

# Kardiovaskuläre Prävention

## Viele positive, einige negative Studienergebnisse

Am ACC in Orlando wurden im Rahmen von zwei «late breaking news»-Sessions eine Reihe interessanter kardiovaskulärer Präventionsstudien präsentiert. Unter anderem eine Folgestudie von JUPITER, der zufolge das kardiovaskuläre Risiko bei offensichtlich gesunden Patienten noch weiter reduziert werden kann, wenn nicht nur das LDL-Cholesterin gesenkt wird, sondern auch das C-reaktive Protein (CRP). Auch das Konzept der sogenannten «Poly-pille» wurde erstmals klinisch getestet.

**JUPITER-Studie: Rosuvastatin wirkt auch durch Entzündungshemmung.** Ridker PM et al. *Dual Treatment Targets for LDL Cholesterol and C-Reactive Protein After Initiation of Rosuvastatin Therapy: The JUPITER Trial*, Abstract 413–416.

Paul M. Ridker vom Brigham and Women's Hospital aus Boston präsentierte eine Folgestudie der JUPITER-Studie (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (1), die zeitgleich mit dem ACC-Kongress in «The Lancet» publiziert wurde (2). Als Kernpunkt ergab diese, dass der kardiovaskuläre Schutz des Cholesterinsyntheseenzym-(CSE-)Hemmers Rosuvastatin (CRESTOR®) nicht nur auf der Senkung des LDL-Cholesterins beruht, sondern dass auch die CRP-Senkung einen entscheidenden Anteil der Wirkung ausmacht.

In JUPITER wurden 17 802 offensichtlich gesunde Männer und Frauen mit normalen LDL-Werten unter 130 mg/dl, aber erhöhten CRP-Konzentrationen von über 2 mg/l entweder mit Rosuvastatin 20 mg/Tag oder mit Placebo behandelt. Die Studie wurde nach einem mittleren Follow-up von 1,9 Jahren (Maximum 5 Jahre) abgebrochen. Die Differenz im kombinierten primären Endpunkt (Myokardinfarkt, Hirnschlag, arterielle Revaskularisation, Hospitalisation wegen instabiler Angina oder kardiovaskulärer Tod) betrug hochsignifikante 44 Prozent zugunsten von Rosuvastatin ( $p < 0,00001$ ) mit einer «number needed to treat» (NNT) von 25 über fünf Jahre (Abbildung 1).

Die aktuell präsentierte Folgestudie, die auf insgesamt 15 548 Teilnehmern der JUPITER-Studie (87% der Gesamtkohorte) beruht, zeigte, dass Patienten ihr kardiovaskuläres Risiko noch weiter reduzieren, wenn nicht nur das LDL-Cholesterin gesenkt wird, sondern auch das CRP. Teilnehmer, deren LDL durch Rosuvastatin auf unter 1,8 mmol/l (70 mg/dl) gesenkt wurde, hatten ein um 55 Prozent geringeres kardiovaskuläres Risiko. Bei Senkung

des CRP auf unter 2 mg/l war das Risiko um 62 Prozent und bei Senkung beider Parameter auf die genannten Zielwerte um 65 Prozent niedriger (Abbildung 2). Die Risikoreduktion betrug sogar 79 Prozent, wenn – neben der LDL-Senkung – eine noch aggressivere CRP-Senkung auf unter 1 mg/l erfolgte.

Der Studienleiter Paul M. Ridker fügte hinzu, dass bei Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin oder CRP und niedrigem Risiko nach wie vor Lebensstilveränderungen (gesunde Ernährung, regelmässige Bewegung, Rauchstopp) an erster Stelle zur kardiovaskulären Primärprävention stehen. Für jene aber, die medikamentös vorgehen wollen, sei die Senkung beider Parameter – LDL-Cholesterin und CRP – der Schlüssel zum Erfolg.

**OMEGA-Studie: Kein Zusatznutzen durch Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention der KHK.** Senges J et al. *Randomized Trial of Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Therapy After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-Trial*, Abstract 411–416.

Seit der GISSI-Präventionsstudie wird den Omega-3-Fettsäuren eine Schutzwirkung vor Herzerkrankungen zugeschrieben. Die Studie ergab damals eine verminderte Gesamt- und kardiovaskuläre Sterblichkeit und vor allem eine deutliche Reduktion plötzlicher Herztode in der frühen Postinfarktphase. Ein kürzlich im «British Medical Journal» publizierter Review (3), basierend auf über 30 000 Patienten, konnte diese kardioprotektive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren jedoch nicht bestätigen. In der OMEGA-Studie untersuchte nun eine deutsche Gruppe, ob Omega-3-Fettsäuren einen Zusatznutzen bei Infarktpatienten bringen, die eine nach den heutigen Guidelines optimierte Infarktbehandlung erhalten.

An OMEGA nahmen 3827 Infarktpatienten teil, die ab dem 3. bis 14. Tag nach dem Akutereignis für ein Jahr hochgereinigte Omega-3-Fettsäuren oder Placebo einnahmen.

Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte, optimierte Infarkttherapie: Bei 80 Prozent der Patienten erfolgte eine primäre perkutane Koronarintervention, über 90 Prozent der Patienten erhielten als Langzeitbehandlung Acetylsalicylsäure (ASS), Statine und Betablocker und über 80 Prozent zusätzlich Clopidogrel (Plavix®) und ACE-Hemmer. Nach einem Jahr lag die Inzidenzrate für plötzlichen Herztod (primärer Endpunkt) in beiden Gruppen bei 1,5 Prozent. Auch bei den anderen Studienendpunkten waren keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisbar: So betrug die Rate bei der Gesamtsterblichkeit 4,2 Prozent, beim Reinfarkt 4,3 Prozent, beim Hirnschlag 1,1 Prozent und bei der Arrhythmie 0,9 Prozent. 29,3 Prozent der Patienten benötigten im weiteren Verlauf eine Revaskularisation oder erlitten einen Reinfarkt, und fast 50 Prozent mussten rehospitalisiert werden. Der Studienleiter Jochen Senges, Ludwigshafen, Deutschland, fasste zusammen, dass angesichts der durch eine optimierte Infarktbehandlung niedrigen Ereignisrate (nur 1,5% plötzliche Herztode) kein Zusatznutzen durch Omega-3-Fettsäuren entstand.

**ENCORE-Studie: Gewichtsverlust und Bewegung verstärken die blutdrucksenkende Wirkung der DASH-Diät.** Hinderliter AL et al. *The ENCORE Study: Examination of Cardiovascular, Metabolic, and Autonomic Changes Associated With the DASH Diet Alone and in Combination With Exercise and Weight Reduction in Hypertensive Men and Women*, Abstract 413–10.

In der Vergangenheit haben Studien gezeigt, dass eine ausgewogene und salzarme Kost (sogenannte DASH-Diät) den Blutdruck bei Patienten mit prähypertonen oder leicht erhöhten Blutdruckwerten senkt. DASH steht für Dietary Approaches to Stop Hypertension. Gewichtsverlust und regelmässige Bewegung können die blutdrucksenkende Wirkung der DASH-Diät noch verstärken, wie die von Alan L. Hinderliter, Chapel Hill, NC, präsentierte ENCORE-Studie zeigte. 144 nicht antihypertensiv behandelte Übergewichtige mit Blutdruckwerten von 130 bis 160 mmHg systolisch und 85 bis 100 mmHg diastolisch wurden in die 16-wöchige Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren, 67 Prozent waren Frauen, und der BMI betrug im Schnitt 33 kg/m<sup>2</sup>. Die Teilnehmer mit alleiniger DASH-Diät erzielten bereits eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe («standard care»). Wurde die DASH-Diät jedoch mit Kalorienreduktion und regelmässiger Bewegung (mindestens dreimal wöchentlich je 30 Minuten Gehen am Laufband) kombiniert, resultierte eine noch stärkere Blutdruckreduktion. Diese Gruppe zeigte auch den grössten Gewichtsverlust. Andere Faktoren des kardiovaskulären Risikoprofils wie Blutzuckerspiegel und linksventrikuläre Hypertrophie verbesserten sich in dieser Gruppe ebenfalls am deutlichsten. Die ENCORE-Studie bestätigt somit, was bereits bekannt war: Gewichtsreduktion und regelmässige Bewegung sind

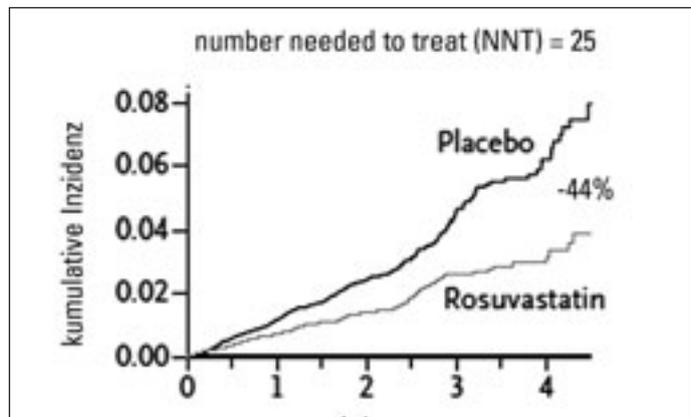


Abbildung 1: JUPITER-Studie: Primärer Studienendpunkt: Myokardinfarkt, Hirnschlag, Revaskularisierung und kardiovaskulärer Tod. NNT = 25 nach 5 Jahren (nach [1]).

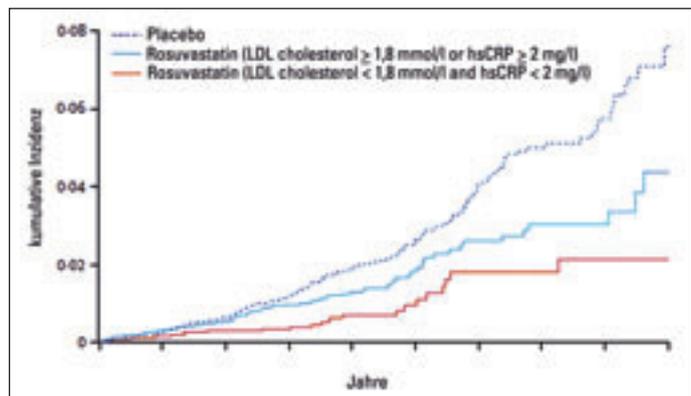


Abbildung 2: JUPITER-Studie: Geringstes kardiovaskuläres Risiko, wenn LDL-Cholesterin und CRP gleichzeitig gesenkt werden (nach [2]).

wichtig für Patienten mit Bluthochdruck. Als neue Erkenntnis wurde das Ausmass dieser Interventionen auf den kardiovaskulären Benefit der DASH-Diät gewonnen. Studienlimitierend war allerdings die geringe Teilnehmerzahl, sodass die Ergebnisse wohl keinen Einfluss auf die gängigen Empfehlungen haben werden. Interessant wäre sicherlich die Klärung der Frage, ob andere Diäten, die ebenfalls auf den Prinzipien einer gesunden Ernährung basieren, eine ähnliche Wirkung auf den Blutdruck haben und wie gross der zusätzliche Vorteil einer alleinigen Gewichtsreduktion ohne regelmässige Bewegung ist, da einige Hochdruckpatienten keinen Sport treiben können oder wollen.

**AURORA-Studie: Rosuvastatin enttäuscht bei Dialysepatienten.** Fellström B et al. *Effect of Rosuvastatin Versus Placebo on Cardiovascular Outcomes in Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: Results of the AURORA Study*, Abstract 413–12.

Die multinationale AURORA-Studie ging der Frage nach, ob Statine die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Dialysepflicht senken können. Die Resultate wurden im NEJM publiziert (4).

2776 Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz wurden für durchschnittlich 3,2 Jahre entweder mit Rosuvastatin 10 mg/Tag oder Plazebo behandelt. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Hirnschlag.

Rosuvastatin erwies sich als potenter und gut verträglicher Cholesterinsenker, das LDL-Cholesterin wurde um 43 Prozent reduziert. Trotzdem blieb die erhoffte Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko aus. Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unterschied sich zwischen der Rosuvastatingruppe und der Plazebogruppe nicht: Die Hazard Ratio für den primären Endpunkt betrug 0,96.

AURORA ist nach der deutschen Diabetes-Dialyse-Studie (5) nun bereits die zweite Studie, die zu einem solchen negativen Ergebnis kommt, wie der Studienleiter Bengt Fellström von der Universität Uppsala in Schweden kommentierte. In der genannten Studie wurden Typ-II-Diabetiker mit Atorvastatin (Sortis®), einem ebenfalls hochwirksamen Statin, behandelt, ohne dass die Gesamtsterblichkeit signifikant gesenkt werden konnte.

**TIPS-Studie: «Polypille» zur kardiovaskulären Primärprävention scheint realisierbar.**

*Yusuf S et al. Impact of Combinations of Three Blood Pressure Lowering Drugs, a Statin and Aspirin on Cardiovascular Risk Factors in 2000 Individuals Without Cardiovascular Disease, Abstract 412–414.*

Sinn und Unsinn eines Medikamentencocktails in einer Pille gegen die wichtigsten Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden seit einigen Jahren kontrovers diskutiert. Das Konzept der «Polypille» klingt zumindest vielversprechend: Fünf kardiovaskuläre Wirkstoffe werden in eine einzige Tablette gepackt und an die ältere Bevölkerung verteilt. Damit soll auch bei scheinbar gesunden Menschen das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden. Der Studienleiter Salim Yusuf aus Hamilton, Kanada, bezifferte die weltweit damit zu erwartende Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen auf über 80 Prozent.

Die TIPS-Studie, eine auf drei Monate ausgelegte Phase-II-Studie, sollte einerseits das Konzept der Polypille überprüfen und andererseits klären, ob die verschiedenen Wirkstoffe in ihrer Kombination genau so wirksam und sicher sind wie die Summe der Einzeleffekte oder ob es zu einer veränderten Wirksamkeit und Verträglichkeit – zum Beispiel infolge von Interaktionen – kommt. Die Polypille beinhaltet folgende Wirkstoffe: die drei Blutdrucksenker Hydrochlorothiazid (12,5 mg), Atenolol (50 mg) und Ramipril (5 mg) sowie den Lipidsenker Simvastatin (20 mg) und ASS (100 mg).

An der TIPS-Studie nahmen insgesamt 2000 Personen zwischen 45 und 80 Jahren mit kardiovaskulären Risikofaktoren, aber ohne kardiovaskulärer Erkrankung, teil.

Das Studiendesign umfasste neun Studienarme: Eine Gruppe mit 400 Teilnehmern erhielt einmal täglich die Polypille. Diese wurde mit acht Einzelgruppen mit jeweils 200 Personen verglichen, die nur einen Wirkstoff der Polypille oder eine Zweier- oder Dreierkombination daraus erhielten. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre, der mittlere Blutdruck lag bei 134 mmHg systolisch und 85 mmHg diastolisch, das Gesamtcholesterin bei 4,65 mmol/l (180 mg/dl).

Die Blutdrucksenkung durch die Polypille entsprach demselben Ausmass der Kombination aller drei Antihypertensiva (-7,4/5,6 vs. -6,9/5,0 mmHg). Dabei bestätigte sich die Befürchtung, dass sich ASS nachteilig auf den blutdrucksenkenden Effekt auswirken könnte, nicht. Bezüglich Herzfrequenz war die Senkung mit Atenolol allein vergleichbar (7 Schläge pro Minute). Das LDL-Cholesterin wurde unter der Polypille etwas weniger gesenkt als unter der Simvastatinmonotherapie (23,3 vs. 27,7%). Insgesamt war die Polypille genauso gut verträglich wie die Einzelkomponenten.

Salim Yusuf schätzte die durch die Polypille zu erwartende Abnahme der KHK auf 62 Prozent und diejenige der Hirnschläge auf 48 Prozent. Mehr sollte allerdings aus den ermittelten Effekten nicht abgeleitet werden, so Yusuf.

**Gerhard Emrich**

**Referenzen:**

1. Ridker PM et al.: Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
2. Ridker PM et al.: Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175–1182. doi:10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
3. León H et al. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; 337: a2931. doi: 10.1136/bmj.a2931.
4. Fellström B et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *NEJM* 2009; 360: 1395–1407.
5. Wanner C et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.

**Interessenlage:** Die Berichterstattung wurde ermöglicht von Sanofi-aventis sa, 1217 Meyrin 1, und Actelion, 4123 Allschwil. Die Firmen haben auf diesen Bericht keinen Einfluss genommen.

**Late breaking Clinical Trials V:**  
Lipids and Hypertension, ACC 2009, Orlando, Florida.