

Therapie-resistenter Bluthochdruck

## Renale Denervierung wirkt

**Bei gegen eine Dreierkombination von Antihypertensiva resistenter Hypertonie kann eine katheter-gestützte Denervierung der Nieren den Blutdruck substantiell reduzieren. Das Risiko des Kathetereingriffs ist gering.**

Die Aktivierung renaler sympathischer Nervenfasern ist ein Schlüssel in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie. Deshalb wird seit einigen Jahren versucht, diese sympathischen Nervenfasern zu kapten. Dazu wird ein Katheter in die Nierenarterien vorgeschoben. Dort wird radiär Radiofrequenzenergie appliziert. Dies zerstört die Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien. Eine erste Erfolgsmeldung beim Menschen wurde 2008 publiziert. Nun wurden die ersten Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Multizen-

terstudie veröffentlicht. In der sog. Symplicity HTN-2-Studie wurde die Hälfte von 100 Patienten, bei denen der systolische Blutdruck trotz Einnahme von mindestens drei Blutdrucksenkern über 160 mmHg lag, einer Katheterablation von renalen Sympathikusnerven zugeführt. Alle Studienpatienten nahmen weiterhin ihre drei Blutdruck senkenden Medikamente.

Die Patienten wiesen zu Beginn der Studie einen durchschnittlichen Blutdruck von 178/97 mmHg auf. Dieser sank in der operativ behandelten Gruppe im Schnitt um 32/12 mmHg. In der Kontrollgruppe blieb der Blutdruck nahezu unverändert. Der Eingriff erfolgte bei allen Patienten ohne nennenswerte Komplikationen.

Quelle: Lancet online 17.11.2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)62111-3

Kombinierte LDL-Senkung und HDL-Erhöhung

## Welchen Nutzen bewirkt ein multidimensionales Lipidmanagement?

**Nicht nur LDL senken, sondern auch HDL erhöhen, lautet der Ratschlag für eine wirksame Lipidtherapie. Derzeit bestes Vorgehen: Nikotinsäure plus Statin.**

In der Primär- und Sekundärprävention der Atherosklerose-bedingten koronaren Herzkrankheit sind Statine eine sichere und evidenzbasierte Option, um kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern und die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern. Grundsätzlich soll bei Herzpatienten stets das globale Risiko mit den einschlägigen Scores ermittelt werden, wie der Lipidologe Prof. Michael Davidson, Chicago, empfiehlt. Bei Patienten mit hohem Risiko plädiert er für eine Behandlung mit der höchstmöglichen Statindosis, die der Patient verträgt – unabhängig vom LDL-Zielwert.

Eine Alternative besteht in einem umfassenderen Lipidmanagement, welches nicht nur das LDL-Cholesterin sondern auch HDL-Cholesterin betrifft. Denn die alleinige LDL-Cholesterinsenkung ist mit einem erheblichen Restrisiko verbunden. Eine Rückbildung der Atherosklerose gelingt gemäss Prof. John Chapman, Paris, erst ab einem LDL/HDL-Verhältnis unter 1. Dies bedeutet aber, dass es sinnvoll ist, nicht nur LDL-Cholesterin zu senken sondern auch HDL-Cholesterin zu erhöhen.

Das derzeit wirksamste Medikament, um das HDL-Cholesterin zu erhöhen, ist Niacin. Zusätzlich zu einem Statin gegeben, erhöht Niacin das HDL-Cholesterin um etwas mehr als 20%, die atherogenen Triglyzeride werden um knapp 20% zusätzlich reduziert und das LDL-Cholesterin nochmal um 10–15% gesenkt. Niacin ist zudem der einzige Lipidsenker, der den Wert für das atherogene Lp(a) um ca. 25% mindert.

Das grösste Hindernis für einen breiten Einsatz der Nikotinsäure war bisher der Flush, der zumindest bei Beginn der Therapie recht häufig auftrat und zum Absetzen der Behandlung Anlass gab. Heute wird retardierte Nikotinsäure (Niaspan®) mit Laropiprant kombiniert, einer Substanz, welche den Prostaglandinrezeptor blockiert, über den das Flush-Phänomen ausgelöst wird. Der Handelsname des Kombinationspräparats ist Tredaptive®. Damit konnte die Flush-Symptomatik wesentlich reduziert werden, berichtete Prof. John Kastelein, Amsterdam.

Niaspan/Laropiprant wird zusätzlich zu einer Statintherapie empfohlen. Die Dosierung beträgt 1g Niacin in den ersten 4 Wochen. Danach wird die Dosis auf 2g verdoppelt, worauf auf keinen Fall verzichtet werden sollte. Kastelein orientiert seine Patienten von vornherein über die Nebenwirkung Flush, die auch bei einer Tredaptive®-Behandlung in den ersten 6–8 Behandlungswochen auftreten kann. Wenn der Patient dies toleriert, ohne die Substanz abzusetzen, hat er es grossenteils überstanden – langfristig sinkt die Inzidenz des Flush-Phänomens auf Placebo-Niveau.

Noch gibt es keine grossen prospektiven Studien, die einen klinischen Nutzen der zusätzlichen Gabe von Niacin schlüssig belegt. Erste Anhaltspunkte ergeben sich aus der ARBITER-6-HALTS-Studie (Taylor AJ et al., New Engl J Med 2009;361:2113–22). In der HPS2-THRIVE-Studie, die seit einigen Jahren läuft, wird an über 25000 Patienten getestet, ob die Kombination Statin plus Niacin mehr klinische Komplikationen verhindert als eine Statinbehandlung allein.

Quelle: Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm 2010 (Symposium unterstützt von MSD)

Bei KHK oder Patienten mit hohem KHK-Risiko

# CETP-Hemmer mit dramatischer Verbesserung des Lipidprofils

Mit dem in klinischer Erprobung befindlichen Inhibitor des Cholesterinester-Transferproteins Anacetrapib kann bei KHK-Patienten unter bereits optimaler Statinbehandlung das LDL-Cholesterin nochmals um 40% reduziert werden, während das HDL-Cholesterin um 138% ansteigt.

Diese erhebliche abermalige Senkung des ungesunden LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Erhöhung des protektiven HDL-Cholesterins um mehr als das Doppelte wurde in der sog. DEFINE-Studie beobachtet. Die Ergebnisse wurden auf dem Jahreskongress der American Heart Association berichtet und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert. Die doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie wurde an 1623 Patienten mit KHK oder massiven Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit durchgeführt.

Alle Patienten wurden bereits mit einem Statin behandelt. Nun erhielten sie zusätzlich 18 Monate lang entweder den CETP-Hemmer Anacetrapib (100 mg) oder ein Placebo.

Primärer Studienendpunkt war die Wirkung auf das LDL-Cholesterin nach 24 Wochen. Obwohl die LDL-Werte unter Statinbehandlung bereits optimal auf einen Durchschnittswert von 2.1mmol/l eingestellt waren, sanken sie in der Anacetrapib-Gruppe nochmals signifikant auf 1.2mmol/l ab (Placebo: auf 2.0mmol/l). Sekundärer Endpunkt war die Wirkung auf das HDL-Cholesterin. Dieses stieg unter Verum von 1.1mmol/l auf 2.6mmol/l und unter Placebo von 1.0 auf 0.9mmol/l

Von besonderem Interesse war darüber hinaus die Wirkung des neuen Medikamentes auf den Blutdruck sowie auf klinische

TAB.1 Ergebnisse der DEFINE-Studie			
Lipidveränderungen unter Behandlung mit Anacetrapib			
	Ausgang	nach 76 Wochen	
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl)</b>			
Placebo	82,2	76,7	-4,3%
Anacetrapib	81,2	48,9	-40,5%
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>			
Placebo	40,4	44,9	+12,3%
Anacetrapib	40,5	102,3	+151%

Ereignisse. Zur Erinnerung: Vor einigen Jahren hatte ein anderer CETP-Hemmer – Torcetrapib – ebenfalls dramatisch positive Effekte auf das Lipidprofil, erhöhte jedoch den Blutdruck und damit leider auch die Rate klinischer Komplikationen. Bei Anacetrapib war dies nicht der Fall: Es zeigte sich kein Effekt auf den Blutdruck, die Rate klinischer Komplikationen in den 1,5 Jahren der Studie war tendentiell geringer (2% vs. 2,6%).

Quelle: American Heart Association 2010; N Engl J Med 2010; 10.1056/NEJMoa1009744.

Tiefe Beinvenenthrombose

# Rivaroxaban zeigt Nutzen in Akuttherapie und Rezidivprophylaxe

Die akute tiefe Beinvenenthrombose kann mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban mindestens ebenso effektiv behandelt werden wie mit der bisher üblichen Therapie unter Verwendung von Enoxaparin und anschliessend Vitamin-K-Antagonisten. In den folgenden 6–12 Monaten verhindert Rivaroxaban wirksam Thrombose-Rezidive im Vergleich zu Placebo.

Dies sind die wesentlichen Ergebnisse der beiden Studien EINSTEIN DVT und EINSTEIN-Extension, die gemeinsam im Dezember 2010 im New England Journal of Medicine publiziert wurden. Gleichzeitig wurden die Ergebnisse von Experten auf der Jahrestagung der American Society of Hematology diskutiert.

An der offenen, randomisierten EINSTEIN DVT-Studie nahmen 3449 Patienten mit akuter, symptomatischer tiefer Beinvenenthrombose teil. Die Hälfte der Patienten wurde in den ersten drei Wochen

mit 2mal täglich 15mg Rivaroxaban behandelt. Anschliessend erhielten die Patienten einmal täglich 20 mg. Die andere Hälfte der Patienten erhielt eine Standardbehandlung, die aus subkutan verabreichtem Enoxaparin in der Akutphase, gefolgt von einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, bestand. Die Behandlung wurde über 6-12 Monate lang fortgeführt.

Während der Studie erlitten 36 Patienten (2,1%) unter Rivaroxaban und 51 Patienten (2,9%) unter Heparin/Vit.-K-Antagonisten ein Thromboserezidiv. In beiden Gruppen traten Blutungskomplikationen bei 8,1% der Patienten auf. Damit erfüllte Rivaroxaban das vor der Studie festgelegte Kriterium der Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardbehandlung in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit. Der Faktor-Xa-Inhibitor ist aber wesentlich einfacher zu applizieren und erfordert keine labormässigen Überwachungs-massnahmen.

Die EINSTEIN-Extension-Studie wurde doppelblind durchgeführt. Patienten, welche EINSTEIN DVT-Studie komplett abgeschlossen hatten, wurden nochmals für 6-12 Monate lang entweder mit 20 mg/d Rivaroxaban oder Plazebo behandelt. An dieser Studie nahmen 1196 Patienten teil. Die Bilanz dieser Studie: Unter Rivaroxaban erlitten 8 Patienten (1,3%) eine Thrombose und 4 Patienten (0,7%) eine nicht-tödliche Blutung. Unter Plazebo hatten 42 Patienten (7,1%) Thromboserezidive, aber kein Patient erlitt eine Blutung.

Prof. Harry Büller aus Amsterdam und die Studienautoren stellen abschliessend fest, dass Rivaroxaban kurz- und langfristig eine einfache Behandlung und Überwachung der tiefen Beinvenenthrombose mit nur einem Medikament erlaubt und gegenüber der Standardtherapie eine bessere Nutzen-Risiko-Bilanz aufweisen könnte.

Laut Prof. Büller zeigt die EINSTEIN-Extension-Studie, dass die Thromboseprophylaxe bei Patienten mittleren Alters mit idiopathischen Beinvenenthrombosen nicht bereits nach einer Behandlungszeit von 6-12 Monaten abgesetzt werden sollte, weil 7% der Patienten nach dieser Zeit ein Rezidiv erleiden. Der Grossteil dieser Komplikationen (mehr als 4 von 5) werden durch Rivaroxaban verhindert. Das Blutungsrisiko ist dabei sehr gering. Andere Experten kritisierten allerdings, dass in der Studie gegen Plazebo und nicht gegen einen Vitamin-K-Antagonisten getestet wurde.

Quelle: American Heart Association 2010; N Engl J Med 2010; 363:2499-2510

## Omega-3-Fettsäuren

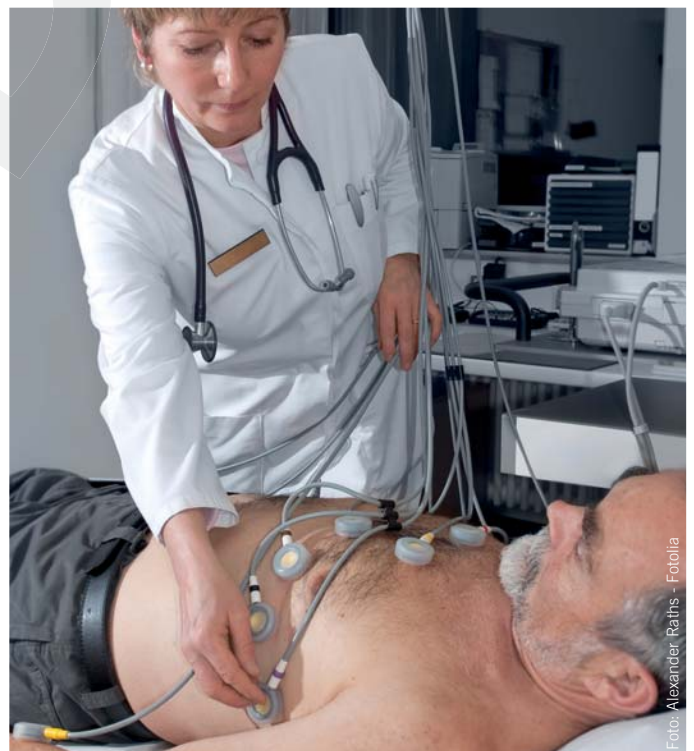
# Bei Vorhofflimmern ohne Wirkung

**Eine halbjährige Behandlung mit hochdosierter Eisosapentensäure und Docosahexaensäure kann die Rezidivrate bei Patienten mit parosysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern nicht beeinflussen.**

Dies folgt aus einer auf dem US-Herzkongress und zeitgleich in JAMA publizierten prospektiven Doppelblindstudie mit 663 Patienten. In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die keine antiarrhythmische Behandlung bekamen. Sie erhielten entweder Placebo oder aber Omega-3-Fettsäuren (8g/d in der ersten Woche, anschliessend 4 g/d). Nach 24 Wochen hatten 129 der 269 Patienten mit paroxysmalem VF (48%) in der Placebogruppe sowie 135 der 258 Patienten (52%) in der Placebogruppe symptomatische Episoden von Vorhofflimmern oder -flattern. Bei den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern hatten 18 (33%) unter Placebo und 32 (50%) unter Verum ein Rezidiv. Fazit: Leider noch ein Grund weniger, übermässig viel Fisch zu verzehren oder Fischölkapseln zu kaufen.

Quelle: American Heart Association 2010; JAMA 2010; 304(21):DOI:10.1001/jama.2010.1735

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen



Patienten mit Vorhofflimmern helfen Fischölkapseln leider nicht.

Metaanalyse im Lancet legt langfristige Krebsprophylaxe mit ASS nahe

# Schützt täglich ASS vor dem Krebstod?

Wir fragten den Onkologen Prof. Thomas Cerny:

**? Herr Prof. Cerny, täglich ASS für mindestens fünf Jahre reduziert das Krebsstodrisiko signifikant für ein breites Spektrum von Karzinomen, v.a. aber bei Adenokarzinomen – so dass eindrucksvolle Ergebnis der Metanalyse von P. Rothwell et al. im Lancet (s. Kasten). Wie erklären Sie den protektiven Effekt?**

Hier ist schon mal grosse Vorsicht geboten, da natürlich auch die Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu beachten sind. Ebenso auch mögliche versteckte „confounding factors“ bei letztlich gepoolten Daten diverser, lange zurückliegender Zeiträume. Auch sind neuerdings andere Substanzen wie z.B. das altbekannte Metformin auch interessante Kandidaten zur möglichen Krebsprophylaxe oder Verzögerung der Kanzerogenese. Auch Tamoxifen und dessen Nachfolgesubstanzen haben ja ein solches Potenzial.

## ASS reduziert Krebsrisiko

**Die tägliche Einnahme von mindestens 75 mg Acetylsalicylsäure (ASS) über mehrere Jahre reduziert einer britischen Untersuchung zufolge das Risiko, an Krebs zu erkranken.**

Analysiert wurden individuelle Daten von mehr als 25.000 Patienten aus acht randomisierten Studien, von denen 674 an Krebs verstarben. Im Vergleich zur Kontrollgruppe blieb das 20-jährige Krebsrisiko unter ASS für alle soliden Karzinome und gastrointestinale Karzinome signifikant niedriger. Erkennbar wurde die Auswirkung auf die Krebsmortalität nach etwa fünf Jahren bei Ösophagus-, Pankreas-, Hirn- und Lungenkarzinomen. Bei Magen-, Kolonrektum- und Prostatakarzinomen dauerte es etwas länger. Am stärksten war der Schutzeffekt vor Adenokarzinomen.

Der Nutzen war unabhängig von der Höhe der Dosis, vom Geschlecht und von den Rauchgewohnheiten. Mit dem Alter sowie mit der Dauer der ASS-Einnahme nahm er zu. Keinesfalls sollten die Ergebnisse allerdings dazu verführen, sofort kritiklos täglich ASS einzunehmen, warnen die Autoren. Die Gefahr durch Nebenwirkungen könnte grösser sein als der Nutzen.

Quelle: P. M. Rothwell et al., The Lancet Early Online Publication, 7. Dezember 2010

Interviewpartner:



Prof. Thomas Cerny,  
St. Gallen

Wir brauchen hier mehr und sehr gut angelegte grosse Studien, welche auch versuchen den Mechanismus der Protektion zu verstehen und prädiktive Faktoren zu definieren. Ob die postulierte antiinflammatorische Wirkung über COX-1 und COX-2 wirklich ausschlaggebend ist, bleibt vorerst unklar.

**? Was fangen wir nun mit diesen Ergebnissen an – ist das nur eine gute Nachricht für Herzpatienten, die langfristig ASS einnehmen müssen?**

Das alles ist allemal gut für die vielen Patienten, welche sich bereits mit täglich Aspirin behandeln müssen, und könnte sich mit diesem potenziellen Kollateral-Benefit auch positiv auf die Compliance auswirken. Es ist jedoch noch eindeutig zu früh, jetzt bereits sonst Gesunde mit solchen Substanzen zu exponieren so lange hierfür nicht sehr solide und genügend signifikante Bestätigungen vorliegen. Denken wir nur an die so gut präklinisch abgestützten aber übereilig prophylaktisch eingesetzten Cox-2-Inhibitoren, welche negative Medizingeschichte geschrieben haben.

**? 3. Gibt es Patientengruppen, bei denen Sie eine langfristige Krebsprophylaxe mit niedrigdosiertem ASS in Erwägung ziehen würden?**

Nein, das kann man zur Zeit noch nicht propagieren, auch wenn es vielleicht naheliegend scheint. Die gepoolten Daten dieser Lancet-Studie haben übrigens nur gut 10000 Personen umfasst und erst nach sehr langer Beobachtungszeit einen möglichen Vorteil gezeigt – und diesen auch nur für die proximalen Kolonkarzinome.

Könnte es nicht vielleicht sein, dass regelmässige tägliche Bewegung mit z.B. 10000 Schritten diesen Effekt auch erzielt und noch einiges mehr Positive bewirkt, z.B. eine breitere Prophylaxe bei Krebs, aber auch bei Diabetes, Adipositas, Gelenkabnutzung, Hypertonie, Depression etc. – und dies ohne medikamentöse Nebenwirkungen, wie Blutungen etc.?

Hierzu braucht es nun grosse prospektive Studien! In Kanada läuft eine grosse Studie mit Metformin in der Indikation der Rückfallverhinderung bzw. Sekundärprävention bei Krebs und auf solche Daten muss man warten. In der Schweiz könnte das nun hängige Präventionsgesetz Grundlagen schaffen, dass wir endlich auch in unserem Land solche Fragen national untersuchen können.

▼ Thomas Becker