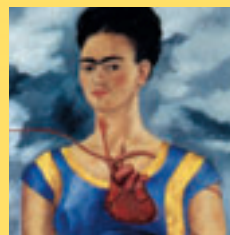
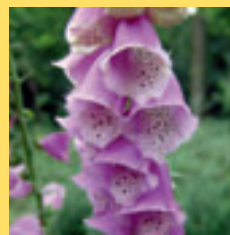
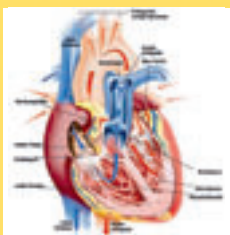


SONDERREPORT



Cardiology CongrEssentials

57. Jahreskongress der ACC

American College of Cardiology

Chicago, 29.3. bis 1.4.2008

**ONTARGET | PERISCOPE | ENHANCE |
ACCOMPLISH | HAT | HYVET | CARISMA |**

Juli 2008

In den USA ist derzeit viel von politischem Wechsel die Rede. Dankbar haben die Organisatoren des ACC diesen «Wind of Change» auch am weltweit grössten Kardiologenkongress versprüht – in Chicago, der «Windy City». Erstmals wurde das Kardiologentreffen zusammen mit der amerikanischen Angiografie-Gesellschaft (SCAI) veranstaltet, was nach Aussagen des ACC-Präsidenten James T. Dove vor allem für die interventionelle Kardiologie eine ganze Reihe von Verbesserungen brachte. Auch ein neues Videoportal hatte beim ACC 2008 Premiere. In «You-Que», angelehnt an das Internetportal YouTube, konnten während einer Pilotveranstaltung nicht anwesende Ärzte in Form kleiner Videoclips ihre Fragen zu den Dis-

Und solche neuen Untersuchungen wurden in Hülle und Fülle vorgestellt – viele auch mit kardiologischer Relevanz für die hausärztliche Praxis. Natürlich war das Interesse an den monumentalen Studien wie ONTARGET (Vergleich von AT₁-Blockern und ACE-Hemmern mit 25 000 Teilnehmern) oder ACCOMPLISH (Vergleich zweier antihypertensiver Fixkombinationen mit 11 500 Teilnehmern) besonders gross, aber auch unzählige kleinere Untersuchungen fanden ihr Publikum. Dabei



Editorial

Frischer Wind aus Chicago

kussionen online beisteuern. Das ist schon revolutionär: Jetzt können «Kardiologen von der Strasse», wie sich Krishna Rocha Singh, Mitorganisator des ACC freute, aus der ganzen Welt nicht nur mithören, sondern aktiv per Video am Geschehen teilnehmen. Dabei lernen nicht nur die Ärzte, die in Indien, Australien, Südafrika, der Schweiz oder jedem anderen Land dabei sind – auch der Kongress selbst wird aufgewertet, so die Hoffnung der Veranstalter. Die meisten Sessions wurden sowieso in unterschiedlichen Audio- und Videoformaten aufgenommen und konnten – käuflich – erworben werden. Warum dann eigentlich noch hinfahren? Den etwa 30 000 Teilnehmern – Ärzten, Biologen, Pflegepersonal, Technikern, Firmenvertretern und Medienleuten – war es eben wichtig, sich auszutauschen und die neuesten Studienergebnisse aus erster Hand zu erfahren.

wurde versucht, die Zahl der Veranstaltungen in Grenzen zu halten. Auch hier ging man neue Wege: Da die Kongressteilnehmer in der Vergangenheit wegen Parallelveranstaltungen zu häufig wichtige Sessions verpasst hatten, wurden jetzt von einigen wichtigen «Topics» sinnvollerweise Wiederholungen angeboten. Da wehte wirklich ein frischer Wind of Change durch die Kongresshallen.

Im vorliegenden Kongressreport wollen wir Ihnen einige der Highlights, aber auch manche weniger spektakuläre und dennoch interessante Studien vom ACC vorstellen.

Viel Spass beim Lesen wünscht Ihnen

Klaus Duffner

Impressum

Verlag

Rosenfluh Publikationen AG
Schaffhauserstrasse 13
8212 Neuhausen a/Rhf.
Tel. 052-675 50 60
Fax 052-675 50 61
E-Mail: info@rosenfluh.ch
Internet: www.rosenfluh.ch

Redaktion

Dr. med. Uwe Beise, Freiburg i.Br.
Tel. 0049-761 707 19 66
Fax 0049-761 707 38 69
E-Mail: uwe.beise@rosenfluh.ch

Texte und Fotos

Dr. Klaus Duffner, Freiburg i.Br.
Tel. 0049-761-897 64 58
Fax 0049-761897 64 69
E-Mail: duffner@medizinundwissen.de

Sekretariat/Administration

Anna Marino
Schaffhauserstrasse 13
8212 Neuhausen a/Rhf.
Tel. 052-675 50 60
Fax 052-675 50 61

Anzeigenverkauf

Susi Glaus, SuMed Advertising
Eisenbahnweg 87, 4125 Riehen
Tel. 061-641 24 32
Fax 061-641 24 43

Anzeigenregie

Rosenfluh Media AG
Manuela Behr
Schaffhauserstrasse 13
8212 Neuhausen a/Rhf.
Tel. 052-675 50 50
Fax 052-675 50 51

Satz und Gestaltung

Rosenfluh Publikationen AG
Manuela Bühler

Druck, Ausrüstung, Versand

AVD Goldach, 9403 Goldach

Copyright

Rosenfluh Publikationen AG
Neuhausen a/Rhf.
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

Hinweise

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

SONDERREPORT
ist eine Beilage zu ARS MEDICI

98. Jahrgang; ISSN 0004-2897

Inhalt

Kongressnotizen 6

«AT1-Blocker sind eine gute Alternative zu ACE-Hemmern» 8
Ein Gespräch mit Professor Thomas Lüscher zu den Ergebnissen der ONTARGET-Studie

AT1-Blocker und ACE-Hemmer gleichwertig 11
ONTARGET-Studie: Reduktion des kardiovaskulären Risikos

Antidiabetikum bremst Plaquewachstum 13

Warten auf IMPROVE-IT 14
Ergebnisse der ENHANCE-Studie nicht eindeutig

Studie weist auf Partnerwechsel 15
Hypertonie: Amlopidin in Fixkombinationen mit RAAS-Hemmern

Vorteil Adipositas: Östrogene wirken kardioprotektiv . . . 16
Überraschende Ergebnisse

Schneller Babyspeck mit Folgen 17
Kardiovaskuläres Risiko durch frühe Gewichtszunahme

Weiterräumen birgt hohes Risiko 18

Heimdefibrillator ohne Vorteile 19
Schnelles Handeln bei tödlichem Kammerflimmern

Erhöhtes Risiko am Todestag der Eltern 20
Studien zum plötzlichen Herztod

Nutzen auch im hohen Altern 21
HYVET: Blutdrucksenkung bei Hochbetagten

Arrhythmien erkennen und behandeln 22
Vorteile durch langfristige Aufzeichnung von Herzrhythmusstörungen

Impressionen 23

USA: Kinder der Einwanderer häufig zu dick

Durch die Einwanderung verschiedener Ethnien haben sich in den USA die Prävalenzen in punkto Fettleibigkeit, Diabetes und metabolischen Syndroms erhöht. Wenig ist jedoch über Adipositas und Übergewicht der Kinder dieser Einwanderer bekannt. In einer beim ACC präsentierten Studie wurden daher 1167 High-School-Schüler (Durchschnittsalter: 15 Jahre) per Fragebogen zur persönlichen und familiären Gesundheit, Ernährung und physischen Aktivität befragt. Darunter befanden sich 198 Jugendliche asiatischer und 753 lateinamerikanischer Herkunft (Hispanics).

Die noch verbleibenden waren Kaukasier (n = 216), Afrikaner, nordamerikanische Indianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln. Unter allen Einwandererkindern wurden immerhin 36 Prozent als übergewichtig (16%) oder adipös (20%) eingestuft. Dabei wiesen 32 Prozent der asiatischen Jugendlichen und 39 Prozent der Hispanics Übergewicht oder Adipositas auf. Das war zwar viel, aber schon deutlich weniger als deren eingewanderte Eltern, von denen 38 Prozent (Asiaten) oder sogar 48 Prozent (Hispanics) zu dick waren. Wer in beiden Schü-

lergruppen täglich eine Stunde Sport trieb, hatte signifikant bessere Chancen, nicht an Übergewicht oder Adipositas zu leiden (p, 0,001). Überraschenderweise gab es keinen signifikanten Trend zwischen Dickleibigkeit und der Zeit, die von den Jugendlichen mit Computer-beziehungsweise Videospiele zugebracht wurde. Darüber hinaus wurde nach den Worten von Dr. Cyrus F. Buhari von der University of California San Francisco in Fresno ein «paradoxe Trend» festgestellt: Asiatische oder lateinamerikanische Einwandererkinder, die mehrmals pro Woche ein Fast-Food-Restaurant besuchten, waren nicht dicker als Einwandererkinder gleicher Herkunft, die nicht in den regelmässigen «Genuss» solcher Restaurants kamen.

Intellekt durch vaskuläre Abnormalitäten beeinträchtigt

Kinder im Schulalter mit unbehandelter Gefässringbildung (vascular ring, VR) besitzen geringere intellektuelle Fähigkeiten als gleichaltrige ohne die angeborenen Verwachsungen der Aortenbögen. Zu diesem Ergebnis kam eine taiwanesisch-amerikanische Untersuchung, die 49 Schulkinder (Durchschnittsalter: 10 Jahre) mit

neu diagnostiziertem VR mit 20 gesunden Kindern verglich. Dabei zeigte sich, dass die VR-Kinder eine geringere Intelligenz, verbale Defizite, ein langsames Auffassungsvermögen oder ein geringeres Arbeitsgedächtnis besaßen. Nach einer rechtzeitigen Operation sind solche Effekte reversibel. Zwar geben Atembe-

schwerden, wiederkehrende respiratorische Infektionen oder Schwierigkeiten beim Essen Hinweise auf Gefässringbildungen, aber viele Betroffene bleiben zu lange unentdeckt. «Unsere Studie weist darauf hin, dass die frühe Diagnose und Behandlung dieser Abnormalitäten die intellektuellen Fähigkeiten der Kinder fördern», sagte Dr. Shuping Ge aus Houston, Texas. «Nach einem chirurgischen Eingriff zeigen Kinder mit VR dramatische Verbesserungen ihrer intellektuellen Leistungen.»

Clopidogrel: Therapietreue lohnt sich

Wer den Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel nach Stentimplantation nicht vorschriftsmässig einnimmt, hat ein höheres Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden. Dies wurde in einer beim ACC vorgestellten retrospektiven Studie deutlich. Hierzu wurden die Daten von 5828 Patienten analysiert, die zwischen Januar 2003 und Juni 2005 einen Stent implantiert bekamen und dazu mit Clopidogrel

behandelt wurden. Als nicht therapietreue wurden dabei solche Patienten betrachtet, die eine «Medication Possession Rate» (d.h. Anteil der Tage im Beobachtungszeitraum, in der die Medikation korrekt eingenommen wurde) von weniger als 80 Prozent vorwiesen. Von den untersuchten Patienten nahmen 22 Prozent Clopidogrel nicht vorschriftsmässig. Im Zeitraum von 20 Monaten erlitten 8 Pro-

zent dieser Patienten einen Herzinfarkt, während es bei richtiger Einnahme des Medikaments nur bei 6 Prozent zu einem solchen Ereignis kam (p < 0,01). Die Hazard Ratio für Myokardinfarkt bei nicht korrekter Clopidogrelanwendung lag im Vergleich zur adäquaten Einnahme unter Berücksichtigung von Stenttyps, Alter und Geschlecht, Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Risikofaktoren bei 1,4. «Damit wird klar», so Studienleiter Dr. Leonardo Tamariz von der University of Miami, «dass das Myokardinfarktrisiko für Stentpatienten, die nicht korrekt Clopidogrel einnehmen, ansteigt.»

Kardiovaskuläres Risiko bei Celecoxib dosisabhängig

In einer grossen Metaanalyse des amerikanischen National Cancer Institute mit sechs randomisierten Studien und 7950 Patienten (16 000 Patientenjahre) wollte man das immer wieder beschriebene kardiovaskuläre Risiko des COX-2-Hemmers Celecoxib näher evaluieren. Es zeigte sich, dass dieses Risiko unter 400 mg/Tag Celecoxib am geringsten war. Ein doppelt so hohes kardiovaskuläres Risiko bestand bei einer zweimaligen Gabe von 200 mg/Tag und ein dreifaches Risiko bei

einer zweimal täglichen Gabe von 400 mg Celecoxib. Dieses Risiko war unabhängig von zusätzlicher ASS. «Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte man mit der Verschreibung vorsichtig sein», erklärte Dr. Scott D. Solomon aus Boston. «Unsere Daten unterstützen die aktuelle wissenschaftliche Position der American Heart Association, nach der man vor allem bei kardiovaskulären Risikopatienten die niedrigste Celecoxibdosis verschreiben sollte.»



Scott D. Solomon

ASTEROID: Koronare Plaques «zerschmelzen»

Schon vor zwei Jahren sorgte die Publikation der Ergebnisse der ASTEROID-Studie für Aufsehen. Plötzlich standen nicht mehr nur das Abbremsen oder bestenfalls das Abstoppen von koronaren Plaques im Zentrum der Diskussionen, sondern deren Rückbildung. Tatsächlich war es mit dem Blutfettsenker Rosuvastatin (40 mg/Tag) gelungen, nicht nur den LDL-Wert um 53 Prozent von 130,4 mg/dL auf 61,1 mg/dL zu senken und die HDL-Spiegel um 13,8 Prozent auf 48,3 mg/dL anzuheben, sondern auch das erste Mal eine Plaque-rückbildung zu erreichen. Damals wurde das «Abschmelzen» der Plaques mithilfe des intrakoronaren Ultraschalls (IVUS) nach 24-monatiger Behandlungszeit dokumentiert. Alle eingeschlossenen

507 Patienten litten unter einer nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit und mussten wenigstens eine 20-prozentige Stenose aufweisen sowie mindestens drei Monate zuvor ohne Statinbehandlung gewesen sein.

In Chicago wurden nun die Ergebnisse der quantitativen Koronarangiografie vorgestellt. Mit dieser weiteren Messmethode lassen sich Koronarstenosen erfassen. Dabei konnte eine Zunahme des mittleren Arterienlumens von 1,65 mm auf 1,68 mm festgestellt werden ($p < 0,001$). «Obwohl wir mit zwei unterschiedlichen Methoden verschiedene Parameter in den Koronararterien gemessen haben, demonstrieren die übereinstimmenden Verbesserungen des Arterienlumens die Stabilisierung und



Christie M. Ballantyne

Regression der Artherosklerose mit einer intensiven Statintherapie», erklärte Dr. Christie M. Ballantyne von der Atherosclerosis and Lipoprotein Section der University of Texas in Houston.

«AT1-Blocker sind eine gute Alternative zu ACE-Hemmern»

Ein Gespräch mit Professor Thomas Lüscher zu den Ergebnissen der ONTARGET-Studie

Führende Schweizer Spezialisten aus Kardiologie, Nephrologie und Endokrinologie haben die klinische Relevanz der auf dem ACC vorgestellten ONTARGET-Studie (siehe Seite 11) diskutiert. Professor Thomas F. Lüscher vom Universitätsspital Zürich nimmt im Namen der Expertengruppe¹ zu einigen Fragen Stellung.

ARS MEDICI: Professor Lüscher, welche Ausgangslage und Problemstellung stellten sich in ONTARGET?

Thomas F. Lüscher: Die HOPE-Studie, welche den ACE-Hemmer Ramipril mit Plazebo verglich, hat Ramipril eine hochsignifikante Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Hochrisikopatienten bescheinigt. Dieser Befund wurde einer protektiven Wirkung auf die Gefässe zugeschrieben, die nicht nur auf die geleistete Blutdruckreduktion allein zurückzuführen ist. In ONTARGET haben wir nun den Angiotensinrezeptorblocker Telmisartan mit Ramipril sowie die Kombination der beiden Medikamente miteinander verglichen. In die Studie wurden 25 620 Patienten mit koronarer, peripherer oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mit Endorganschaden aufgenommen und über fünfeinhalb Jahre verfolgt. ONTARGET ist da-



Thomas Lüscher

mit die bislang grösste je durchgeführte Studie in dieser Patientengruppe! Der primäre Endpunkt setzt sich aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisation infolge Herzinsuffizienz zusammen. Im Zentrum standen folgende Fragen: Ist Telmisartan Ramipril nicht

unterlegen und ist die Kombination von Ramipril mit Telmisartan einer Monotherapie mit Ramipril überlegen?

Wie lassen sich die bisherigen Ergebnisse von ONTARGET zusammenfassen?

Um es vorwegzunehmen: Die doppelte Blockade des Angiotensinsystems mit dem ACE-Hemmer und dem Angiotensinrezeptorblocker hat keinen zusätzlichen Nutzen gezeigt. Es gab sogar mehr unerwünschte Nebenwirkungen. Hingegen zeigen die Resultate ganz klar, dass Telmisartan genauso wirksam ist wie Ramipril, notabene der Goldstandard in der antihypertensiven Behandlung dieser Hochrisikopatienten. Konkret wurde der systolische respektive der diastolische Blutdruck mit Ramipril um 6,0 beziehungsweise 4,6 mmHg reduziert. Mit Telmisartan betrug die Reduktion 6,9 und 5,2 mmHg. Es gab wohl auch daher keinen signifikanten Unterschied, da ONTARGET nicht als Hochdruckstudie angelegt war. Bei 16,46 Prozent der Patienten in der Ramiprilgruppe trat während der Studienzeit ein primäres Endpunktereignis ein, verglichen mit 16,64 Prozent in der Telmisartangruppe. In punkto Nebenwirkungen hat Telmisartan sogar signifikant besser abgeschnitten.

Wie sehen denn die Resultate bezüglich Nebenwirkungen aus?

Die wichtigsten Unterschiede betrafen das Auftreten von Husten sowie von Angioödemem. Beides trat in der Telmisartangruppe signifikant seltener auf. Mit 1,1 zu 4,2 Prozent war der Unterschied beim Husten relativ gross. Husten war denn auch der Hauptgrund für das Absetzen der Therapie und dies obwohl Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit nicht in die Studie aufgenommen worden waren. Diese Resultate deuten darauf hin, dass im klinischen Alltag die Absetzrate bei einem ACE-Hemmer wesentlich höher sein dürfte und dass Telmisartan wohl zu einer besseren Compliance führt.

¹ Expertengruppe: Prof. Hanspeter Brunner, Universitätsspital Basel; Prof. Daniel Hayoz, Kantonsspital Freiburg; Prof. Otto M. Hess, Universitätsspital Bern; PD Dr. Roger Lehmann, Universitätsspital Zürich; Prof. François Mach, Universitätsspital Genf; Prof. Bernhard Meier, Universitätsspital Bern; Dr. Franco Muggli, Vezia; Prof. Georg Noll, Universitätsspital Zürich; Prof. Walter Riesen, Kantonsspital St. Gallen; PD Dr. Frank Ruschitzka, Universitätsspital Zürich; Dr. Patrick Saudan, Universitätsspital Genf; Dr. David Tüller, Triemlispital Zürich

Wie aussagekräftig sind die Resultate?

Die Patientenpopulation in ONTARGET entsprach weitgehend derjenigen in HOPE. Somit sind diese beiden Studien und deren Ergebnisse sehr gut miteinander vergleichbar. Tatsächlich fällt beim Vergleich des Auftretens des zusammengesetzten Endpunkts eine beeindruckende Übereinstimmung auf: In HOPE betrug die Ereignisrate 14,0 Prozent unter Ramipril und 17,8 Prozent unter Placebo, in ONTARGET betrug sie 14,1 Prozent unter Ramipril und 13,9 Prozent unter Telmisartan. Die Resultate von HOPE konnten in ONTARGET also genau reproduziert werden. Das ergibt eine sehr gute Grundlage, um die Ergebnisse auch hinsichtlich Empfehlungen für die Allgemeinpraxis zu interpretieren.

Was kann man bezüglich Kombination von ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker aussagen?

In früheren Studien wie CHARM und Val-HeFT gab es Hinweise, dass die doppelte Blockade bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen zusätzlichen Nutzen bringen könnte. Dies hat sich in ONTARGET nicht bestätigt. Es zeigte sich kein zusätzlicher Benefit durch die Kombinationstherapie. Zudem traten mehr unerwünschte Nebenwirkungen auf, vor allem verbunden mit Hypotonie und Funktionsstörungen der Nieren. Eine Erklärung für diesen Unterschied könnte sein, dass in ONTARGET die Patienten entsprechend ihres hohen Risikos mit höheren Dosen des ACE-Hemmers behandelt wurden und das Renin-Angiotensin-System vielleicht zu stark blockiert wurde. Für diese Gesamtpopulation kommt eine Kombinationstherapie also nicht infrage. Um diese Frage auch für die einzelnen Subgruppen abschliessend beantworten zu können, müssen die entsprechenden Auswertungen abgewartet werden.

Welche Vorteile bietet die Therapie mit Telmisartan?

Die Abbruchrate war sowohl im Ramipril- als auch im Ramipril-/Telmisartanarm höher als mit Telmisartan alleine, dies dank weniger Husten und Angioödemem bei den mit Telmisartan behandelten Patienten. Die geringere Nebenwirkungsrate und damit höhere Compliance ist also ein gutes Argument für die Therapie mit Telmisartan, speziell wenn man bedenkt, dass Patienten mit einer ACE-Hemmer-Intoleranz, die sich ja durch Husten äussert, von der Studie ausgeschlossen wurden. Die mit Abstand längste Halbwertszeit aller Sartane ist ebenfalls ein Vorteil von Telmisartan.

Lassen sich die mit Telmisartan erzielten Ergebnisse auf andere AT₁-Blocker übertragen, handelt es sich also um einen Klasseneffekt?

Evidenzbasiert kann man die in ONTARGET gezeigten Effekte von Telmisartan nicht generell auf alle Sartane übertragen, auch wenn von einer generell besseren Verträglichkeit der Sartane gesprochen werden kann. Es gibt Vergleichsstudien gegen ACE-Hemmer, in denen die getesteten AT₁-Blocker – in der zugelassenen Dosierung – zum Teil etwas unterschiedlich abschnitten. Bei Postinfarktpatienten konnte in der VALIANT-Studie Valsartan mit Captopril gleich ziehen, wohingegen in der OPTIMAAL-Studie Losartan tendenziell schlechter abschnitt als der ACE-Hemmer. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant. Dies vorausgestellt müssen für den Therapieentscheid die teureren Behandlungskosten dem Zusatznutzen einer besseren Compliance gegenübergestellt werden. Für die in ONTARGET untersuchte praxisrelevante Population ist ein AT₁-Blocker wie Telmisartan aber sicher eine sehr gute Alternative.

Bleiben nicht letztlich ACE-Hemmer im klinischen Alltag weiterhin die Medikamente der ersten Wahl, die bei Unverträglichkeit gegen einen AT₁-Rezeptorblocker wie Telmisartan ausgetauscht werden? Oder gibt es Patienten, bei denen Ihrer Meinung nach von vornherein ein AT₁-Blocker gewählt werden sollte?

Das ist sicher eine vernünftige Strategie – vor allem wenn man einen lang wirksamen ACE-Hemmer wählt, der eine einmal tägliche Gabe ermöglicht –, allerdings sollte man die Wahl dem behandelnden Arzt überlassen. Genauso gut kann man primär einen AT₁-Blocker wählen. Wichtig ist, dass der Arzt das Molekül, das er wählt auch kennt und mit ihm Erfahrung hat.

Professor Lüscher, wir danken Ihnen für das Gespräch.

ONTARGET-Studie: Reduktion des kardiovaskulären Risikos AT1-Blocker und ACE-Hemmer gleichwertig

Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko haben mit dem AT1-Hemmer Telmisartan nun eine gleich wirksame Alternative zum bisherigen Goldstandard Ramipril. Allerdings zeigt die beim ACC in Chicago vorgestellte ONTARGET-Studie, dass der AT1-Blocker etwas besser verträglich ist.

Eigentlich ging es in der ONTARGET-Studie, auf deren Ergebnisse man schon lange mit Spannung wartete, nur um zwei einfache Fragen, wie Studienleiter Prof. Dr. Salim Yusuf aus Hamilton/Kanada im vollbesetzten Hauptsaal des Kongresszentrums in Chicago betonte. Erstens, ob Telmisartan einer Behandlung mit dem Standard Ramipril unterlegen sei und zweitens, ob die Kombination beider Substanzen einen zusätzlichen Benefit bringe.

Wirksamkeit nahezu gleich

Um hier Antworten zu finden, wurden in der ONTARGET-Studie – der umfangreichsten jemals mit einem Sartan durchgeführten klinischen Studie – 25 600 Patienten aus 733 Zentren in 40 Ländern über fünf Jahre behandelt. Alle Teilnehmer hatten ein hohes kardiovaskuläres Risiko, bedingt durch KHK, pAVK, transitorische ischämische Attacken, Schlaganfall oder Diabetes mellitus. Jeweils ein Drittel wurde mit Ramipril (10 mg/Tag), Telmisartan (80 mg/Tag) oder der Kombination aus beiden behandelt. Zusätzlich erhielten die meisten Patienten eine Basistherapie, bestehend aus Statin, Betablocker und Plättchenhemmer.

Es zeigte sich, dass der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Einweisung wegen Herzinsuffizienz) mit 16,5 Prozent bei Ramipril, 16,7 Prozent bei Telmisartan und 16,3 Prozent bei Kombinationstherapie in allen drei Gruppen etwa gleich häufig auftrat. Unterschiede traten jedoch bezüglich der Nebenwirkungen auf: Patienten, die mit Telmisartan behandelt wurden, litten seltener an Angioödem und Husten. Entsprechend war der Anteil der Patienten, welche das Medikament wegen des Hustens absetzten, unter Ramipril höher als unter Telmisartan. Was bemerkenswert ist, da man eigentlich darauf geachtet habe, Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit von vornherein aus der Studie auszuschließen, erklärte Prof. Yusuf.

Andererseits wurden bei den mit Telmisartan Behandelten etwas häufiger Zeichen einer symptomatisch milden Hypotonie festgestellt als unter Ramipril. Deutliche Schwächen hatte hingegen die Kombinationsbehandlung, unter der es im Vergleich zur Ramiprilgruppe zu mehr Hypotonien, Synkopen und Nierenfunktionsstörungen kam.

Therapeutische Alternative

«Die ONTARGET-Studie zeigt, dass Telmisartan für Herz-Kreislauf-Patienten mit hohem Risiko besser verträglich ist und dabei genauso effektiv Herzinfarkte, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz und Todesfälle verhindern kann», erklärte Yusuf in seinem Fazit. Es sei daher auch in Anbetracht der vielen ACE-Unverträglichkeiten (bei bis zu 25%) eine Alternative zu Ramipril. Von einer doppelten Blockade des Angiotensinsystems in Form einer Kombinationsbehandlung riet der Kardiologe wegen der beobachteten unerwünschten Nebeneffekte hingegen ab.



Salim Yusuf

ONTARGET:

The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

PERISCOPE-Studie: Neue Wege gegen Atherosklerose?

Antidiabetikum bremst Plaquewachstum

Pioglitazon scheint neben den bekannten blutzuckersenkenden Eigenschaften auch die Fähigkeit zu besitzen, die koronare Gefäßatherosklerose zu bremsen. In der PERISCOPE-Studie konnte jetzt gezeigt werden, dass unter dem Einfluss des Thiazolidinedions (TZD) das Plaquewachstum stagniert.

Das prinzipielle Behandlungsziel einer Diabetestherapie ist das Management des Blutzuckers. Bislang sind daher nur sehr wenige Studien der Frage nachgegangen, ob und in welchem Umfang Antidiabetika auch antisklerotisch wirksam sein können. Der amerikanische Kardiologe Prof. Dr. Steve Nissen aus Cleveland, Ohio, und seine Kollegen nahmen sich dieser Frage an, indem sie zwei gebräuchliche orale Glukosesenker unterschiedlicher Wirkstoffklassen miteinander verglichen. Die beiden Medikamente vermindern auf unterschiedliche Weise den Blutglukoselevel. Während der Sulfonylharnstoff Glimepirid die Insulinsekretion des Pankreas stimuliert, erhöht das Thiazolidinedion (TZD) Pioglitazon die Insulinsensitivität. Am ACC in Chicago wurden nun die Ergebnisse präsentiert.

Signifikante Vorteile

In der doppelblinden multizentrischen PERISCOPE-Studie wurden am Anfang 543 Typ-2-Diabetiker aus Nord- und Südamerika mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) auf mögliche atherosklerotische Plaques untersucht und anschliessend in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Hälfte der Patienten erhielt 1 bis 4 mg Glimepirid und die andere 15 bis 45 mg Pioglitazon. Das wichtigste Resultat einer erneuten Ultraschalluntersuchung 18 Monaten nach der ersten: Patienten, die mit Pioglitazonen behandelt worden waren, zeigten im Durchschnitt keine Plaueprogression (-0,16%), während Teilnehmer unter Glimepirid ein signifikantes Fortschreiten der Plauebildung zu verzeichnen hatten (+0,73%, $p = 0,001$). Auch weitere Parameter zeigten Unterschiede: Der HbA_{1c}-Wert (Ausgangswert 7,4% für beide Gruppen) wurde durch Pioglitazon um 0,55 Prozent und durch Glimepirid um 0,36 Prozent gesenkt. Auch die Triglyzeridkonzentration im Blut wurde unter Pioglitazon deutlich reduziert, und zwar um 15,3 Prozent, während in der Glimepiridgruppe ein leichter Anstieg zu verzeichnen war (+0,6%, $p < 0,001$). Gleichzeitig verbes-

serten sich die HDL-Cholesterinwerte: Unter Pioglitazon im Durchschnitt um 16 Prozent und unter Glimepirid um 4 Prozent ($p < 0,001$). Ebenfalls günstiger erwies sich die CRP-Konzentration in der Pioglitazongruppe (-44,9% vs. -18,0%).

Beide Medikamente zeigten in unterschiedlicher Weise Nebenwirkungen. Während mit Pioglitazon häufiger Ödeme (18% vs. 11%), mehr Körpergewicht (3,6 kg vs. 1,6 kg) und relativ viele Knochenbrüche (3% vs. 0%) auftraten, litten die Patienten unter Glimepirid vermehrt an Hypoglykämie (37% vs. 15%) und Angina pectoris (12% vs. 7%).



Steve Nissen

Wissenslücken schliessen

Atherosklerose könne bei Diabetikern sehr aggressiv sein, zumal gegenwärtig eine alarmierende Diabeteszunahme auf der Welt zu beobachten sei, sagte Prof. Nissen. Man schätzt, dass etwa drei Viertel aller Diabetiker an Herzerkrankungen sterben. Allerdings sollte beachtet werden, dass bei der PERISCOPE-Studie nicht harte klinische Endpunkte, sondern lediglich Surrogatendpunkte im Vordergrund standen. Trotzdem bringen die Daten neue Erkenntnisse. Und dies sei notwendig, um die vorhandenen Wissenslücken zu schliessen, betonte Nissen. «Wir hoffen, dass die Ergebnisse der Studie dazu ermutigen, auch in Zukunft nach alternativen Diabetes-Behandlungsstrategien zu forschen – speziell in Untersuchungen mit klinischem Outcome.»

PERISCOPE:

Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation

Ergebnisse der ENHANCE-Studie nicht eindeutig, daher: Warten auf IMPROVE-IT

Die cholesterinreduzierende Wirkung von Simvastatin lässt sich durch den Lipidsenker Ezetimibe signifikant verstärken. In der am ACC vorgestellten ENHANCE-Studie zeigte diese Reduktion der Blutfette jedoch keinen Einfluss auf die Intima-media-Dicke der Karotis.

Die Kombination der beiden auf unterschiedlichen Mechanismen beruhenden Lipidsenker Ezetimibe und Simvastatin zeigte in verschiedenen Studien bereits gute lipidsenkende Wirkungen. Allerdings fehlte für einen antiatherosklerotischen Effekt bislang der Nachweis. Beim Kardiologenkongress in Chicago wurden die Studienergebnisse der ENHANCE-Studie in ihren Einzelheiten vorgestellt. Resultate, die viel Raum für unterschiedliche Interpretationen lassen.

Unveränderte Arterien

Für die Studie wurde eine ganz besondere Patientengruppe ausgewählt: Alle 720 Teilnehmer (Durchschnittsalter: 46 Jahre) litten unter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH), ausgelöst durch einen seltenen Defekt des LDL-Rezeptorgens. Die Folge: viel Cholesterin im Blut und ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Während die Verumgruppe (363 Teilnehmer) randomisiert über zwei Jahre mit einer Kombination aus täglich 10 mg Ezetimibe plus 80 mg Simvastatin behandelt wurde, bekam die zweite Gruppe (357 Patienten) lediglich 80 mg Simvastatin/Tag. Primäre Surrogatendpunkte waren die über B-Mode-Ultraschall-Aufnahmen gemessenen Veränderungen der Intima-media-Dicke (IMD) an drei genau definierten Punkten der Karotisarterien. Zusätzlich wurden vier sekundäre Surrogatendpunkte festgelegt. Wie zu erwarten reduzierte im Laufe des 24-monatigen Behandlungszeitraums die Ezetimibe/Simvastatin-Kombination den LDL-Cholesterinspiegel im Vergleich zur Baseline um 16,5 Prozent signifikant stärker als die Simvastatinmonotherapie, nämlich von 318 mg/dl auf 141 mg/dl (Monotherapie: 192 mg/dl). Auch Triglyzerid-, HDL-Cholesterin- und CRP-Werte zeigten sich unter Ezetimibe/Simvastatin im Verhältnis zur Monotherapie verbessert ($p < 0,01$; $p = 0,05$ und $p < 0,01$). Beide Therapien waren zudem gut verträglich. Überrascht war man jedoch darüber, dass sich – trotz der deutlichen Verbesserung des Lipidprofils – die Intima-media-Dicke in allen relevanten Messpunkten kaum oder gar nicht veränderte.

Patienten zu gut vorbehandelt?

Studienleiter Professor John Kastelein vom Academic Medical Center in Amsterdam präsentierte für das über-

raschende Ausbleiben solcher Veränderungen drei mögliche Erklärungen: Erstens könnte die verwendete Messtechnik nicht fein genug gewesen sein, um atherosklerotische Veränderungen tatsächlich zu reflektieren (was von verschiedenen anwesenden Schweizer Kardiologen als plausible Erklärung angesehen wurde). Zweitens könnte der Wirkstoff trotz der beobachteten Lipid- und CRP-Reduktion – im Gegensatz zu den Statinen – keinen Einfluss auf die Gefässe genommen haben. Und drittens könnte das spezielle Patientenkollektiv zuvor so intensiv mit Lipidsenkern vorbehandelt worden sein, dass eine weitere Cholesterinabnahme keinen zusätzlichen Einfluss auf die Ausdehnung der Intima-media mehr hatte. Letzteres war für Kastelein am wahrscheinlichsten. Denn im Gegensatz zu früher werden Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie heute schon früh mit hohen Statindosen behandelt. Die Folge: Bei den HeFH-Patienten der ENHANCE-Studie zeigte sich die Intima-media von vornherein im Normalbereich, damit eigentlich kaum mehr verbesserbar.

Warten auf weitere Ergebnisse

Natürlich musste sich Kastelein fragen lassen, warum er überhaupt mit einem solchen Patientenkollektiv gearbeitet hatte. Auch grundsätzliche Kritik wurde laut: «Viele Medikamente erniedrigen zwar den LDL-Spiegel, verbessern aber nicht den Outcome», betonte Dr. Harlan Krumholz aus New Haven, USA, in ungewöhnlich scharfem Ton. Auf der anderen Seite werden Statine von manchen Patienten nicht vertragen oder sind wirkungslos. Für solche Patienten brauche man andere Werkzeuge, betonte Prof. Dr. Roger Darioli aus Lausanne am Rande der Tagung, Ezetimibe bleibe eine wichtige Option. Einig waren sich alle Experten, dass es klinischer Endpunktstudien bedarf, um ein endgültiges Urteil abgeben zu können. Eine solche gross angelegte Untersuchung ist die IMPROVE-IT-Studie mit 18 000 Teilnehmern aus 30 Ländern, deren Ergebnisse im Jahr 2012 erwartet werden. Die in der ENHANCE-Studie als zu schwach kritisierten Surrogatendpunkte werden dann durch «harte» Endpunkte wie kardiovaskulärer Tod, nicht fatale Herzattacken, Schlaganfälle oder Revaskularisation ersetzt.

Hypertonie: Amlodipin in Fixkombinationen mit RAAS-Hemmern

Studie weist auf Partnerwechsel

Für eine ausreichend effektive Blutdrucksenkung sind oft zwei Antihypertensiva notwendig. Als Kombinationspartner der RAAS-(Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-)Hemmer werden derzeit am häufigsten Diuretika eingesetzt. Die kürzlich beim ACC erstmals vorgestellten Daten der ACCOMPLISH-Studie zeigen, dass sich dieser Trend zugunsten von Kalziumantagonisten ändern könnte.

Traditionell würde man zuerst mit einer Monotherapie beginnen und bei unzureichender Wirkung weitere Antihypertensiva bis zum Erreichen des Zielwerts einsetzen, sagte Dr. Kenneth Jamerson aus Ann Arbor in Michigan/USA beim amerikanischen Kardiologenkongress in Chicago. «Wir wollten jedoch von vornherein mit einer Kombination und zwar in einer einzigen Tablette starten.» Also wurde eine Studie konzipiert, in der zum ersten Mal zwei blutdrucksenkende Fixkombinationen, nämlich einerseits die Verbindung aus ACE-Hemmer (Benazepril) und Kalziumantagonist (Amlodipin) und andererseits eine Kombination aus ACE-Hemmer und Thiazid diuretikum (HCTC), zum Einsatz kamen.

Deutliche Unterschiede

An der ACCOMPLISH-Studie nahmen insgesamt 11 462 Hypertoniepatienten mit hohem kardiovaskulären Risiko teil. Alle litten ursprünglich unter einem systolischen Blutdruck von über 160 mmHg sowie an vaskulären oder renalen Erkrankungen. Ausserdem litten 50 Prozent der Teilnehmer an Adipositas und 60 Prozent an Diabetes. Entsprechend waren 97 Prozent antihypertensiv vorbehandelt, 74 Prozent sogar mit zwei oder mehr Medikamenten. Trotzdem hatte man es nur bei gut einem Drittel der Patienten im Vorfeld geschafft, den Blutdruck in den Normbereich abzusenken (< 140/90 mmHG).

Für die Studie erhielten die Teilnehmer im Durchschnitt über 39 Monate Benazepril (20–40 mg/Tag) in Kombination mit Amlodipin (5–10 mg/Tag) oder Benazepril in Kombination mit Hydrochlorothiazid (12,5–25 mg/Tag). Wurden die anvisierten Blutdruckziele nicht erreicht, durfte die Dosierung erhöht beziehungsweise ein weiteres Antihypertensivum genommen werden. Das war jedoch in vielen Fällen nicht nötig, denn die Hälfte der Patienten erreichte eine gute Blutdruckkontrolle bereits mit täglich einer Tablette der Fixkombination. «Der mittlere systoli-

sche Blutdruck hatte sich von 145 auf unter 130 mmHg gesenkt und die Gesamtrate der richtig eingestellten Patienten stieg von 37 auf 80 Prozent», freute sich Jamerson bei der Präsentation der Ergebnisse. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Kombination aus Amlodipin mit Benazepril der Kombination aus HCTC mit Benazepril überlegen war. Während 650 Patienten (11,3%) mit der HCTC-Kombination den primären Endpunkt erlitten (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Revaskularisation oder Reanimation nach Herzstillstand) waren dies unter der Amlodipinkombination mit 526 Patienten (9,2%) signifikant weniger. Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion um 20 Prozent ($p = 0,0002$).

Auch die sogenannten harten Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) wurden um relative 20 Prozent gesenkt ($p = 0,007$). Wegen dieser unerwartet deutlich und früh zu beobachtenden Unterschiede wurde die ursprünglich auf fünf Jahre angelegte Untersuchung bereits im Oktober 2007 vorzeitig abgebrochen.

«Diese Resultate versprechen eine neue Option für die kardiovaskuläre Risikoreduktion für Millionen von Hypertonikern zu werden», meinte Kenneth Jamerson. In der nachfolgenden Studienkritik betonte auch Dr. Venkata Ram, dass die vorliegenden Daten die therapeutische Rolle der Kombination aus ACE-Hemmern und Kalziumantagonist bestätigten und Einfluss auf kommende Guidelines in den USA haben würden.



Kenneth Jamerson

ACCOMPLISH:

Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.

Überraschende Ergebnisse Vorteil Adipositas: Östrogene wirken kardioprotektiv

Krankhaft fettleibige Menschen mit einem BMI von über 40 haben gegenüber «normal Übergewichtigen» einen unerwarteten Vorteil: Die in grosser Mengen im Fett gebildeten Östrogene wirken nämlich kardioprotektiv. Dies sind die überraschenden Ergebnisse einer am ACC vorgestellten neuen Studie.

Unter normalen Umständen haben Männer im Vergleich zu Frauen ein hormonell bedingtes höheres kardiovaskuläres Risiko. Frauen haben höhere HDL-Werte und seltener Bluthochdruck. Allerdings existierten zur Frage, ob ein solcher geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des KHK-Risikos auch bei Personen mit krankhafter Adipositas (BMI > 40) vorliegt, bisher nur wenige Daten. Bekannt war jedoch, dass extrem Übergewichtige über höhere Östrogenlevel als Normalgewichtige verfügen – und zwar Männer wie Frauen. Das dort im Übermass vorhandene subkutane Fettgewebe wandelt mithilfe des Enzyms Aromatase das männliche Sexualhormon Androgen in Östrogen um. Wissenschaftler von der katholischen Universität Rom wollten nun herausfinden, ob dieser höhere Östrogenspiegel auch Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren hat.

Besseres Lipidprofil durch extreme Adipositas?

An der Studie nahmen 71 gesunde Patienten ohne Diabetes oder offenkundige kardiovaskuläre Erkrankungen teil. Sie wurden entsprechend ihres Gewichts in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wiesen die Teilnehmer (n = 48, darunter 25 Männer) einen BMI von weniger als

39,9 auf, während alle Patienten der zweiten Gruppe (n = 23, darunter 10 Männer) einen BMI von über 40 hatten. In Gruppe 1 mit Normal- und Übergewichtigen bestanden zwischen Frauen und Männern hinsichtlich Gewicht (72 vs. 88 kg), Hüftumfang (86 cm vs. 99 cm), Triglyzeridwerten (88 mg/dl vs. 147 mg/dl), Leptinwerten (11 ng/ml vs. 24 ng/ml), medianer Intima-media-Dicke (0,55 mm vs. 0,7 mm), der Zahl von Patienten mit Karotisplaques (1 vs. 11) und der Zahl von Patienten mit Hypertonie (5 vs. 13) jeweils signifikante Unterschiede. Umgekehrt zeigten die Frauen der Gruppe 1 bezüglich ihres protektiv wirkenden HDL-Levels (53 mg/dl vs. 46 mg/dl) und Östrogenspiegels (158 pg/ml vs. 111 pg/ml) höhere Werte. Im deutlichen Gegensatz dazu wurden in Gruppe 2 mit extrem fettleibigen Teilnehmern zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter gefunden. Insgesamt scheinen krankhaft Übergewichtige paradoxerweise ein besseres Lipidprofil und weniger häufig Bluthochdruck als Normal- und moderat Übergewichtige zu haben.

Trotzdem Gewichtsabnahme

Studienleiter Dr. Luigi Biasucci machte vor allem die höheren Östrogenlevel für diese Resultate verantwortlich: «Es kommt bei Patienten mit krankhafter Adipositas zu einer metabolischen Angleichung der Geschlechter.» Die starke Fettsucht könne durch die höheren Östrogenspiegel sogar «irgendwie kardioprotektiv» wirken, meinte Biasucci. «Das Risiko einer ischämischen Herzkrankheit und einer KHK ist bei den krankhaft Adipösen niedriger als bei den nur Übergewichtigen.» Allerdings sollte man Letzteren jetzt nicht empfehlen, noch mehr Gewicht zuzulegen, um die Schwelle zur krankhaften Dickleibigkeit zu überschreiten. Denn eine solche Fettsucht sei bekanntermassen mit Herzinsuffizienz, Krebs und Lungenerkrankungen verbunden, so der italienische Kardiologe. Demnach stünden nicht Triglyzeride und Cholesterin, sondern die Ermutigung zur Gewichtsabnahme im Vordergrund. Biasucci hofft mit diesen Ergebnissen, eine noch stärkere Differenzierung des Risikoprofils zu erreichen.

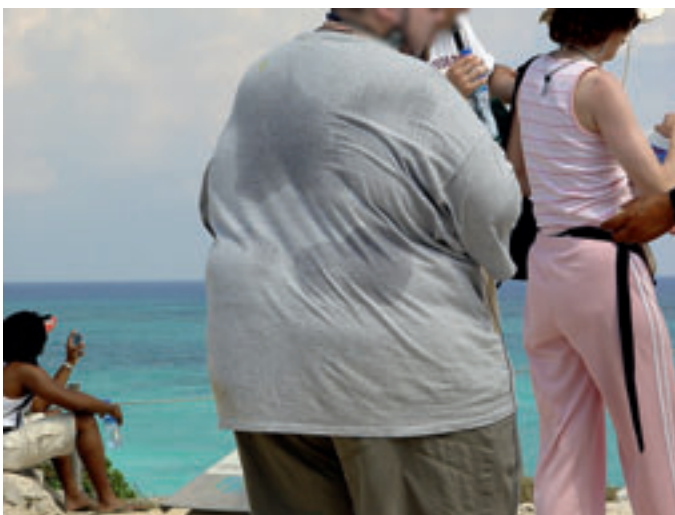


Foto: Klaus Duffner

Kardiovaskuläres Risiko durch frühe Gewichtszunahme

Schneller Babyspeck mit Folgen

Eine geringes Geburtsgewicht wurde bisher als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter angesehen. Mit einer raschen Gewichtszunahme sollte dem entgegengewirkt werden. Eine am ACC vorgestellte Studie zeigt jedoch das Gegenteil: Eine rasche postnatale Gewichtszunahme kann zu einem ganzen Bündel von kardiometabolischen Problemen führen.

Eine schnelle Gewichtszunahme und infolgedessen ein pausbäckiges Baby wurde bisher auch als Garant für ein gesundes Erwachsenenendesein gesehen. «Für diese Behauptung fehlt jedoch bis anhin der Nachweis», erklärte Dr. Marietta Charakida vom Institute of Child Health der Universität London beim Kardiologentreffen in Chicago.

Signifikant höherer Blutdruck

Für die Studie wurden 6167 Kinder im Alter von zehn Jahren untersucht. Dabei wurden Blutdruck, Body-Mass-Index (BMI) und mithilfe von hochauflösendem Ultraschall auch die Steifigkeit der Armarterien gemessen. Letztere ist ein Marker für mögliche arterielle Schäden bei Erwachsenen. Alle Kinder waren schon bei der Geburt und zwei Monate danach gewogen worden. Die britischen Wissenschaftler stellen nun fest, dass eine schnelle Gewichtszunahme in den ersten beiden Lebensmonaten mit einem um 0,5 mmHg erhöhten systolischen Blutdruck im späteren Kindesalter assoziiert ist ($p < 0,01$), und zwar unabhängig von Geschlecht, BMI der Zehnjährigen und Cholesterinprofil. Ausserdem war die rasche Gewichtserhöhung im Babyalter mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit bei den zehnjährigen Kindern verbunden ($p < 0,0001$). Die Einteilung in Quartile bestätigte diese Ergebnisse: Kinder mit der stärksten Gewichtszunahme in den beiden ersten Säuglingsmonaten wiesen – verglichen mit der vierten Quartile des geringsten Gewichtszuwachses – später auch den am stärksten erhöhten Blutdruck (um 1,69 mmHg) und die schlechtesten Werte hinsichtlich der arteriellen Steifigkeit auf (-0,56 Pascal).

Frühes Zeitfenster beachten

Eine solche schnelle Gewichtszunahme in den ersten Lebenswochen kann mit einer ganzen Reihe von kardiometabolischen Problemen wie Hypertonie, Herzerkrankungen

oder Diabetes im späteren Leben verbunden sein, meinte Marietta Charakida. «Es scheint so, dass früh im Leben ein Zeitfenster existiert, in dem spätere kardiovaskuläre Erkrankungen programmiert werden. Dabei spielt die Ernährung eine signifikante Rolle.» Diese Studie zeige, dass die kardiovaskuläre Prävention im Erwachsenen- und auch im Kindesalter nicht ausreichend sei und dass die richtige Ernährungsstrategie in frühen Lebensphasen einen zusätzlichen Nutzen bringen kann. Auch Ärzte, so die britische Medizinerin, sollten diesem Thema mehr Aufmerksamkeit schenken.



Foto: C. und C. Schubart

Langfristige Untersuchungen

In den kommenden Jahren will Marietta Charakida die Entwicklung der Kinder im Rahmen der Avon Longitudinal Study of Parents and Children weiterverfolgen. Dabei geht es auch um die Frage, ob die beobachteten Risikofaktoren bestehen bleiben, beziehungsweise ob weitere, wie zum Beispiel erhöhte Cholesterinwerte, hinzukommen. Daneben sei es wichtig, die Mechanismen zu kennen, die dazu führen, dass eine schnelle Gewichtszunahme in den ersten Lebenswochen die arteriellen Erkrankungen im späteren Leben triggert.

Nach überstandener Herzinfarkt Weiterräumen birgt hohes Risiko

Zwei griechische und eine japanische Studie, die auf dem ACC vorgestellt wurden, befassten sich mit den Folgen des Rauchens: Junge Patienten, die nach überstandener Herzinfarkt weiterräumen, besitzen im Vergleich zu definitiven Tabakabstinenten ein langfristig deutlich höheres Risiko für weitere kardiovaskuläre Probleme, wie zum Beispiel Plaquerupturen.

Für junge Patienten mit Myokardinfarkt existieren bislang nur wenige Daten zur prognostischen Rolle des Rauchens nach einem solchen Ereignis. Dr. Loukianos S. Rallidis vom Universitätsspital Attikon in Athen wollte daher den langfristigen Einfluss des Rauchens beziehungsweise der erfolgreichen Raucherentwöhnung bei unter 35-jährigen Herzinfarktpatienten verfolgen.

Rauchen als wichtigster Prädiktor

Von den 135 Patienten rauchten nach ihrer Herzattacke mehr als die Hälfte weiter. Alle wurden von 1997 bis 2001 in zwei der grossen Athener Hospitäler rekrutiert und dann bis zu zehn Jahre lang nachbeobachtet. 3 von 4 Patienten waren übergewichtig oder adipös als sie ihre erste Herzattacke erlitten. 70 Prozent von Ihnen wiesen Cholesterinwerte von über 200 mg/dl auf. Damit, so die Studienautoren, waren erhöhte Lipidwerte nach dem Rauchen der zweitstärkste Risikofaktor für ein erneutes Ereignis. Wichtigster Prädiktor war jedoch, und zwar unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes oder der Auswurfraction des linken Ventrikels, das Weiterräumen. Von den 75 (56%) Patienten, die im Durchschnitt weiterhin 20 Zigaretten pro Tag konsumierten, erlitten nämlich 44 (32,6%) ein erneutes kardiales Ereignis; 30 davon erkrankten an einem akuten Koronarsyndrom, 11 mussten sich einer Revaskularisation unterziehen und 3 starben. Unter den Patienten, die nicht mehr rauchten, erlitten in der Beobachtungszeit hingegen nur 18 Prozent ein solches Ereignis. Damit sei klar gezeigt,

dass Patienten mit frühem Herzinfarkt ihre Prognose durch den Nikotinstopp signifikant verbessern könnten, betonte Rallidis in Chicago.

Veränderlicher Risikofaktor

In einer früheren Studie konnte der Athener Spezialist bereits zeigen, dass der überwiegende Teil der Patienten mit Myokardinfarkt (95%) vor dem 36. Lebensjahr, Raucher waren. Dies sei, verglichen mit Nichtrauchern und unabhängig von anderen ungünstigen Faktoren, mit einem sechsfach erhöhten Infarkttrisiko verbunden. «Auch für das öffentliche Gesundheitssystem sind wirksame Raucherentwöhnungsprogramme als Teil einer umfassenden Behandlung der koronaren Herzkrankheit unerlässlich», sagte Rallidis. Schliesslich handle es sich um ein schädliches Verhalten, das man durchaus ändern könne.

Plaquerupturen durch Rauchen und niedriges HDL-Cholesterin

Eine japanische Arbeitsgruppe beschäftigte sich hingegen mit dem Risiko von Plaquerupturen bei Rauchern. Zwar liegen bislang einige Autopsiestudien zum Zusammenhang zwischen niedrigem HDL-Cholesterinspiegel, Rauchen und Plaquerupturen vor – nicht jedoch von lebenden Menschen. Für die Studie wurden 301 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt untersucht, bei 190 (63%) wurden Plaquerupturen gefunden. Dabei zeigte sich, dass Raucher ein signifikant höheres Rupturrisiko besaßen als Nichtraucher (71 vs. 51% $p = 0,001$) und Patienten mit niedrigem HDL-Spiegel wiesen ebenfalls ein höheres Rupturrisiko als Teilnehmer mit hohen HDL-Werten auf (72 vs. 59%, $p = 0,035$). Patienten mit niedrigem HDL, die gleichzeitig Raucher waren, hatten erwartungsgemäss das höchste Risiko für eine Plaqueruptur ($p = 0,001$). Konsequenterweise, so Fumiyuki Otsuka von der Yokohama City University in Japan, können Veränderungen des Lebensstils und eine HDL-steigernde Behandlung das Risiko von Myokardinfarkten – ausgelöst durch Plaquerupturen – signifikant senken.



Schnelles Handeln bei tödlichem Kammerflimmern Heimdefibrillator ohne Vorteile

Heimdefibrillatoren können die Mortalität bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Kammerflimmern nicht reduzieren. Obwohl in wenigen Fällen tatsächlich Leben gerettet wurden, zeigte die Installation der Geräte in der Wohnung von Risikopatienten keine Verbesserung der Gesamtmortalität.

Kann ein Defibrillator im eigenen Badezimmer im Notfall das Risiko eines plötzlichen Herztodes senken? Wird der Defibrillator rechtzeitig eingesetzt, das heißt innerhalb von einer Minute nach dem Kollaps, hat ein Grossteil der Patienten gute Überlebenschancen. Zwei bis sieben Minuten danach kommen nur noch die Hälfte mit dem Leben davon und nach acht bis 15 Minuten weniger als 10 Prozent. Diese wertvolle Zeit wollte man durch einen ständig griffbereiten Defibrillator nutzen, so die Idee von Dr. Gust Bardy und seines Kollegen von der University of Washington in Seattle.

Patienten mit moderatem Risiko

Die amerikanischen Wissenschaftler rekrutierten für diese Untersuchung eine ganz spezielle Patientengruppe: Die Teilnehmer hatten in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten und besaßen dadurch ein «moderates Risiko» für tödliches Kammerflimmern. Allerdings war dieses Risiko noch nicht hoch genug, als dass dies den ständigen Einsatz eines implantierten Minidefibrillators gerechtfertigt hätte. Die Hälfte der in der HAT-Studie beteiligten 7000 Patienten wurde deshalb mit einem mobilen Heimdefibrillator ausgerüstet, der an einem leicht zugänglichen Ort – etwa im Badezimmer oder im Schlafzimmer – aufbewahrt wurde. Gleichzeitig wurden die Familienangehörigen instruiert, wie im Notfall ein solches Gerät zu bedienen sei. Die andere Hälfte diente als Vergleichsgruppe. Alle Patienten erhielten eine Medikation aus Statinen (90%), ACE-Hemmern beziehungsweise Angiotensinrezeptorblockern (81%), Betablockern (80%) oder weiteren Substanzen.

4 Überlebende mit Heimdefibrillator

Die Wissenschaftler gingen davon aus, dass die jährliche Mortalität in der Vergleichsgruppe bei etwa 4 Prozent liegen würde. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität und das Ziel die Gesamttodesrate um 20 Prozent zu senken, der sekundäre Endpunkt schloss die Überlebensrate nach häuslicher Anwendung des Defibrillators ein. Nach

einer Beobachtungszeit von drei Jahren waren die Resultate ernüchternd: Zwischen beiden Studienarmen existierte hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Unterschied (6,5% vs. 6,4%). Während mit Defibrillator insgesamt 138 Herztote zu beklagen waren (62%) waren es in der die Kontrollgruppe 129 (57%). Aufgrund einer Tachyarrhythmie starben 85 Patienten in der Heimdefibrillatorgruppe und 84 in der Vergleichsgruppe. Nur 57 beziehungsweise 60 von insgesamt 450 tödlichen Ereignissen fanden zu Hause statt. Bei 32 Patienten kam der Defibrillator zum Einsatz, davon wurde er jedoch nur bei 14 (44%) richtig angewendet. Von den 14 starben wiederum 10, sodass am Ende der Studie nur 4 der zu Hause behandelten überlebten.



Gust Bardy

Patienten zu gesund?

Studienleiter Bardy führte bei der Vorstellung der Ergebnisse mehrere Gründe auf, warum die Unterschiede zwischen beiden Studienarmen ausgeblieben seien. Zum einen waren sowohl die Gesamtmortalität als auch die Anzahl der Herzstillstände sehr niedrig, nämlich nur halb so hoch, wie aus den bisherigen Studien zu erwarten war. Auch Tachyarrhythmien ereigneten sich weniger häufig als zuvor angenommen. Insgesamt sei dies möglicherweise auf die gute medikamentöse Versorgung der Patienten zurückzuführen. Aber auch die hohe Zahl an Todesfällen ohne Gegenwart einer weiteren Person sowie viele tödliche Ereignisse ausserhalb des Hauses, könnten für diese Resultate mit verantwortlich sein. Den Defibrillatoren selbst könne man fehlende Effizienz eigentlich nicht ankreiden, vielmehr sei auch der zu geringe oder der falsche Gebrauch der Geräte im Notfall eine mögliche Ursache, meinte Bardy.

HAT:
Home Automated External Defibrillator Trial

Studien zum plötzlichen Herztod

Erhöhtes Risiko am Todestag der Eltern

Der Jahrestag des Todes einer nahe stehenden Person kann speziell bei Männern den plötzlichen Herztod triggern, wie in einer venezolanischen Studie am ACC berichtet wurde. Wenn es jedoch gelingt, Patienten mit koronarer Herzkrankheit ihre Angst zu nehmen, kann dies, laut einer amerikanischen Untersuchung, signifikant das Risiko für Herzattacken oder Herztod vermindern.

Der plötzliche Herztod ist ein völlig unerwartetes Ereignis. Falls man gewisse Trigger dafür besser verstehen würde, so die Hoffnung von Dr. Juan Marques von der Zentraluniversität Caracas in Venezuela, könnten manche Menschen möglicherweise vor einem vorzeitigen Tod bewahrt werden. «Würden wir die Mechanismen, die solche Ereignisse auslösen, besser verstehen, könnte man spezielle Präventionsstrategien entwickeln und die Menschen vor der Verbindung zwischen psychologischem Stress und pathologischer Konsequenz schützen», sagte Marques beim ACC.

Bei vulnerablen Menschen aufpassen

Wenn sich der Todestag einer nahe stehenden Person jährt, scheint erhöhte Vorsicht geboten. Die südamerikanischen Wissenschaftler werteten 102 Fälle des plötzlichen Herztods aus. Bei 70 Prozent (n = 69) der Patienten (Alter: 37–79 Jahre) lag eine koronare Herzkrankheit vor. Davon verstarben 13 Prozent (n = 13) am Todestag eines Elternteils, nämlich 7 am Jahrestag des Todes des Vaters, 5 am Todestag der Mutter und einer am gleichen Tag, an dem beide Eltern ums Leben gekommen waren. 4 dieser Sterbefälle hatten das gleiche Alter wie die Eltern. «Der jährliche Todestag scheint ein Trigger zu sein, und Ärzte sollten den mentalen Stress beachten, dem KHK-gefährdete Individuen ausgesetzt sind», sagte Dr. Ivan Mendoza aus Caracas. Von den 13 am Todes-

tag der Eltern verstorbenen waren 10 Männer. Schon frühere Studien haben gezeigt, dass kardiovaskuläre Mortalität mit der Erinnerung an psychologisch belastende Faktoren verbunden sein kann. «Wer im vollen Leben steht, kann Stress nicht vermeiden», sagte Mendoza, «aber psychologisches Management, Massnahmen zur Stressreduktion und die Entwicklung von individuellen Verhaltensstrategien könnten schützen.»

Weniger Angst, weniger Herzattacken

Um mentale Hilfen zur Verminderung des Stresses und des plötzlichen Herztodes ging es auch in einer weiteren beim ACC präsentierten Untersuchung. Zwar ist schon lange bekannt, dass psychologischer Stress wie Depression oder Angst mit der Progression von Arteriosklerose, Atherothrombose oder Herzrhythmusstörungen verbunden ist. «Aber nur sehr wenige Studien haben bisher versucht zu untersuchen, ob durch gezielte Verminderung der Angst die kardiovaskuläre Situation zu verbessern ist», sagte in Chicago Dr. Yinong Young-Xu aus Brookline, Massachusetts. Studienteilnehmer waren in dieser ersten derartigen Untersuchung 516 Patienten mit Koronargefässerkrankung. Sie wurden per Fragebogen gebeten, in 92 Ja/Nein-Fragen zu ihrem Angstempfinden Auskunft zu geben. Über einen Zeitraum von knapp dreieinhalb Jahren erlitten 44 Patienten eine nicht fatale Herzattacke, während 19 daran starben. Patienten, denen es gelang, ihr Angstlevel zu reduzieren oder zumindest konstant zu halten, zeigten signifikante Überlebensvorteile. Denn bei ihnen wurde im Vergleich zu Teilnehmern einer Vergleichsgruppe, deren Angst zugenommen hatte, ein bis zu 60 Prozent geringeres Risiko für eine tödliche oder nicht tödliche Herzattacke festgestellt. Man geht davon aus, dass bei Patienten mit Koronargefässerkrankung die Lebenszeitprävalenz für Angststörungen bei durchschnittlich 30 Prozent liegt. Folgerung von Young-Xu: «Wenn wir es schaffen, den Angstlevel bei Herzpatienten zu erniedrigen, sind wir in der Lage, auch ihr Risiko für Herzattacken zu vermindern und dadurch ihr Leben zu verlängern.» Die Studie wurde im «Journal of the American College of Cardiology» veröffentlicht.

Foto: Klaus Duffner



An Todestag naher Familienangehöriger ist für KHK-Patienten das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöht. Friedhof in Santiago de Cuba.

HYVET: Blutdrucksenkung bei Hochbetagten Nutzen auch im hohen Alter

Auch bei den über 80-Jährigen lohnt noch eine antihypertensive Behandlung. Schon nach einer zweijährigen Hochdrucktherapie konnten bei sehr alten Menschen signifikant geringere Sterbe-, Schlaganfall- und Herzinfarkttraten festgestellt werden. Die Ergebnisse der beim ACC präsentierten HYVET-Studie waren sogar so überzeugend, dass die Untersuchung vorzeitig abgebrochen wurde.

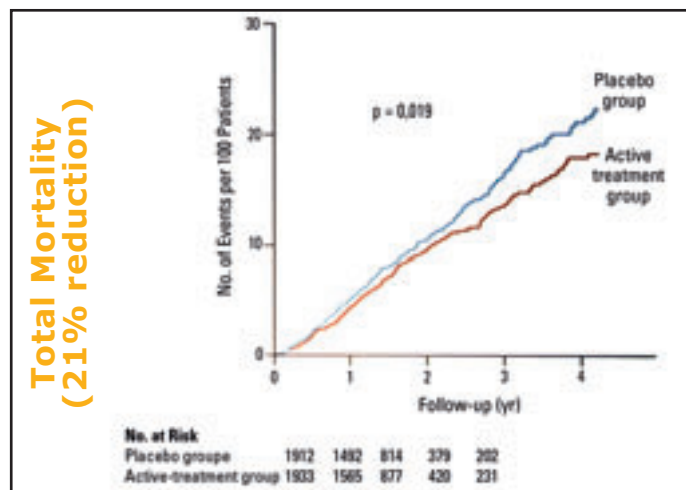
Viel Anerkennung fanden die in Chicago am ACC erstmals vorgestellten eindeutigen Resultate dieser Doppelblindstudie, die zeitgleich auch im «New England Journal of Medicine» veröffentlicht wurden. Denn bisher war nicht erwiesen, ob eine Hochdrucktherapie im hohen Alter überhaupt sinnvoll ist. Zwar deutete eine Metaanalyse mit knapp 1700 Patienten aus dem Jahr 1997 darauf hin, dass eine Blutdrucksenkung das Schlaganfallrisiko bei älteren Menschen um rund ein Drittel senkt, gleichzeitig wurde jedoch beobachtet, dass die Mortalitätsrate unter einer solchen Behandlung etwas angestiegen war.

Gesunde Hypertoniker

Auch wegen solch widersprüchlicher Daten war es für Professor Nigel S. Beckett aus London Zeit, mit einer grossen Studie mehr Klarheit zu schaffen. Eingeschlossen in die HYVET-Studie wurden insgesamt 3845 Hypertoniker aus Europa, China, Australien und Tunesien im Alter von über 80 Jahren (Durchschnittsalter: 84 Jahre). Ausser einem relativ hohen Ausgangsblutdruckwert von im Mittel 173/91 mmHG waren die Teilnehmer – davon zwei Drittel Frauen – überdurchschnittlich gesund. Der Zielwert betrug 150/80 mmHg. Während ein Studienarm mit dem Diuretikum Indapamid (1,5 mg/Tag) und bei Bedarf mit dem ACE-Hemmer Perinodopril (2 oder 4 mg/Tag) behandelt wurde, erhielt die Vergleichsgruppe Placebo. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines Schlaganfalls.

Signifikante Reduktion der Mortalität

Senioren, die über knapp zwei Jahre antihypertensiv behandelt wurden, wiesen eine Blutdrucksenkung um 30/13 mmHG auf, während in der Placebogruppe eine Verminderung um lediglich 15/7 mmHG beobachtet wurde. Die Gesamtrate der Schlaganfälle erreichte mit einer Abnahme um 30 Prozent zwar nicht ganz das Signifikanzniveau ($p = 0,055$), jedoch hatte sich die Zahl tödlicher



Schlaganfälle signifikant um 39 Prozent vermindert (27 vs. 42 Fälle, $p = 0,046$). Auch das relative Risiko, eine Herzinsuffizienz zu erleiden, hatte sich bei den Verumpatienten im Vergleich zu Placebo um 64 Prozent hochsignifikant verringert (22 vs. 57, $p < 0,001$) (Abbildung). Mit 34 Prozent war im aktiven Behandlungsarm auch das Risiko entsprechend geringer, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (138 vs. 193, $p < 0,001$). Durch diese Effekte reduzierte sich die Gesamtmortalität in der knapp zweijährigen Untersuchungszeit im Vergleich zu Placebo um 21 Prozent ($p = 0,02$). Dabei wurde die Behandlung gut vertragen, unerwünschte Nebenwirkungen traten bei den Hochbetagten der Verumgruppe sogar weniger häufig auf als unter Placebo (358 vs. 448 Fälle).

Berücksichtigung bei zukünftigen Guidelines

Vor allem der deutliche und früh sichtbare Gewinn an Leben hatte die Verantwortlichen dazu bewogen, die Studie schon früher zu beenden. «Diese Resultate werden auf die zukünftige Generation der Guidelines gewichtigen Einfluss nehmen und sollten bei der Behandlung sehr alter Menschen mit einem Blutdruck von über 160 mmHG entsprechend berücksichtigt werden», resümierte Beckett.

Vorteile durch langfristige Aufzeichnung von Herzrhythmusstörungen

Arrhythmien erkennen und behandeln

Für Patienten nach einem Herzinfarkt gelten Herzrhythmusstörungen als wichtiger Prädiktor für zukünftige Ereignisse. Mithilfe eines implantierbaren Loop-Rekorders (ILR) konnten dänische Wissenschaftler zeigen, dass Patienten nach einem Herzinfarkt deutlich häufiger als erwartet von ernstesten Arrhythmien betroffen sind. Für manche Betroffene kann eine solche Erkenntnis lebensrettend sein.

Ein implantierbarer Loop-Rekorder (ILR) ist ein 8 cm³ kleines Langzeit-EKG, das subkutan implantiert wird. Seine Speicherkapazität beträgt bis zu 42 Minuten, die Batterielebenszeit mehr als 24 Monate. Kommt es beispielsweise zu Brady- beziehungsweise Tachyarrhythmien zeichnet das Gerät selbstständig auf. Bisher war es sehr schwierig, solche Arrhythmien nach einem Herzinfarkt längerfristig aufzuzeichnen, denn in der Regel stehen lediglich 24-Stunden-EKG zur Verfügung. Mit ihnen lassen sich lediglich «Momentaufnahmen» des Herzrhythmusprofils dokumentieren, wodurch langfristige Kenntnisse zu Herzunregelmässigkeiten nach schweren Herzattacken begrenzt bleiben. Dabei könnten solche Kenntnisse für Patienten mit reduzierter Auswurfraction lebensrettend sein, denn Herzrhythmusstörungen nach einem Herzinfarkt sind wichtige Prädiktoren für zukünftige kardiale Ereignisse.

Zumeist asymptomatische Arrhythmien

In der multizentrischen Beobachtungsstudie CARISMA sollte nun die Fähigkeit untersucht werden, mittels ILR für Patienten nach akutem Myokardinfarkt über Arrhythmien weitere Ereignisse vorherzusagen beziehungsweise durch entsprechende Behandlungen zu verhindern. Dazu wurden 1393 Patienten direkt nach dem Herzinfarkt (3 bis 21 Tage) auf eine verminderte Auswurfraction von 40 Prozent gescreent. Von ihnen erhielten 297 innerhalb von 21 Tagen nach dem Ereignis einen Loop-Rekorder implantiert. Dabei wurden innerhalb der ersten beiden Beobachtungsjahre eine beträchtliche Zahl von ernstesten und behandlungswürdigen Arrhythmien registriert. Bei 137

Patienten wurden deutliche Arrhythmien dokumentiert – in 86 Prozent der Fälle ohne Symptomatik. Die nähere Analyse dieser Arrhythmien brachte ein differenziertes Bild: Ein Drittel aller Patienten wies erneutes Vorhofflimmern auf, ein Fünftel schwere Bradyarrhythmien und ein Zehntel ventrikuläre Tachyarrhythmien.

AV-Block als stärkster Herztod-prädiktor

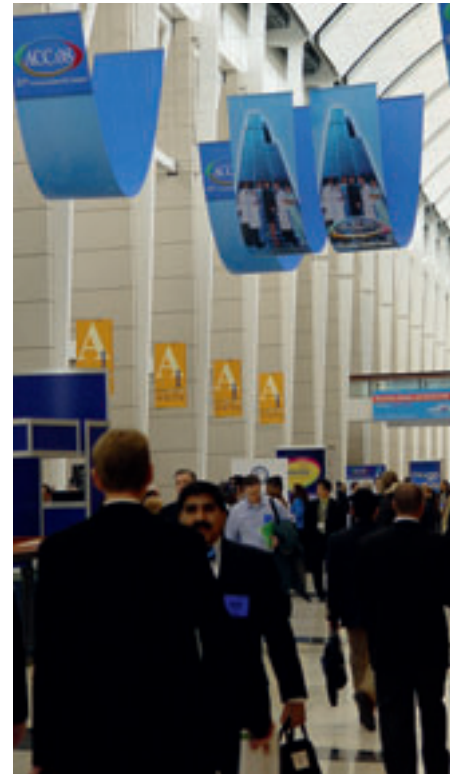
Gemäss einer Presseerklärung waren einige dieser Arrhythmien signifikante Vorboten eines nahen Herztodes, vor allem Bradyarrhythmien, hochgradige atrio-ventrikuläre (AV-)Blocks und nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien, die mit Herzschrittmachern oder ICD-Therapie behandelt werden mussten. Entsprechend erhielten 24 der Betroffenen einen Herzschrittmacher oder einen implantierbaren Defibrillator. Unter den Arrhythmien war der AV-Block der stärkste Prädiktor für einen kommenden Herztod. Studienleiter Dr. Poul Eric Bloch Thomson vom Genofte Hospital, University Copenhagen war vom Einsatz dieses Geräts überzeugt: «Um Herzrhythmusstörungen zu erfassen, hat sich der Loop-Rekorder als ein starkes diagnostisches Werkzeug erwiesen. In zukünftigen Studien sollte dieses Gerät als klinisches Hilfsmittel vermehrt eingesetzt werden, denn so ist ein noch besseres Therapiemanagement von gefährdeten Patienten möglich.»

CARISMA:

Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Myocardial Infarction



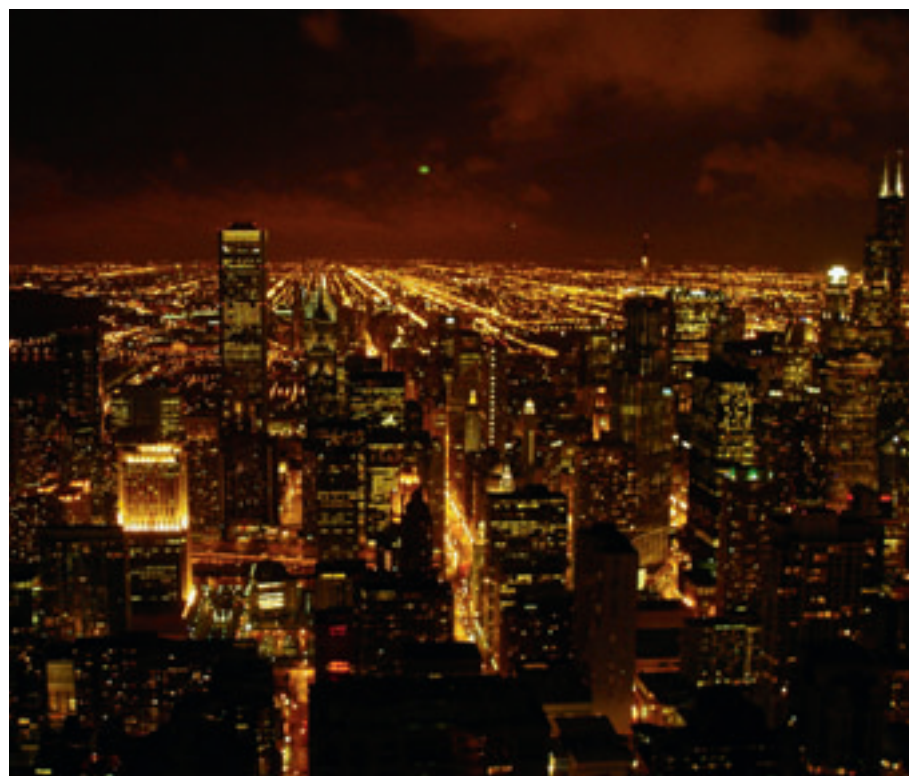
Eröffnungsfeier ACC Kongress 2008



Auf dem Weg zur nächsten Session – Teilnehmer am ACC



Wolkenkratzer



Chicago by night

Fotos: Klaus Duffner