiswertesten Akut-Nitraten. Der Festbetrag für diesen Wirkstoff ist 22,16 Euro.

Zur Anfallsprophylaxe bei Angina pectoris ist PETN (Pentalong®) als Basistherapie der stabilen Angina pectoris indiziert. Das Langzeitnitrat nimmt eine Sonderstellung unter den Nitraten ein. Nur PETN wirkt antioxidativ, entwickelt keine Nitrattoleranz und hat einen präkonditionierenden Effekt.



Baum wäre damit aber doch zu jung als dass der große Arzt unter ihr gelehrt haben könnte. Die hippokratische Ärzteschule



Abb. 3: Die Platane des Hippokrates auf einem Platz in der Stadtmitte von Kos (Kupferstich von J. B. Hillaira)

von Kos ist in besonderem Maße durch die Krankenbeobachtung, die Diagnostik und letztlich die daraus abgeleitete Prognose gekennzeichnet. Das Konzept des empirisch-rationalen Denkens war ein wesentliches Merkmal der antiken griechischen Geisteswelt.

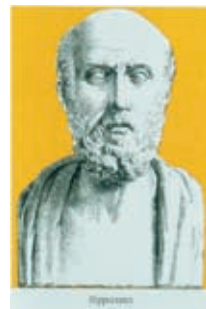


Abb. 4: Hippokrates von Kos (460-375 v. Chr.)

Die Insel Kos erlebte zahlreiche in unterschiedlicher Weise prägende Epochen, die auf der Insel

noch zu verfolgen sind. Nach der Jahrhunderte währenden griechisch-kulturellen Tradition folgte – beginnend im ersten vorchristlichen Jahrhundert – die Römerherrschaft, sodann die Byzantinische Zeit, die im vierten nachchristlichen Jahrhundert ihren Anfang nahm. Um 1523 wurde Kos (ebenso wie Rhodos) von Sultan Suleiman erobert, der damit die Türkenherrschaft über die Insel einleitete. Im Jahre 1912 begann die italienische Besatzung, die 1943 durch die Okkupation deutscher Truppen abgelöst wurde. 1945 besetzten Briten die Insel; am 07. März 1948 wurde Kos schließlich wieder mit Griechenland vereinigt.

Die bedeutendste Sehenswürdigkeit der Insel Kos ist das oberhalb der Stadt gelegene Asklepaion. Hier wurde nach den Prinzipien des Hippokrates behandelt. Kranke, die Heilung und Linderung

ihrer Leiden suchten, kamen von weit her und verbrachten längere Zeit im Asklepaion. Derartige Heiligtümer zu ehren des Gottes



Abb. 5: Asklepaion in Kos; Deklamation des Hippokratischen Eides vor historischer Kulisse

Asklepios finden sich vielfach in Griechenland, doch kaum eines strahlt heute noch eine derartige Würde aus wie dasjenige von Kos, das allerdings erst nach dem Tode von Hippokrates erbaut worden sein dürfte. Bekannt sind auch die noch gut erhaltenen Asklepios-Heiligtümer in Epidaurus und in Pergamon. Nach heutigem Verständnis handelt es sich dabei um eine Kombination aus Wallfahrtsort, Krankenhaus und relativ modern anmutendem Kurbetrieb. Asklepios selbst war eine geheimnisvolle Gestalt. In der Mythologie erscheint er als Gott der Gesundheit und der Heilkunst und als Sohn des Gottes Apollon. Vielleicht war er aber auch nur ein heroisierter Sterblicher, möglicherweise auch nur eine historische Persönlichkeit. Das Asklepaion von Kos war wegen des hohen Standes seiner Ärzteschule, gegründet vom Vater der Medizin Hippokrates, besonders angesehen. Von den terrassenförmigen Ruinen dieser großartigen Anlage, eröffnet sich ein atemberaubender Blick bis weit auf die gegenüberliegende kleinasiatische Küste. In den Sommermonaten werden für die Touristen antike griechische Zeremonien nachvollzogen. In wallende weiße Gewänder gekleidete junge Mädchen schreiten die Freitreppe des Heiligtums herab; in malerischer Umgebung gesäumt von antiken Säulen spricht ein mit Lorbeerkrantz geschmückter Götterbote den hippokratischen Eid. Auch der kritische Besucher wird von dieser Zeremonie beeindruckt sein.

Die ersten Ausgrabungen wurden

übrigens erst 1902 von dem deutschen Archäologen Rudolf Herzog begonnen. Auch italienische Archäologen nahmen in den Jahren 1912-1945 Ausgrabungen vor und rekonstruierten teilweise die Anlage. So sind heute Grundrisse verschiedener Tempel erkennbar wie auch Thermen aus römischer Zeit. Antike Statuen von Hippokrates und der Göttin Hygieia, der Tochter des Asklepios, sind im Museum von Kos zu bewundern, ebenso wie ein Mosaik aus römischer Zeit, das die mythische Ankunft des Asklepios mit einem Schiff auf Kos zeigt. Er wird begrüßt von dem sitzenden Hippokrates und einem Landmann.



Abb. 6: Mosaik des 2. oder 3. Jahrhunderts n. Chr. aus römischer Zeit, das die Ankunft des Gottes Asklepios auf der Insel Kos darstellt; Hippokrates, der vor einer Felsenhöhle sitzt, und ein weiterer Koer heben grüßend die Hand.

In der Nähe des Asklepaions liegt das Internationale Hippokratische Institut von Kos. Seine Aufgaben beziehen sich auf medizinische



Abb. 7: Erinnerungstafel zu einer historischen Vortragsveranstaltung in Kos zum Leben und Wirken von Hippokrates (09. Juni 2000)

Forschung, Vorträge von Medizinern aus Ländern der ganzen Welt, Preisverleihungen für medizinische Schriften und Entdeckungen sowie deren Edition von Manuskripten über die Hippokratische Medizin und die Werke des Hippokrates.

Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz

Die wissenschaftlichen Jahresringe eines Pharmaklassikers

15. PETN Expertentreffen in Hamburg am 4. Oktober 2008
Gespräch mit Prof. Erland Erdmann, Direktor des Herzzentrums Köln



Foto: Hajo Zylla

Abb. 1: Prof. Erland Erdmann, Köln

Wir erlebten gerade den PETN-Expertenworkshop Nummer 15 und niemand geht gelangweilt nach Hause: PETN ist ein Antianginosum, das offenbar zunehmend die Herzen der Forscher gewonnen hat – so viele neue Daten wurden geboten. Was ist das Geheimnisvolle dieses Pharmakons?

Erdmann: Je mehr wir über diese Substanz lernen, umso mehr müssen wir zur Kenntnis nehmen, dass die Nitrate alle unterschiedlich sind. Und dieses hier, das Pentalong®, ist zwar wahrscheinlich auch ein Nitrat, hat aber Wirkungen, die wir normalerweise mit einem Nitrat nicht in Zusammenhang bringen:

- keine Toleranzentwicklung,
- keine Kopfschmerzen,

- keine Sauerstoffradikalen und deshalb auch keine endotheliale Dysfunktion.

-Bei chronischer Einnahme wird die Zahl der endothelialen Progenitorzellen erhöht statt sie - wie es andere tun - zu erniedrigen.

Alles Eigenschaften, die wir noch vor wenigen Jahren von PETN nicht erwartet hätten.

Nun handelt es sich keineswegs um eine neue Substanz, eher um einen Oldtimer, einen Klassiker...

Erdmann: ...wahrlich. Diese Substanz wurde Ende der 40iger Jahre synthetisiert, aber nicht gut untersucht, auch nicht gut vermarktet. Sie verschwand bei uns bald wieder und kam erst nach der Wende erneut ins Gespräch, weil viele Ärzte der ehemaligen DDR fest überzeugt waren, dass PETN besser wirkt bei ihren KHK-Patienten als das bei uns dominierende ISDN.

Diese Präferenz war auch der Grund, weshalb sich dann Wissenschaftler aus Deutschland und Kanada daran machten, die Substanz genauer unter die Lupe zu nehmen. Dabei machten sie

diese, wie ich meine, aufregenden Entdeckungen.

Keine Verschlechterung der Vasodilatation

Neben den zahlreichen Überraschungen aus der Grundlagenforschung gibt es auch erste klinische Studien bei KHK-Patienten mit stabiler Angina pectoris. Die letzte trägt das Akronym PENTA. Was sagt Ihnen diese Studie?

Erdmann: Diese Studie sagt mir, dass die chronische Einnahme von PETN auf die Vasodilatation keine negativen Effekte hat. Also zum einen keine Gewöhnung nach sich zieht und der Effekt bleibt erhalten über die gesamte Beobachtungszeit von 24 bis 28 Tagen. Zum zweiten: Die Vasodilatation, am Unterarm gemessen, bleibt stabil, wird also nicht weniger im Verlauf. Das ist ein Ergebnis, wie wir es von Nitraten nicht erwartet hätten und das bisher so nur für PETN nachgewiesen worden ist. Das unterstützt unsere Ansicht, dass PETN etwas Besonderes ist.

Diskutiert wurde auch die pulmonale Hypertonie. Hier scheint PETN ein neues Einsatzgebiet zu finden.

Erdmann: Meines Wissens kennt man schon seit 20 Jahren die günstigen Effekte der Nitrate auf die pulmonale Hypertonie. Der Grund dafür: Sie senken die Vorlast des Herzens und den Druck in der A. pulmonalis. Das ist also schon lange bekannt. Man weiß aber auch, dass dieser günstige Nitrateffekt nach 2 oder 3 Tagen wieder verloren geht. Deshalb eignen sich die Nitrate nicht zur Therapie des erhöhten pulmonalen Druckes – mit Ausnahme des PETN. Unter PETN kommt es eben nicht zur Toleranzentwicklung und man findet, dass die Senkung des Pulmonalendrucks erhalten

Nicht - hämodynamische Wirkungen von organischen Nitraten und unterschiedliche Charakteristika von PETN

Zwei wissenschaftlich überaus bemerkenswerte Publikationen sind jetzt veröffentlicht worden. Im American Journal of Cardiovascular Drugs (2009; 9 (1): 7-15) erschien ein Review mit dem Titel Non-Hemodynamic Effects of Organic Nitrates and the Distinctive Characteristics of Pentaerithritol Tetranitrate. Autoren sind Dr. Tommaso Gori aus Toronto/Kanada sowie Professor Andreas Daiber von der Universität Mainz. Sie bestätigen, dass die nicht-hämodynamischen Effekte organischer Nitrate u.a. zu endothelialer Dysfunktion, Nitrat-Toleranz und Negativ-Beeinflussung der Funktion von EPC



Dr. Tommaso Gori, MD, Ph.D., Toronto

Prof. Andreas Daiber, Mainz

führen. Gori und Daiber untersuchten die besonderen Eigenschaften von PETN, das derartige Effekte nicht induziert, wie experimentelle und klinische Studien mehrfach gezeigt haben. Im Wissenschaftsjournal Chemo-Biological Interactions (178 (2009) 40-47; doi:10.1016/j.cbi.2008.09.003) ist eine weitere Publikation der Arbeitsgruppe um Andreas Daiber in Mainz erschienen: Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase (ALDH-2) - Marker for Nitrate Tolerance in Response to Nitroglycerin Treatment. Die Wissenschaftler untersuchten die Rolle der mitochondrialen Aldehyd-Dehydrogenase (ALDH-2) bei der Entwicklung der Nitrat-Toleranz.



Abb. 2: Die Gestalter des 15. PETN-Expertentreffens Anfang Oktober in Hamburg, v.l.n.r.: Prof. Thomas Meinertz, Hamburg (Chairman), Prof. H. T. Schneider, Bonn (wissenschaftlicher Koordinator), Prof. Ernst Mutschler (Ehrenvorsitzender) sowie Dr. Dirk Stalleicken (Actavis Deutschland GmbH)

Foto: J. Aumiller

Oxidativer Stress und Endothelfunktion – Brückenschlag zwischen Kardiologie und Diabetologie

Symposium,
Mannheim, 17. April 2009



Fotos: privat

Professor Berndt Lüderitz, Bonn, und Professor Malte Kelm, Düsseldorf, leiten während der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Kreislaufforschung ein Symposium mit dem Titel: „Oxidativer Stress und Endothelfunktion – Brückenschlag zwischen Kardiologie und Diabetologie“.



75. Jahrestagung Mannheim
16.04. - 18.04.2009
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Programm:

Professor Thomas Münzel

Neue Erkenntnisse zu antioxidativen Effekten von PETN bei arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus

Professor Nikolaus Marx

Inflammation als „common soil“ für Diabetes und Arteriosklerose

Professor Burkhard Göke

Neue Studien: Paradigmenwechsel in der Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus?

Organisiert wird die Veranstaltung, die am Freitag, den 17. April von 17:30 Uhr bis 19:00 Uhr im Saal 14 des Mannheimer Rosengartens stattfindet, von Actavis Deutschland.

bleibt. Das ist bisher über 14 Tage untersucht worden. Man sieht bei diesen Patienten mit pulmonaler Hypertonie, dass der Effekt nicht weniger wird, sondern gleich bleibt. Das ist nicht nur statistisch, sondern auch klinisch wichtig: Von etwa 50 mmHg fiel der pulmonalarterielle Druck auf ca. 35 mmHg, das ist durchaus prognostisch relevant.

Progenitorzellen sind beeinflussbar

Fast einer Wundertüte gleichen die vielen neuen Ergebnisse der Grundlagenforscher. Da tun sich ganz neue Welten auf...

Erdmann: In der Tat, das war

höchst eindrucksvoll. Mich haben besonders die Befunde an Progenitorzellen angesprochen: Unter PETN nimmt ihre Zahl zu. Das wird vermutlich auch klinisch wichtig. Denn unser Endothel in den Gefäßen wird ja in gewisser Weise permanent geschädigt und muss dauernd ersetzt werden. Und wenn die zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen – Vorstufen der Endothelzellen – vermehrt werden, funktionieren diese Reparaturvorgänge besser: Gewissermaßen ein Regenerations-, ein Verjüngungsprozess. Wir erinnern uns wieder an Prof. Gotthard Schettler, Heidelberg, der das Wort von Rudolf Virchow wieder belebt hat: der Mensch

ist so alt wie seine Gefäße. Die biologische Basis dafür dürfte in den endothelialen Progenitorzellen liegen.

Und was ist dabei die Rolle der Nitrate?

Erdmann: Die herkömmlichen Nitrate machen genau das Gegenteil, sie schädigen bei chronischer Medikation vermutlich wegen der verstärkten Bildung von Sauerstoffradikalen das Endothel und führen zur Dysfunktion. Nicht aber das PETN: Es schützt die Gefäße auch, indem es für mehr Progenitorzellen sorgt und die Radikalenbildung nicht anheizt.

Künftig Notfallversorgung in der Chest Pain Klinik

Herbsttagung der Kardiologen in Hamburg, 9. bis 11. Oktober 2008

Die 32. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) fand wieder gemeinsam mit der Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie statt, das Motto: „Was ist ambulant möglich - Was ist stationär nötig?“ Es verrät, dass erstmals der BNK (Bundesverband der niedergelassenen Kardiologen) wesentlichen Einfluss auf die Programmgestaltung hatte. Spektakuläre Innovation: Die DGK hat die ersten Chest Pain Units zertifiziert – das offizielle Modell für die künftige Notfallversorgung.

Mit der Zertifizierung der ersten Chest Pain Units (CPU) ging die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in die Offensive. In diesen Zentren sollen Patienten mit neu aufgetretenem unklaren Brustschmerz unverzüglich und rund um die Uhr aufgenommen und behandelt werden - einschließlich einer primären PCI.

Der Begriff CPU war bisher nicht geschützt, insbesondere musste kein fachlicher Standard nachgewiesen werden. Die DGK hat nun unter Einbeziehung zahlreiche Experten in einer Kommission unter Leitung von Prof. Dr. Thomas Münzel, Mainz, strenge Kriterien für eine CPU festgelegt und veröffentlicht. Nach diesen Kriterien wurden inzwischen schon die ersten Häuser zertifiziert: die Universitätsklinik in Essen, Heidelberg, Mainz



Abb.: Herz-Landkarte: Hamburg hat die größte Kardiologen- und Kathetermeßplatzdichte von ganz Deutschland, inzwischen liegt sogar ein Stadtplan mit veritablen Verkehrsadern und Herzkammern vor, eine geistreiche Graphiker-Idee. Foto: J. Aumiller

und Mannheim sowie - als erste nicht-universitäre Einrichtung - das Lukaskrankenhaus in Neuss.

DGK-Präsident Prof. Gerd Heusch, Essen, „Was die so genannte Stroke Unit für den Schlaganfall ist, muss die Chest Pain Unit für den Herzinfarkt werden“. In den USA gibt es bereits 2.000 CPUs. „Die DGK möchte in Europa, wo es derzeit etwa 500 CPU gibt, eine Vorreiterrolle übernehmen“, hofft Münzel, der die Federführung für

den Zertifizierungsprozess übernommen hat. „Die DGK hat einen für Deutschland zugeschnittenen Standard entwickelt, der nationale und regionale Besonderheiten mit berücksichtigt.“

Hohe Meßlatte

Die Voraussetzungen dafür sind streng, wie aus dem soeben veröffentlichten Kriterien-

katalog hervorgeht (Kardiologie 2008;2:389-394): Ein Herzkatheterlabor muss 24 Stunden am Tag an jedem Tag des Jahres einsatzbereit sein. Zu dessen Betrieb müssen vier interventionell erfahrene Kardiologen zur Verfügung stehen. Zurzeit gibt es in Deutschland etwa 30 Brustschmerz-Zentren, die die Voraussetzungen für eine Zertifizierung sofort erfüllen können. „Wünschenswert sind etwa 300 solcher Einrichtungen, die über das ganze Land verteilt sind“,



meint Heusch. (<http://cpu.dgk.org>).

Was die Finanzierung der CPUs betrifft, so war Heusch optimistisch. Einige Kassen hätten bereits ihre Kooperation signalisiert. Die Zertifizierung, verbunden mit einer Klinikbegehung durch DGK-Experten, ist gebührenpflichtig: € 5.000 kündigte der DGK-Chef an. Nach mehreren Jahren, das muss noch exakt festgelegt werden, steht eine Re-Zertifizierung an, ebenfalls nicht kostenlos.

Wie sich die Initiative auf die deutsche Notfallszene auswirken wird, ist noch unklar. Denn es gibt durchaus auch andere Konzepte, nämlich die Notfallversorgung im Krankenwagen via Lyse und/oder den direkten Transport ins Katheterlabor.

Sekundärprävention: Ziele weit verfehlt

Mehr als die Hälfte aller Patienten in Deutschland, die bereits eine Herzkrankheit haben und deshalb zur Vorbeugung („Sekundärprävention“) mindestens drei Monate einen Cholesterinsenker vom Typ der Statine genommen haben, erreichen nicht die geltenden LDL-Cholesterin-Zielwerte. Überhöhtes LDL gilt als ein wesentlicher Risikofaktor für Arteriosklerose,

Herzinfarkt und Schlafanfall. Und nur bei 23 Prozent aller untersuchten Patienten sind alle drei Blutfettwerte - LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride - optimal eingestellt.

Das sind die Ergebnisse einer Untersuchung von 1.255 Patienten in Deutschland („Dyslipidemia International Survey - Germany“; DYSIS-G), die im Rahmen einer gesamteuropäischen Studie durchgeführt wurde. Die Untersuchung des Instituts für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg (Studienleiter Prof. Dr. Anselm Gitt) wurde vorgestellt. (Sponsor: MSD)

Neuer Bruckenberg-Report: Berlin ist Spitze

Vergleichsweise gute Aussichten, nicht an einem Herzinfarkt zu versterben, haben die Berliner, Schleswig-Holsteiner und Hessen (mit 23, 54 bzw. 55 Todesfällen nach Herzinfarkt pro 100.000 Einwohner). Besonders gefährlich in Sachen Herzinfarkt mortalität lebt es sich hingegen in Brandenburg, Sachsen-Anhalt und Sachsen (106, 104 und 94 Todesfälle pro 100.000 Einwohner). Das sind Erkenntnisse des neuen Herzberichts 2007 von Ernst Bruckenberg. Bis auf Kreisebene herunter rechnet der

aktuelle Herzbericht regionale Unterschiede vor: Die niedrigsten Sterbeziffern aufgrund von Herzkrankungen waren in Berlin (66 Prozent unter dem Bundesdurchschnitt) sowie den Landkreisen Nordfriesland (50,5 Prozent unter dem Bundeschnitt) und Stormarn (46,7 Prozent unter dem Bundeschnitt). Die größten Überschreitungen der bundesdurchschnittlichen Sterbeziffer aufgrund von Herzkrankungen wiesen die Landkreise Schönebeck (132 Prozent über dem Bundeschnitt), Ostprignitz-Ruppin (91,2 Prozent über dem Bundeschnitt) und Spree-Neiße (84,3 Prozent über dem Bundeschnitt).

Der Herzbericht bestätigt die kontinuierliche Zuwachsrate bei Linksherz-Katheterplätzen: Steigerungsrate 13,5%, d.h. 89 mehr als im Vorjahr, insgesamt stehen in Deutschland jetzt 742 Katheterlabors zur Verfügung. Damit wurden 832.420 (+3,3%) Untersuchungen und 299.690 (+3,2%) PCIs durchgeführt, bei 261.409 (+4,8%) mit Stentimplantation. Zusätzlich gab es 2007 etwa 41.000 elektrophysiologische Untersuchungen und rund 32.000 Ablationen.

Dr. med. Jochen Aumiller

NEU: Nutzen von PETN bei Diabetes mellitus



Ende Januar ist in der Fachzeitschrift Diabetes, Stoffwechsel und Herz (2009; 18:21-27) eine Übersichtsarbeit zu Pentaerithryltetranitrat (PETN) erschienen.

Die Autoren Professor Oliver Schnell, Neuherberg, Dr. Dirk Stalleicken, Langenfeld und Professor Nikolaus Marx, Ulm, belegen, dass die PETN-Therapie mit Blick auf die pathophysiologischen Komponenten gerade bei Diabetes mellitus von besonderer Bedeutung sein kann.

Grund: Bei Diabetes mellitus stehen oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion als Schlüsselfaktoren im Vordergrund der Pathogenese kardiovaskulärer Komplikationen. Wie aktuelle Studien zeigen, vermindert PETN durch Aktivierung des Hämoxxygenase-1 (HO-1)-Systems die endotheliale Dysfunktion und unterdrückt atherosklerotische Gefäßveränderungen - im Gegensatz zu anderen Nitraten wie ISDN. Darüber hinaus erzeugt PETN in der Langzeittherapie keine Toleranz, was für andere Nitrate nachweislich nicht zutrifft (s. Tabelle).

Wirkprofil	GTN, ISDN, ISMN	PETN
vasodilatatorische Wirkung	✓	✓
antischmerzende Wirkung	✓	✓
Verbesserung der NO-Synthese im Endothel	✓	✓
Reduktion von oxidativem Stress in der Gefäßwand	✓	✓
Einflussnahme auf das Hämoxxygenase-1-System	✓	✓
Reduktion von oxidativem Stress im strömenden Blut	✓	✓
Schutz der ALDH2-vermittelten Bioaktivierung	✓	✓
Schutz vor Thrombozytenaktivierung	✓	✓
Verminderung der endothelialen Dysfunktion	✓	✓
Überwindung arterieller Gefäßveränderungen	✓	✓
Toleranzentwicklung	✓	✓

Tab. 1: Effekte von Pentaerithryltetranitrat (PETN) im Vergleich zu anderen Nitraten.

Tab.: Effekte von PETN im Vergleich zu anderen Nitraten (Diabetes, Stoffwechsel und Herz; 2009; 18:21-27)

Neu: PENTA-Studie

PETN – das Langzeitnitrat mit besonderen Talenten

Wachsendes wissenschaftliches Interesse an einem Pharmaklassiker



Abb.: Priv. Doz. Dr. Ascan Warnholtz leitete gemeinsam mit Prof. Thomas Münzel, beide Mainz, die PENTA-Studie

Ein Etappenziel erreicht und das nächste vor Augen: In New Orleans stellte die Arbeitsgruppe um Prof.

Langzeitnitrat Pentaerithryltetranitrat (PETN, Pentalong®) eine Progression der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Als nächstes soll nun geklärt werden, inwieweit PETN bei der pulmonalen Hypertonie von Nutzen ist, eine Frage, die eine Gruppe von deutschen Kardiologie-Ordinarien am Rande der AHA-Tagung diskutierte.

Thomas Münzel, Mainz, die Ergebnisse der deutschen PENTA-Studie vor, danach verhindert das

Dass sich eine große Gruppe deutscher Kardiologie- und Pharma-

kologie-Ordinarien am Rande der größten Herztagung der Welt zu einem Gedankenaustausch trifft (s. S. 3), ist nicht eigentlich ungewöhnlich, dass sie sich dabei aber mit einem wohlbekanntem Nitrat-Klassiker auseinandersetzt, eher schon. Und das war nicht das erste Mal. Bereits im letzten Jahr nutzte die C4-Riege die Gelegenheit, um über das Potenzial von PETN zu diskutieren. Was damals nur als Absichtserklärung vorgestellt wurde, lag auf dem letzten Workshop fertig vor und konnte auch in der



Fotos: J. Aumiller

Poster-Session der AHA nachgelesen werden: die PENTA-Studie.

Die PENTA-Studie: Planung und Ergebnisse

Hintergrund für diese randomisierte, prospektive Doppelblindstudie war die seit Jahren geführte Kontroverse über die Langzeitnachteile der klassischen Nitrate bei den KHK-Patienten. Vor allem die Toleranzentwicklung und die endotheliale Dysfunktion erwiesen sich als unerwünschte Effekte dieser Vasodilanzien – mit Ausnahme von PETN.

Die Grundlagenforscher waren in der Lage, die Ursachen für diese störenden Eigenschaften herauszuarbeiten und vor allem zu belegen, wie sich die einzelnen Nitratpräparationen voneinander unterscheiden: in ihren Wirkmechanismen und Abbauwegen – mit klinischen Konsequenzen. Im Gegensatz zu den Di- und Mono-

nitrat hat sich das PETN in vitro und experimentell als Nitrat mit besonderen Talenten erwiesen, so dass künftig nicht mehr pauschal von den Klasseneffekten der Nitrate gesprochen werden kann.

PETN – keine Toleranz, keine endotheliale Dysfunktion

Die Kernbotschaften der Theoretiker: PETN führt nicht zu einer Verschlechterung der endothelialen Dysfunktion und hat auch keine Toleranzphänomene zur Folge, die sich bekanntlich auf die Verordnungsstrategie komplizierend auswirken. Mit anderen Worten: Die antioxidativen Eigenschaften des PETN lassen im Langzeiteinsatz eine Vasoprotektion erwarten. Zumindest dürfte unter der PETN-Dauertherapie keine Endothelschädigung nachweisbar sein.

Was in der Theorie so überzeugend klingt, muss sich auch im klinischen und ärztlichen Alltag verifizieren lassen. Deshalb legte die Mainzer Gruppe unter Prof. Thomas Münzel die PENTA-Studie auf. 80 KHK-Patienten zwischen 35 und 80 Jahren mit angiografisch nachgewiesener chronischer Angina pectoris, erhielten zusätzlich zu ihrer Basismedikation mit Statinen und ACE-Hemmern entweder 80 mg Pentalong® dreimal täglich oder ebenso häufig Placebo(1).

Primärer Zielparameter war die Endothelfunktion, die mit verschiedenen Methoden gemessen wurde:

- in den Leitungsgefäßen mithilfe der **flussabhängigen Dilatation** der A. brachialis am Unterarm (FMD)
- nach einer 15-minütigen Ruhepause wurde die **flussunabhängige Dilatation** der rechten A. brachialis gemessen, eine Art Belastungstest.

Die Messung der Mikrozirkulation erfolgte durch die periphere arterielle Tonometrie an der Fingerspitze (PAT) mit dem Endo-PAT2000-System.

- Die Messung der Mikrozirkulation erfolgte durch die periphere arterielle Tonometrie an der Fingerspitze (PAT) mit dem Endo-PAT2000-System.

Endothelfunktion im Belastungstest verbessert

Nach acht Wochen Therapie mit PETN hat sich die Endothelfunktion im Belastungstest gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant verbessert. Die Resultate der FMD- und PAT-Messungen unterschieden sich nicht. Auch die zahlreichen biochemischen Messungen brachten keine negativen Befunde.

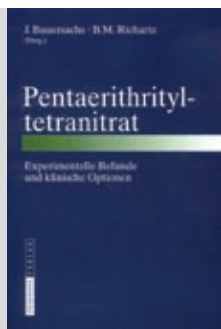
Die beiden Prüfgruppen hatten vergleichbare Basischarakteristika. Es gab keine signifikanten Unterschiede.

Resultate und Schlussfolgerung

Auf ihrem AHA-Poster stellten die Autoren drei Punkte heraus:

- Im Gegensatz zu anderen Nitraten verschlimmert PETN die endotheliale Dysfunktion nicht.
- Die ALDH-2-Aktivität (mitochondriale Aldehyddehydrogenase) wird nicht beeinträchtigt, dieses Enzym spielt eine Schlüsselrolle bei der Bioaktivierung von hochreaktiven Nitraten wie Nitroglyzerin und PETN.
- Es gab keine Hinweise auf die Induktion einer Kreuztoleranz. Daraus ziehen die Autoren den Schluss: „Die PETN-Langzeitgabe kann als symptomatische Therapie der chronischen KHK eingeleitet werden ohne Gefahr zu laufen, dass unerwünschte Wirkungen die Endothelfunktion verschlechtern“.

1) Circulation. 2008;118:S_300



Der neue Band der PETN-Schriftenreihe ist erschienen: **Pentaerithryltetranitrat - Experimentelle Befunde und klinische Optionen** wurde von Professor Johann Bauersachs, Würzburg, und Priv. Doz. Barbara M. Richartz, München, im Steinkopff-Verlag herausgegeben.

Der 25. Band der PETN-Schriftenreihe ist im Buchhandel erhältlich. (ISBN 978-3-7985-1884-1)

Impressum

Herz AS 1/2009 April
 Herausgeber:
 Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
 Elisabeth-Selbert-Str. 1
 40764 Langenfeld
 Redaktion:
 Dr. med. Dirk Stalleicken,
 Langenfeld
 Marietta Rausch
 rausch pr,
 Leichlingen
 Ständige Mitarbeiter:
 Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz,
 Bonn
 Dr. med. Jochen Aumiller,
 München

www.pentalong.de

Pentalong® 50 mg/- 80 mg
 Wirkstoff: Pentaerithryltetranitrat. Verschreibungspflichtig. Zus.: Pentalong 50mg/ 80mg Tbl.: 1Tbl. enth.: Pentaerithryltetranitrat 50mg bzw. 80mg. Sonst. Bestandteile: Talkum, Magnesiumstearat, Lactose, Kartoffelstärke, hochdisp. Siliciumdioxid, Gelatine, Sorbitol, mikrokrist. Cellulose. Anw.: Prophylaxe u. Langzeitbehandl. d. Angina pectoris. (Nicht geeignet zur Behandl. d. akuten Angina pectoris-Anfalls.) Gegenanz.: Überempfindlichk. gegenüber Nitroverbind. u. sonst. Bestandteilen, akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), ausgeprägte Hypotonie, akuter Myokardinfarkt, kardiogener Schock (sofern kein ausreichend hoher linksventrik. enddiastol. Druck gewährleistet ist). Sorgf. Überwach. bei niedrigen Füllungsdrücken (z.B. bei Linksherzinsuffiz.), hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis, Perikardtamponade, Aorten- u./o. Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostat. Kreislaufregulationsstör., Erkrankungen mit erhöhtem intrakraniellen Druck. Keine gleichz. Einn. v. Sildenafil(Viagra) da durch Sildenafil d. blutdrucks. Effekt v. Pentalong50/80mg erhebl. verstärkt werden kann Schwangersch./Stillzeit: Strenge Ind.-Stellung.Nebenw.: Initial häufig Kopfschmerzen (meist vorübergehend); gelegentl. Flush, orthostat. Hypotension mit Benommenheit, Schwindel- u. Schwächegefühl, Reflextachykardie; selten allerg. Hautreakt., gastrointest. Beschwerden, starker Blutdruckabfall mit Verstärkung d. Angina pectoris-Symptomatik, Kollapszustände, gelegentl. mit bradykarden Herzrhythmusstör. u. Synkopen. Toleranzentw./ Kreuztoleranz (Vermeid. hoher kontinuierl. Dos.).Hinw.: Bei KHK-Pat. durch Hypoxämie Ischämie mögl.Wechselw. u. Dos.: Siehe Fach- und Gebrauchsinformation. Stand: Feb. 2003