

Behandlungsnutzen bei Nierendysfunktion und Nichtadhärenz

KYOTO HEART, ASCOT-LLA, ROCKET-AF, ONTARGET

Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC)

Session: «Clinical Trial Update I – Drug Treatment».
28. August 2011 in Paris

Neue Analysen grosser Herz-Kreislauf-Behandlungsstudien haben einerseits die Effekte von Statinen oder Sartanen bestätigt und bei Subgruppen besser charakterisiert, andererseits auch weitere Hoffnungen auf die neuen oralen Antikoagulantien gelenkt.

.....
HALID BAS
.....

Angiotensinrezeptorblocker bei chronischer Nierenerkrankung vorteilhaft
Die KYOTO-HEART-Studie wurde 2009 publiziert (1). Sie hatte bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko die Auswirkungen einer Behandlung mit dem Angiotensinrezeptorblocker (ARB) Valsartan oder mit anderen Antihypertensiva auf kardiovaskuläre Mor-

bidität und Mortalität verglichen und für das Sartan einen signifikanten Vorteil beim kombinierten primären Endpunkt gefunden, wofür die günstige Beeinflussung von Myokardinfarkt und Stroke verantwortlich war. Ein Vorteil hinsichtlich der Mortalität liess sich jedoch nicht signifikant nachweisen. Über eine Zusatzauswertung der Studienergebnisse bei denjenigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung berichtete jetzt Prof. Takahisha Sawada,

Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto/JPN. Er erinnerte an die Interaktion zwischen chronischer Nieren- und chronischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, die auch als kardioresnales Syndrom bezeichnet wird und eine ungünstige Beeinflussung in beiden Richtungen meint. Chronische Niereninsuffizienz ist assoziiert mit einer höheren kardiovaskulären und Gesamtmortalität, weshalb sie als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gilt. Von den knapp 3000 Patienten der KYOTO-HEART-Studie hatten 981 eine chronische Nierenerkrankung, berechnet anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Diese Analyse unterschied zunächst zwischen Patienten ohne und mit chronischer Nierenerkrankung, wobei die Grenze bei einer eGFR ≤ 60 ml/min lag. Hypertensive Patienten mit chronischer Nierenerkrankung hatten signifikant höhere kardiovaskuläre Ereignisraten als solche ohne. Dabei war der Schweregrad der renalen Einschränkung mit der Ereignishäufigkeit eng korreliert. Die Valsartan-add-on-Therapie war bei den Hochrisiko-Hypertonikern unabhängig von der Nierenerkrankung effekti-

Etliche Fragezeichen brachte Prof. Josep Redon, Fundacion Investigacion Clinico de Valencia, Spanien, in seinem Kommentar an. Zwar bestätigten diese Ergebnisse diejenige früherer Studien, nämlich dass eine chronische Nierenerkrankung das kardiovaskuläre Risiko erhöht, und gewissermassen als Nebenfund dass eine Valsartan-basierte Therapie das Risiko für einen neu auftretenden Typ-2-Diabetes um etwa ein Drittel reduziert. Er erinnerte aber auch an die Schwächen der Hauptstudie, in deren kombiniertem Endpunkt «weiche» Outcomes wie Angina pectoris (27%) und chronische Herzinsuffizienz (16%) viel Gewicht besaßen. In der vorliegenden Analyse waren die Subgruppen nicht randomisiert, was zu unterschiedlichen Ausgangscharakteristika, etwa beim Anteil herzinsuffizienter oder diabetischer Patienten, führte. Schliesslich waren die Zahlen der Patienten (n = 981) und der Ereignisse (n = 107) doch eher bescheiden. «Wir müssen uns also fragen, ob wir die Resultate hinsichtlich der Blutdrucksenkung auch bei fehlendem 24-Stunden-Monitoring akzeptieren wollen und ob wir die günstigen Auswirkungen auf Hirnschläge auch auf andere ethnische Gruppen übertragen dürfen», sagte Prof. Redon.

«Chronische Niereninsuffizienz ist assoziiert mit einer höheren kardiovaskulären und Gesamtmortalität.»

ver als eine Non-ARB-Therapie, und dies obwohl beim Ausmass der Blutdruckreduktion kein signifikanter Unterschied bestand. «Valsartan als Add-on bietet also günstige Effekte, insbesondere in der Prävention von Herzinsuffizienz und renovaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sowie von Stroke und Angina pectoris bei Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz», schloss Prof. Sawada.

Statine bieten langfristigen Behandlungsnutzen – auch bei Infektionen?

Über Langzeitergebnisse des Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), nämlich über das 11-Jahres-Follow-up der Mortalitätsdaten in Grossbritannien, sprach Prof. Peter S. Sever, Imperial College London/UK. Die grosse Studie hatte einen Blutdruck- und einen Lipidsenkungsarm. In Letzterem wurden 10 305 Patienten entweder zu 10 mg Atorvastatin oder zu Placebo

Über Langzeitergebnisse des Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), nämlich über das 11-Jahres-Follow-up der Mortalitätsdaten in Grossbritannien, sprach Prof. Peter S. Sever, Imperial College London/UK.

Die grosse Studie hatte einen Blutdruck- und einen Lipidsenkungsarm. In Letzterem wurden 10 305 Patienten entweder zu 10 mg Atorvastatin oder zu Placebo

randomisiert (2). Diese Studie wurde nach median 3,3 Jahren vorzeitig beendet, als sich eine signifikante Reduktion von 36 Prozent bei nichttödlichen Myokardinfarkten und tödlichen Koronareignissen sowie eine Reduktion von 27 Prozent bei Stroke ergeben hatte. Daran schloss sich eine Verlängerungsphase (ASCOT-LLA-extension) an, während der für weitere 2,2 Jahre allen Patienten eine Therapie mit 10 mg Atorvastatin angeboten wurde. Nach Abschluss dieser Studie wurden prospektiv die Mortalitätsdaten gesammelt. Bis Ende 2010 waren im Atorvastatin-Arm 460 Patienten verstorben, im ursprünglichen Placebo-Arm 520 Patienten.

Prof. Sever konnte anhand der kumulativen Inzidenzkurven eindrücklich zeigen, dass mit länger werdender Nachbeobachtungszeit die Unterschiede bei der Gesamtmortalität (Hazard Ratio [HR] 0,86, $p = 0,02$) und bei der nicht kardiovaskulären Mortalität (HR 0,85,

stätigt werden müssen», schränkte Prof. Peter Sever ein.

In seinem Diskussionsbeitrag zu diesen Ergebnissen erinnerte Prof. Guy De Backer, Universität Gent, Belgien, daran, dass die kardiovaskuläre Prävention eine lebenslange Angelegenheit ist. Daher kommt Sicherheitsüberlegungen, insbesondere in der Primärprävention mit Statinen zur Kontrolle einer Dyslipidämie, grosse Bedeutung zu. Dies steht in Kontrast zu 10 bisherigen placebokontrollierten Statinstudien, die gerade einmal ein medianes Follow-up von 4,8 Jahren bieten, und dies bei relativ jungen Patienten zwischen 55 und 65 Jahren, die also mit einer Statintherapie über 15 bis 25, vielleicht sogar 40 Jahre rechnen müssen. Hier bietet die ASCOT-LLA-UK-Studie einige Erkenntnisse, wirft aber auch Fragen auf. Die Reduktion der Gesamtmortalität – worauf es in der Primärprävention neben der Lebensqualität ankommt – war in ähnlichen Studien wie 4S und

unerwartete Resultate, die auch durch Zufall entstanden sein könnten», meinte Prof. De Backer, «für sich allein können sie nichts beweisen, rufen aber nach weiterer, sorgfältiger Forschung.»

Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und mittelschwerer Niereninsuffizienz

Prof. Keith A. A. Fox, Royal Infirmary, Edinburgh/UK, sprach über eine präspezifizierte Subgruppenanalyse der ROCKET-AF-Studie mit dem oralen direkten, spezifischen, kompetitiven Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Rivaroxaban hat eine Halbwertszeit von 5 bis 9 Stunden bei jungen Gesunden und von 11 bis 13 Stunden bei älteren Menschen. Ein Drittel der Wirksubstanz wird unverändert renal ausgeschieden, zwei Drittel werden metabolisiert, und die Metaboliten werden je zur Hälfte über die Nieren oder biliär-fäkal ausgeschieden. Rivaroxaban kann als tägliche Einmaldosis eingenommen werden und braucht kein Monitoring der Gerinnungshemmung.

ROCKET-AF war eine Nichtunterlegenheitsstudie mit signifikantem positivem Ergebnis hinsichtlich der Verhütung von Stroke und systemischen Embolien (Hazard Ratio 0,79, $p < 0,001$). Die Standarddosierung betrug 20 mg/Tag, bei der Gruppe der Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance 30–49 ml/min) wurden 15 mg/die verabreicht. Diese Patienten (1474 in der Rivaroxaban- und 1476 in der Warfaringruppe) waren älter (median 79 J. vs. 71 J.) und häufiger weiblich (55 vs. 35%) als die Teilnehmer mit einer Kreatinin-clearance über 50 ml/min. Die Studienteilnehmer mit renaler Einschränkung hatten höhere CHADS₂-Scores (3,68 vs. 3,41). Gut die Hälfte der Patienten in ROCKET-AF hatten zuvor eine Episode von Stroke, TIA oder systemischer Embolie durchgemacht, fast zwei Drittel waren herzinsuffizient, die meisten hypertensiv und zwischen 31 und 42 Prozent zuckerkrank.

Bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und reduzierter Rivaroxabandosis von 15 mg ergab sich keine statistisch gesicherte Evidenz für weniger Stroke und Nicht-ZNS-Embolien im Vergleich zu Warfarin.

«Carry-over-Effekte auf die nicht kardiovaskuläre Mortalität sind unerwartete Resultate, die auch durch Zufall entstanden sein könnten und nach weiterer, sorgfältiger Forschung rufen.»

$p = 0,03$) zugunsten der ursprünglichen Atorvastatingruppe im Vergleich zur ursprünglichen Placebogruppe immer grösser und statistisch signifikant wurden, während sich nach 11 Jahren bei der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,89, $p = 0,32$) und der Krebsmortalität (HR 0,92, $p = 0,43$) keine signifikanten Unterschiede ergaben. Der Mortalitätsunterschied geht auf seltenere Todesfälle an Infekten und respiratorischen Erkrankungen (HR 0,64, $p = 0,04$) zurück.

Diese Beobachtung findet eine Stütze in einer ganzen Reihe von experimentellen Studien zu den sogenannten pleiotropen Wirkungen der Statine, insbesondere auch ihrer Wirkung auf Neutrophile, proinflammatorische Zytokine und auf klinische Outcomes bei Pneumonie und Sepsis. So fand eine Metaanalyse von randomisierten und Kohortenstudien deutliche Hinweise auf eine günstige Wirkung in der Behandlung und bei der Prävention von Infektionen (3). «Allerdings sind dies retrospektive Beobachtungsdaten, die verschiedenen Störfaktoren unterliegen können und durch prospektive randomisierte Studien be-

WOSCOP in derselben Grössenordnung und statistisch signifikant: «Dies ist sehr beruhigend.»

Ein weiterer Gesichtspunkt sind die widersprüchlichen Resultate hinsichtlich krebserkrankter Todesfälle. Auch dazu gibt es aber beruhigende Daten, zumindest über kurze Zeiträume. Hier geben auch die Langzeitbeobachtungen nach ASCOT-LLA ein beruhigendes Signal, denn Krebstodesfälle waren in der Atorvastatin- (0,85/100 Patientenjahre) und in der Placebogruppe (0,92/100 Patientenjahre) praktisch gleich.

Wie steht es mit einem weiteren Behandlungsnutzen nach Therapieende (sog. Carry-over-Effekte bzw. Legacy effects)? Kurzfristige Beobachtungen (4S-, LIPID-, ALERT-Studien) sahen nach Absetzen der Statine einen anhaltenden Nutzen. WOSCOP fand eine weiter anhaltende Reduktion des Risikos für Koronareignisse, 4S ergab keinen solchen Nutzen, was damit erklärt wird, dass die Mehrheit der Patienten später eine lipidsenkende Therapie erhielt. ASCOT-LLA-UK hingegen belegt jetzt Carry-over-Effekte auf die nicht kardiovaskuläre Mortalität. «Dies sind

Der Blick auf die verschiedenen Outcomes und Nebenwirkungen zeigte auch bei den moderat niereninsuffizienten Patienten für Rivaroxaban und Warfarin ähnliche Effekte. «Patienten mit Nierendysfunktion haben im Vergleich zu solchen ohne Niereninsuffizienz ein höheres Risiko für Stroke und für Blutungen», resümierte Prof. Fox, «die reduzierte Rivaroxabandosis erzielte in dieser Patientensubgruppe Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse, die mit der Gesamtstudie konsistent sind. Dabei waren die Raten für Blutungen und Nebenwirkungen ähnlich, aber mit weniger tödlichen Blutungen im Vergleich zu Warfarin.»

Prof. Stefan H. Hohnloser, J.W. Goethe Universität, Frankfurt am Main, erinnerte anhand der ARIC-Studie daran, dass die kumulative Häufigkeit von Vorhofflimmern bei chronischer Nierenfunktionsstörung zunimmt und mit

fehlen Daten bei stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion oder unter Nierenersatzbehandlung. Welche der neuen Verbindungen ist der effektivste und sicherste Wirkstoff bei Patienten mit Vorhofflimmern und Nierendysfunktion?»

Kardiovaskuläre Ereignisse führen zum Absetzen der Medikation und in einen Teufelskreis

Über die Nonadhärenz der Patienten in der ONTARGET-Studie sprach Prof. Michael Böhm, Homburg/Saar, Deutschland. Als Nonadhärenz definierten die Autoren den vollständigen und permanenten Verzicht auf die Medikation. Das Problem der Nonadhärenz stellt sich besonders bei Therapien mit mehreren Wirkstoffen und hat besonderes Gewicht bei Hochrisikopatienten. Es hat einen Einfluss auf die klinischen Verläufe etwa bei Hypertonie,

Bemerkenswerterweise zeigte sich, dass das Auftreten eines Ereignisses zu einem raschen Anstieg der Nonadhärenz führte. Dies war unabhängig von der Art des Ereignisses, mit Ausnahme eines neu auftretenden Diabetes, der nicht in mehr Nonadhärenz mündete, vermutlich weil dies zu engeren Arztkontakten führte. Früh auftretende Ereignisse bewirkten schlechtere Adhärenzraten.

«Das Auftreten eines Erkrankungereignisses reduziert die Adhärenz – und dies führt zu einem Teufelskreis», fasste Prof. Böhm zusammen. Dieser Verlust des Vertrauens in therapeutische Interventionen ruft nach spezifischen Interventionen zur Aufrechterhaltung der Medikationsadhärenz.

Als Kommentator erwähnte Prof. Luigi Tavazzi, Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola, Italien, dass in gleich mehreren randomisierten Studien beobachtet wurde, dass Adhärenz – selbst zu Placebo – eine enge Korrelation zu den Outcomes aufwies. Dies legt den Schluss nahe, dass adhärenz Verhalten «per se» mit Outcomes assoziiert ist. Dies hat zu tun mit dem schlechteren Gesundheitszustand der nicht adhären Patienten, Adhärenz kann aber umgekehrt auch als Surrogat für gesünderen Lebensstil, besseres Selfmanagement und bessere Compliance zu empfohlenen Therapien und Verhaltensweisen angesehen werden. «Adhärenz ist eine umfassende, strategische Herangehen an die Sekundärprävention und sollte daher kräftig unterstützt werden».

Halid Bas

Referenzen:

1. Takahisa Sawada et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *European Heart Journal* 2009; 30: 2461–2469. doi:10.1093/eurheartj/ehp363.
2. Peter S. Sever et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9364): 1149–1158.
3. Imad M. Tleyjeh et al.: Statins for the Prevention and Treatment of Infections – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1658–1667.
4. The ONTARGET Investigators: Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *NEJM* 2008; 358: 1547–1559.

«Das Auftreten eines Erkrankungereignisses reduziert die Adhärenz – und dies führt zu einem Teufelskreis.»

steigendem Grad der Insuffizienz zusätzlich ansteigt. Diese Korrelation ist von anderen Risikofaktoren unabhängig. Bei Vorhofflimmern ist die Häufigkeit von Thromboembolien parallel zur Einschränkung der Nierenfunktion erhöht.

Stärken der ROCKET-AF-Studie sind ihr doppelblindes prospektives Design an grossen Zahlen von Patienten mit Hochrisiko-Vorhofflimmern und die Dosisanpassung aufgrund eingehender pharmakokinetischer Modellierung.

Auch in ähnlichen Studien mit den anderen neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran (RE-LY) und Apixaban (AVERROES) zeigen die Ergebnisse übereinstimmend, dass Patienten mit Vorhofflimmern und moderat eingeschränkter Nierenfunktion höhere Ereignisraten für Stroke und systemische Embolien haben und dass die neuen Wirkstoffe auch bei ihnen ähnlich gut wirken wie Vergleichstherapien mit Warfarin beziehungsweise Aspirin.

«Es bleiben aber noch ungelöste Probleme», so Prof. Hohnloser: «Muss bei der Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen die Nierenfunktion im Zeitverlauf überwacht und allenfalls die Dosis angepasst werden? Vorderhand

Hyperlipidämie, Koronarerkrankung und Herzinsuffizienz. Nonadhärenz ist eng verwoben mit Lifestyle-Charakteristika, was auch dazu führt, dass Gesündere der Therapie eher die Treue halten als weniger Gesunde. ONTARGET hatte den ARB Telmisartan allein oder in Kombination mit dem ACE-Hemmer Ramipril bei Patienten mit hohem vaskulärem Risiko verglichen (4).

Dabei hatten sich die einzelnen Wirkstoffe und ihre Kombination in der kardiovaskulären Schutzwirkung nicht unterschieden, was die jetzige Analyse der gepoolten Patientendaten erlaubte. 4629 Studienteilnehmer setzten die Therapie ab, 20 991 blieben auf der Medikation. Im Cox-Regressionsmodell erwiesen sich Alter, weibliches Geschlecht, ethnischer Hintergrund, körperliche Aktivität, Rauchen, Diabetes und neuropsychiatrische Störungen als Risikofaktoren für Nonadhärenz. Nonadhärenz führte zu einem rasch einsetzenden Anstieg der Gesamtereignisraten. Unabhängig vom Zeitpunkt des Absetzens der Medikation während der Studie wurden kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisationen nach dem Absetzen rasch häufiger.