

# Auch «negative» Studien bringen Erkenntnisgewinn

## Vorhofflimmern, Blutdruck- und Lipidkontrolle

*An den diesjährigen wissenschaftlichen Sitzungen des American College of Cardiology kamen die Resultate etlicher neuer Studien zur Sprache, und es gab vergleichsweise viele Vorträge, die von ausbleibenden Vorteilen einer untersuchten Therapie oder Behandlungsstrategie berichteten. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die klinische Forschung unnütz oder umsonst war. So zeigen Untersuchungen bei Vorhofflimmern oder bei den Risikofaktoren Blutdruck und Blutfette bei Diabetikern, dass «tiefer» nicht automatisch «besser» bedeutet. Dies ist für die Praxis durchaus von Bedeutung.*

**A**us der Fülle von Vorträgen, die sich mit den Ergebnissen oder Nachanalysen klinischer Studien beschäftigten, wird hier nur eine kleine Auswahl kurz zusammengefasst, die Hinweise auch für die nicht spezialisierte Praxis geben.

### **Wie strikt muss die Frequenzkontrolle bei chronischem Vorhofflimmern sein?**

Die derzeitigen Guidelines empfehlen beim chronischen Vorhofflimmern zur Reduktion von Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Blutungen und Hirnschlag sowie zur Linderung von Symptomen und Förderung von Belastungstoleranz und Lebensqualität eine strikte Kontrolle der Herzfrequenz. Die Studie Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation (RACE II) war eine Nichtunterlegenheitsstudie, welche eine «nachsichtige» («lenient») Absenkung der Herzfrequenz auf unter 110/min mit einer

strikten Frequenzkontrolle (< 80/min) verglich. «Die heutigen Empfehlungen sind nicht evidenzbasiert», sagte Isabelle C. Van Gelder, Kardiologieprofessorin an der Universität Groningen, Niederlande, bei der Vorstellung der Studie, «und unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine mildere Frequenzkontrolle bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern die Strategie der ersten Wahl ist.» Frühere Studien haben die Erkenntnis gebracht, dass der Einsatz von Medikamenten zur Kontrolle der Herzfrequenz bei Vorhofflimmern für die Betroffenen vergleichbare Vorteile bringt wie der Versuch, einen normalen Herzrhythmus wiederherzustellen. Wie strikt die Frequenzkontrolle dann allerdings sein muss, um einen langfristigen Behandlungsnutzen zu erbringen, blieb unklar. Für die RACE-II-Studie rekrutierten die Forscher 614 Patienten mit Vorhofflimmern und randomisierten sie entweder zu einem Puls von unter 100/min oder zu einer Herzfrequenz von unter 80/min in Ruhe und unter 110/min bei mittelschwerer Belastung. Dazu wurden Betablocker, Kalziumantagonisten und/oder Digoxin eingesetzt. Während einer Beobachtungszeit von 2 bis 3 Jahren erlitten in der milder therapierten Gruppe 38 und in der strikt frequenzkontrollierten Gruppe 43 Patienten die definierten kardiovaskulären Ereignisse (Tod, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Hirnschlag, Embolie, schwere Blutung oder lebensbedrohliche Arrhythmie). Die geschätzte kumulative Inzidenz für diese Ereignisse nach 3 Jahren betrug 12,9 Prozent unter nachsichtiger und 14,9 Prozent unter strikter Frequenzkontrolle. Diese Ähnlichkeit war statistisch hochsignifikant für die Nichtunterlegenheit (Noninferiority) der milden Therapiestrategie. Wenig überraschend war es einfacher und erforderte weniger Arztbesuche, mittels der medikamentösen Therapie die weniger strikten Pulsraten zu erreichen, als die strikteren Pulswerte zu erzielen (98%

### **ACC.10 – 59<sup>th</sup> Annual Scientific Session des American College of Cardiology. 14. bis 16. März 2010 in Atlanta**

Isabelle C. Van Gelder: Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison Between Lenient Versus Strict Rate Control in Patients With and Without Heart Failure. The RACE II Study.

William C. Cushman: Effects of Intensive Blood Pressure Control on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial.

Rhonda M. Cooper-DeHoff: Rethinking Lower BP Goals For Diabetics With Documented Coronary Artery Disease – Findings from the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy (INVEST).

Henry N. Ginsberg: Effects of Combination Lipid Therapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus: The ACCORD Lipid Study.

vs. 67%). Die Symptome verhielten sich in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Damit weisen die Ergebnisse der RACE-II-Studie einen praktisch gangbaren Weg der Behandlung bei chronischem Vorhofflimmern, und Frau Van Gelder hob entsprechend auch hervor, dass die mildere Frequenzkontrolle sowohl für Patienten wie Ärzte bequemer sei.

### ***Wie tief soll, wie tief darf der Blutdruck bei Diabetes sein?***

Seit einiger Zeit gilt das Dogma, dass Risikofaktoren bei Zuckerkranken besonders energisch angegangen werden müssen, dass man sich etwa beim erhöhten Blutdruck nicht mit einer Absenkung zufriedengeben soll, die bei anderen Hypertonikern als therapeutisch ausreichend gilt. Ältere Studien hatten gezeigt, dass eine systolische BD-Senkung unter 140 bis 150 mmHg mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos von 30 bis 50 Prozent einhergeht. Entsprechend verlangen inzwischen die US-amerikanischen Richtlinien (JNC-7) ebenso wie die Leitlinien hierzulande bei Diabetikern als BD-Ziel Werte unter 130/80 mmHg. Was eine noch weiter gehende BD-Reduktion bei Zuckerkranken bringt, wollte ein Arm der Studie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) untersuchen. Daran nahmen 4733 Patientinnen und Patienten aus den USA und Kanada mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem Risiko dafür teil. Die Patienten wurden zu einem systolischen Zielblutdruck von weniger als 120 mmHg oder von unter 140 mmHg randomisiert. Um diese Behandlungsziele zu erreichen, kam ein breites Spektrum von Antihypertensiva zum Einsatz. In der Gruppe mit intensiver BD-Kontrolle betrug die systolischen Werte im Durchschnitt 119 mmHg, in der Standardtherapiegruppe waren es hingegen 134 mmHg. Nach einem Follow-up von 5 Jahren ergab sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikante Differenz für den kombinierten Endpunkt von nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Hirnschlag oder kardiovaskulärem Tod (Hazard Ratio [HR] unter intensiver Therapie 0,88; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,73–1,06;  $p = 0,20$ ). Allerdings war das Risiko für Stroke in der Gruppe mit intensiver BD-Senkung signifikant tiefer (36 vs. 62 Hirnschläge), entsprechend einer HR von 0,59 (95%-KI 0,39–0,89;  $p = 0,01$ ).

Im Rahmen des zu Erwartenden kamen schwerwiegende Komplikationen der antihypertensiven Therapie wie beispielsweise schwere Hypotonie oder Hypokaliämie in der Intensivgruppe deutlich häufiger vor (77 vs. 30, entsprechend 3,3% und 1,3%;  $p < 0,001$ ). Ausserdem fielen auch die Serumkreatininbestimmungen und geschätzten glomerulären Filtrationsraten in der Gruppe mit intensiver BD-Absenkung häufiger abnorm aus, bei den Häufigkeitsraten für Nierenversagen bestand aber keine Differenz.

«Unsere Ergebnisse bieten keine schlüssige Evidenz dafür, dass das Anpeilen eines «normalen» systolischen Blut-

drucks bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu einer antihypertensiven Standardbehandlung den kombinierten Endpunkt schwerer kardiovaskulärer Ereignisse reduziert», sagte William C. Curshman, Präventivmediziner am Veterans Affairs Medical Center in Memphis, USA. Er sah jedoch trotz des erhöhten Risikos für schwerere Nebenwirkungen angesichts der guten Resultate hinsichtlich Hirnschlag einen möglichen Platz für ein tieferes systolisches BD-Ziel. «Als wir mit der Studie angingen, war nicht klar, ob eine Absenkung des Blutdrucks in den «Normalbereich» mit weniger kardiovaskulären Ereignissen einhergehen würde. Der günstige Einfluss auf die Schlaganfallhäufigkeit war hingegen anhand früherer klinischer Studien zu erwarten. Aber wir waren doch einigermaßen überrascht, dass vor dem Hintergrund der beträchtlichen Grösse der Studie trotz einer Differenz des systolischen Blutdrucks von nahezu 15 mmHg kein gesamthafter kardiovaskulärer Nutzen hervortrat.»

Auch ein zweiter Vortrag hieb in dieselbe Kerbe. Dabei handelte es sich um eine Analyse der Ergebnisse der Studie International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST). Hier waren 6400 Patienten mit Diabetes und dokumentierter Koronarerkrankung zu einer blutdrucksenkenden Therapie randomisiert worden, die entweder aus einem Kalziumantagonisten oder einem Betablocker plus einem ACE-Hemmer und/oder einem Thiaziddiuretikum bestand. Ziel war ein Blutdruck unter 130 mmHg systolisch und unter 85 mmHg diastolisch. Für die in Atlanta präsentierte Analyse wurden die Patienten wie folgt klassiert: 140 mmHg oder höher: «nicht kontrolliert» (beinahe ein Drittel der Teilnehmer!), unter 130 mmHg systolisch: «enge Kontrolle», und über 130, aber unter 140 mmHg: «normale Kontrolle».

«Die derzeitigen Guidelines suggerieren im Hinblick auf den Blutdruck: «je tiefer, desto besser», sagte Rhonda M. Cooper-DeHoff, Pharmakologin an der Universität von Florida in Gainesville, «aber unsere Daten weisen darauf hin, dass bei Patienten, die an Diabetes und einer Koronarerkrankung leiden, eine Blutdruckschwelle existiert, unterhalb deren das kardiovaskuläre Risiko ansteigt.»

Während des Follow-ups von rund 17 000 Patientenjahren fanden die Forscher in der «nicht kontrollierten» Gruppe im Vergleich zu derjenigen mit «normaler» BD-Kontrolle ein nahezu 50 Prozent höheres kombiniertes Risiko für Tod, Myokardinfarkt oder Hirnschlag. Das Risiko in der Gruppe mit besonders energischer BD-Kontrolle war hingegen demjenigen bei «normaler» BD-Einstellung ähnlich. Die weitere Analyse ergab, dass die Absenkung des systolischen Blutdrucks unter 130 mmHg das Risiko für Todesfälle aller Ursachen im Vergleich zur «normalen» BD-Behand-

#### **Die Studien und ihre Akronyme auf einen Blick**

ACCORD Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

INVEST International Verapamil SR – Trandolapril SR Study

RACE II Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation

lung signifikant erhöhte. Dieser Anstieg wurde etwa 30 Monate nach Beginn der Studie sichtbar und hielt dann für weitere 5 Nachbeobachtungsjahre an. Bei noch feinerer Aufteilung der BD-Werte sah die Forschergruppe eine BD-Schwelle bei weniger als 115 mmHg systolisch, die mit erhöhter Mortalität einherging. «Diabetische Patienten mit Koronarerkrankung, bei denen der Blutdruck mit der Therapie nicht unter Kontrolle gebracht wird, haben ein erhöhtes Risiko für ungünstige kardiovaskuläre Verläufe – das heisst also, dass die Botschaft, den systolischen Blutdruck unter 140 mmHg zu senken, unverändert wichtig ist», fasste Frau Cooper-DeHoff zusammen. «Es ist jedoch nicht notwendig, mit dem systolischen Blutdruck tiefer als 130 mmHg zu gehen. Und ganz wichtig: Eine Reduktion unter 115 mmHg systolisch kann mit einer erhöhten Mortalität einhergehen.»

***Kombinierte Lipidsenkung bei Diabetikern enttäuscht***

Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten zur Reduktion ihres kardiovaskulären Risikos oft Statine, mit denen das LDL-Cholesterin erfolgreich gesenkt werden kann. Von einer Kombination mit einem Fibrat dürfte man sich einen zusätzlichen günstigen Effekt auf das Lipidprofil mit Anhebung von HDL-Cholesterin und Absenkung der Triglyzeride erwarten. Diese Hypothese testete der Lipid-Arm der ACCORD-Studie. Hieran nahmen 5518 Typ-2-Diabetikerinnen und -Diabetiker mit gleichzeitiger Hypertonie und vorbestehender Herz-Gefäss-Erkrankung oder mindestens zwei kardiovaskulären Risikofaktoren teil. Die Patienten

wurden entweder zu Simvastatin plus Fenofibrat oder zu Simvastatin plus Plazebo randomisiert. Nach einem Follow-up von 5 Jahren erwies sich die Kombinationstherapie zwar als sicher, reduzierte jedoch den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Hirnschlag nicht signifikant (HR in der Fenofibratgruppe 0,92; 95%-KI 0,79–1,08; p = 0,32).

Überdies hatte die lipidsenkende Kombinationsbehandlung weder einen signifikanten Einfluss auf die einzelnen Raten der Komponenten des kombinierten Endpunkts noch auf Gesamt mortalität, Revaskularisationen und Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz. In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse liess sich jedoch ein Hinweis auf einen möglichen Vorteil der Kombinationstherapie bei Patienten mit gleichzeitig massiv erhöhten Triglyzerid- und sehr tiefen HDL-Cholesterin-Werten aufspüren.

**Halid Bas**

**Literatur:**

Isabelle C. Van Gelder, M.D. et al. for the RACE II Investigators: Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 2010; 352: 1363–137.

The ACCORD Study Group: Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. NEJM 2010; 362: 1575–1585.

The ACCORD Study Group: Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. NEJM 2010; 362: 1563–1574.

Peter M. Nilsson: ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. NEJM 2010; 362: 1628–1630.