

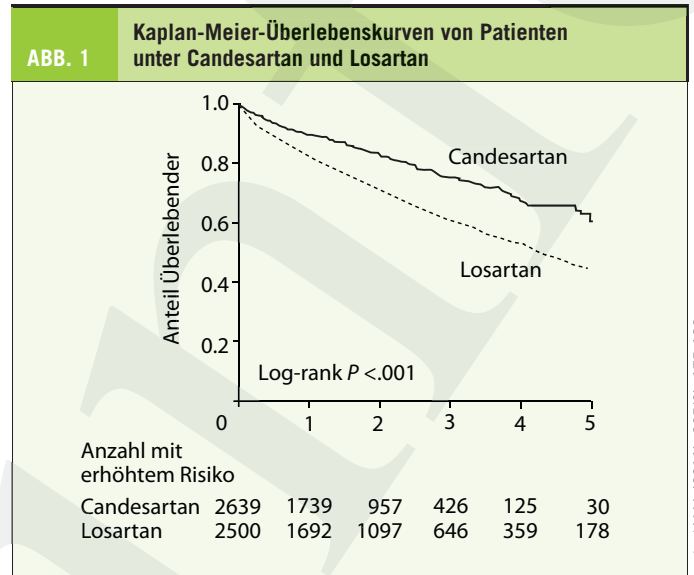
Therapie der Herzinsuffizienz

Sind AT1-Blocker doch unterschiedlich effektiv?

Eine schwedische Register-Studie sorgte Anfang Januar für Aufregung: Patienten mit Herzinsuffizienz haben mit Candesartan bessere Überlebenschancen als mit Losartan, so ihr Befund.

Das schwedische Herzinsuffizienz-Register erfasst 30 000 Patienten, die in den 10 Jahren zwischen 2000 und 2009 wegen Herzschwäche behandelt worden sind. Von diesen waren 2639 mit Candesartan und 2500 mit Losartan behandelt worden. Mit statistischen Methoden verglichen die Studienautoren nun die Überlebenschancen der Patienten. Nach einjähriger Behandlung waren 10% der mit Candesartan und 17% der mit Losartan behandelten Patienten verstorben. Nach fünf Jahren lebten noch 61% der Patienten in der Candesartan-Gruppe sowie 44% in der Losartan-Gruppe. Das bedeutete: Die Sterblichkeit war in der Losartan-Gruppe um 43% höher als in der Candesartan-Gruppe – ein statistisch signifikanter Unterschied, der deutlicher ausfiel als in prospektiven Herzinsuffizienz-Studien, bei denen ACE-Hemmer oder AT1-Blocker mit Placebo verglichen wurden.

Die Autoren vermuten, dass Candesartan tatsächlich stärker wirksam sein könnte als Losartan, verweisen aber auf die Limitationen ihrer retrospektiven Registerstudie. Sie sind allerdings ziemlich sicher, dass Dosierungsunterschiede keine Rolle gespielt haben. Bevor klinische Schlüsse gezogen würden, möchten sie eine Bestätigung ihrer Daten in einer prospektiven Vergleichsstudie, die es vermutlich nie geben wird. Wenn sich die Ergebnisse tatsächlich bestä-



tigen würden, hätten die Befunde beträchtliche finanzielle Konsequenzen, weil Losartan in vielen Ländern bereits den Patentschutz verloren hat, Candesartan hingegen noch nicht.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen (WR)

Quelle : M. Eklind-Cervenka et al, JAMA (2011); 305(2) :175-182

Impfung gegen Herpes Zoster

Wirksam auch unter Praxisbedingungen

Die Impfung gegen Herpes Zoster reduziert bei über 60jährigen das Risiko einer Gürtelrose um gut 50% unter Praxisbedingungen. Das Risiko für schwere Verläufe mit Augenbeteiligung oder Krankenhauseinweisung sinkt um zwei Drittel.

Seit einigen Jahren steht ein Impfstoff gegen Herpes Zoster für Erwachsene zur Verfügung. In der grössten Zulassungsstudie, dem Shingles Prevention Trial, war der Impfstoff unter kontrollierten Bedingungen bei gut 38 000 über 60jährigen Patienten getestet worden. Die Impfung reduzierte die Zoster-Inzidenz innerhalb von drei Jahren um etwa die Hälfte von 3,3% auf 1,6%. Die Inzidenz der – seltenen – postherpetischen Neuralgie wurde von 0,41% auf 0,14% gesenkt. Doch bei dieser Studie handelte es sich um ein selektiertes Patientengut, das unter idealisierten Studienbedingungen untersucht wurde. Nun publizierte ein Autorenteam aus Pasadena/

Kalifornien die Ergebnisse einer grossen retrospektiven Kohortenstudie, welche die Wirksamkeit des Impfstoffs unter Praxisbedingungen untersuchte. Studienteilnehmer waren gut 75 000 Patienten einer grossen US-amerikanischen Krankenversicherung. Sie waren über 60 Jahre alt und immunkompetent. Verglichen wurden sie mit 227 000 Versicherten, die keine Impfung erhalten hatten.

In der geimpften Gruppe wurden Herpes Zoster-Infektionen mit einer Häufigkeit von 0,64 pro 100 Patientenjahre registriert, in der ungeimpften Gruppe mit 1,3 pro 100 Patientenjahre. Die Impfung reduzierte das Infektionsrisiko also um 55% – in ähnlichem Ausmass wie in der Zulassungsstudie. Wichtig: Das Ergebnis war unabhängig von Alter und Gesundheitszustand der Geimpften. Chronisch Kranke profitierten ebenso wie gesunde und rüstige Senioren. ▼ (WR)

Quelle: F. Tseng et al., JAMA 2011 ;305(2) :160-166

Rasch kombinieren statt langsam herantasten

Der antihypertensiven Kombinationstherapie gehört die Zukunft

Gute Argumente für eine sofortige antihypertensive Kombinationstherapie liefern die Ergebnisse der jüngst in THE LANCET publizierten ACCELERATE-Studie: Aliskiren und Amlodipin von Anfang an zu kombinieren brachte die Blutdruckwerte signifikant schneller wieder ins Lot als ein Therapiestart mit nur einer der beiden Substanzen.

Bluthochdruck behandeln bedeutet für die meisten Patienten, dass sie mehrere Medikamente einnehmen müssen: Nur ein Drittel der Patienten kommt mit einer Monotherapie aus. Ein weiteres Drittel kommt mit zwei Medikamenten zum Ziel. Das letzte Drittel benötigt drei oder mehr Antihypertensiva. Die Zeiten, in denen dazu mehrere Tabletten notwendig waren, sind allerdings vorbei: Heute stehen moderne Zweier- und Dreikombinationen in nur einer Tablette zur Verfügung, die nur noch einmal täglich eingenommen werden muss: Ein grosser Vorteil für die Therapie-Compliance.

Eine Kardinalfrage in der Praxis lautet: Wieviel Zeit kann man sich zu Beginn der Behandlung lassen, um den Blutdruck in den Normbereich zu senken? „Start low, go slow“ lautete lange Zeit die Devise, Blutdruck tut schliesslich nicht weh, nimm den Patienten langsam mit, ohne Hypotonien zu riskieren – so das Credo der alten Garde der Hypertonie-Experten.

Doch sie lagen falsch. Heute weiss man, dass es falsch ist, sich langsam an den Zielblutdruck heranzutasten. Denn wer zunächst mit einer Monotherapie beginnt und dann die Dosis des gewählten Blutdrucksenkers eskaliert, bevor er ein zweites Antihypertensivum hinzugibt, der riskiert über Wochen und Monate suboptimale Blutdruckwerte und damit mehr klinische Komplikationen. Zudem addiert er Nebenwirkungen, was eine frühe Kombinationstherapie vermeidet. „Hit hard and early“ lautet deshalb das Motto in der Hochdruckbehandlung.

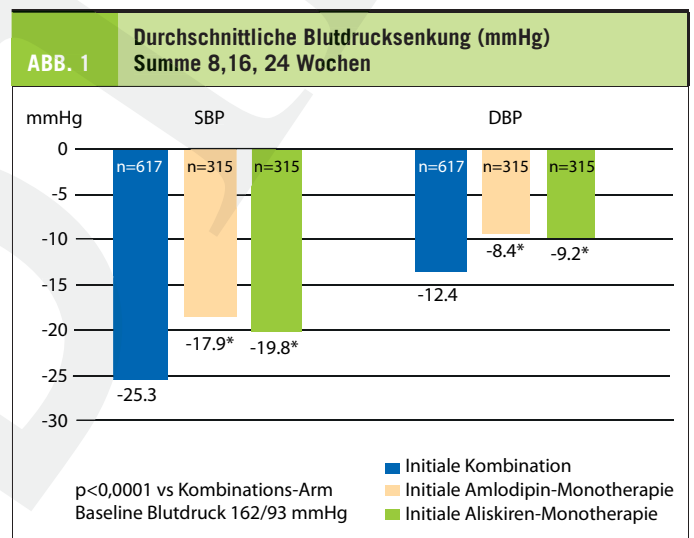
Dass eine initiale Kombinationstherapie einen hohen Blutdruck signifikant rascher absenkt als eine Monotherapie und dabei nicht mit mehr Nebenwirkungen einhergeht, demonstrierte die im Januar 2011 in THE LANCET publizierte ACCELERATE-Studie. Sie testete doppelblind bei 1247 Hypertonikern mit systolischen BD-Werten zwischen 150 und 180 mmHg drei Strategien:

- ▶ Gruppe 1 (n=315) erhielt Amlodipin 5mg/d für 8 Wochen, dann die doppelte Dosis für weitere 8 Wochen.
- ▶ Gruppe 2 (n=315) erhielt Aliskiren 150 mg/d für 8 Wochen, dann die doppelte Dosis für weitere 8 Wochen.
- ▶ Gruppe 3 (n=620) erhielt Amlodipin 5mg/d plus Aliskiren 150 mg/d für 8 Wochen, dann die doppelte Dosis für weitere 8 Wochen.

Alle drei Gruppen erhielten ab der 16. Woche die Kombination Amlodipin 10/Aliskiren 300 mg/d.

Patienten, die gleich mit zwei Antihypertensiva behandelt wurden, hatten in den ersten 24 Wochen einen im Schnitt um 6,5 mmHg niedrigeren Blutdruck als die Patienten der Monothera-

piegruppen, ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$). Selbst nach 24 Wochen, als alle Patienten bereits 2 Monate lang die identische Therapie erhielten, wiesen Patienten, die zu Beginn eine Kombination erhalten hatten, noch einen um 1,4 mmHg niedrigeren Blutdruck auf. Nebenwirkungen, darunter v.a. Ödeme und Hypotonien führten unter der Kombination Aliskiren plus Amlodipin sowie unter einer Aliskiren-Monotherapie jeweils bei 14% der Patienten zu Therapieabbrüchen, unter Amlodipin bei 18%. Dabei waren periphere Oedeme unter Amlodipin-Monotherapie beinahe doppelt so häufig für einen Therapieabbruch verantwortlich als unter der Kombinationstherapie bzw. unter Aliskiren alleine (11.4% vs 7.1% bzw. 6.3%). Über orthostatische Probleme berichteten 0,6% der Patienten unter Amlodipin und 0,8% der Patienten unter der Kombinationstherapie (Aliskiren-Monotherapie 0,3%).



Patienten, die sofort mit einer Kombinationstherapie behandelt werden, sprechen schneller an als solche, die mit einer Monotherapie behandelt werden. Patienten, die später auf eine Kombination eingestellt werden, verbessern ihre Blutdruckwerte, aber die Blutdruckkontrolle bleibt schlechter als bei Patienten, die sofort dual antihypertensiv behandelt werden, erklärte Studienautor Dr. M.J. Brown aus Cambridge/GB. Die Patienten müssen wissen, dass sie ein frühes Risiko für Komplikationen haben. Dieses Risiko bleibt hoch, wenn sie zu langsam antihypertensiv behandelt werden.

Zwei Antihypertensiva von Anfang an zu kombinieren reduziert dieses Risiko, ohne dass die Rate der Nebenwirkungen steigt. Experten vermuten, dass die Studie zu einer Änderung der Leitlinien führen wird. Der antihypertensiven Kombinationstherapie gehört die Zukunft. ▼ (WR)

Quelle: The Lancet: Brown MJ et al Lancet 2011, Jan 22;377(9762):312-20

Grosse prospektive Kohortenstudie zeigt:

Obst und Gemüse verlängern das Leben

Noch ein Grund mehr, mehr Ballaststoffe in Form von Obst und Gemüse, Vollkornprodukten und Nüssen zu sich zu nehmen. Wie jetzt eine Autorengruppe in den Archives of Internal Medicine berichtet, leben Menschen länger, wenn sie regelmässig ausreichend Ballaststoffe zu sich nehmen.

Die Autoren des nationalen Krebsforschungsinstitutes in Rockville/Maryland hatten den Einfluss einer Ballaststoffreichen Ernährung im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie untersucht. In dieser Studie waren ca. 390 000 Personen zwischen 50 und 70 Jahren neun Jahre lang beobachtet worden. Während des Follow-ups starben etwa 20 000 Männer und 11 000 Frauen. Sowohl Männer als auch Frauen, die zu den 20% der Probanden mit dem höchsten Ballaststoffverzehr zählten, hatten ein um 22% geringeres Sterberisiko als Personen, die zu den 20% mit dem geringstem Bal-

laststoffgehalt im Speiseplan gehörten. Der Unterschied war hochsignifikant.

Wer regelmässig Obst, Gemüse und Vollkornprodukte ass, hatte ein signifikant geringeres Risiko, an Herz-Kreislauf-, Atemwegs- oder Infektionserkrankungen zu sterben. Männer starben auch seltener an Krebserkrankungen, bei Frauen war der Unterschied hier nicht signifikant. Bei dieser Analyse war berücksichtigt worden, dass Menschen, die mehr Ballaststoffe zu sich nehmen, im allgemeinen einen höheren Bildungsgrad haben und generell gesünder leben. Der Einfluss dieser Faktoren war eliminiert worden. Ballaststoffe fördern das Sättigungsgefühl, sie sorgen für eine schnellere Darmpassage und erhöhen die Stuhlmenge. Darüber hinaus verbessern sie die Insulinsensitivität und auch das Lipidprofil. ▼ (WR)

Quelle: Y. Park et al., Arch Intern Med., published online february 14, 2011. Doi:10.1001/archinternmed.2011.18

Dreifach-Fixkombination gegen Bluthochdruck

Compliance sichert Therapieerfolg

Mangelnde Therapietreue ist die wichtigste Ursache einer schlechten Blutdruckkontrolle. Bereits die Kombination von zwei Substanzen in einer Tablette verbessert die Compliance signifikant. Noch größere Vorteile für die Therapietreue bieten Dreifachfixkombinationen. Jeder dritte Hypertoniker benötigt wenigstens drei Antihypertensiva.

Die erste moderne Dreifachfixkombination (Exforge HCT) auf dem Markt steht in den USA seit April 2009, in Deutschland seit November 2009 und in der Schweiz seit Oktober 2009 zur Verfügung. Sie kombiniert drei besonders bewährte Substanzen: den bewährten AT1-Blocker Valsartan, den weltweit meistverordneten Kalziumantagonisten Amlodipin, sowie Hydrochlorothiazid HCT, ein in Europa v.a. in der Kombinationstherapie gerne verordnetes Diuretikum, weil es eine starke additive Blutdrucksenkung bewirkt und in Kombination mit anderen Antihypertensiva Nebenwirkungen ausgleicht.

Die Kombination dieser Substanzen wird von europäischen Leitlinien empfohlen. Die gemeinsamen Leitlinien von ESH und ESC raten bei Zweifachkombinationen insbesondere zu Kombination von Sartan und Diuretikum, von Sartan und Kalziumantagonisten sowie von Kaliumantagonisten und Diuretikum. Die NICE-Guidelines führen sogar explizit unter Dreifachkombination die Kombination ACE-Hemmer oder AT1-Blocker plus Kalziumantagonisten plus Diuretikum.

Valsartan hat gegenüber anderen AT1-Blockern den Vorteil, dass die Wirksamkeit bei mehreren kardiovaskulären Erkrankungen in großen Langzeitstudien dokumentiert ist. Die VALUE-Studie zeigte die Wirksamkeit bei Bluthochdruck. In der Val-HeFT-Studie

reduzierte Valsartan die Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz. In der VALIANT-Studie war der AT1-Blocker ebenso effektiv wie ein ACE-Hemmer bei Patienten nach Herzinfarkt. In der JIKEI HEART-Studie reduzierte Valsartan bei Hochrisiko-Hypertonikern die Mortalität und Morbidität.

Die Dreifachfixkombination EXFORGE-HCT senkt den Blutdruck effektiver als die drei möglichen Zweifachkombinationen der Einzelwirkstoffe. 71% vs. 45-54% der Patienten erreichten in Vergleichsstudien den Zielblutdruck unter 140/90 mmHg. Schon nach nur zwei Behandlungswochen gelingt mit der Anfangsdosis 5/160/12,5 mg/d (Aml, Valsartan, HCT) eine systolische RR-Senkung von 30 mmHg. In der Maximaldosierung von 10/320/25 mg/d fällt der systolische RR in Abhängigkeit vom Ausgangswert um 40 mmHg (mittelschwere Hypertonie) oder 50 mmHg (schwere Hypertonie).

24-Stunden-Blutdruckmessungen zeigen, dass mit der Dreifachfixkombination eine zuverlässige RR-Senkung über den ganzen Tag gelingt, auch in den kritischen frühen Morgenstunden. Die Verträglichkeit ist gut. Die Hypotonie-Rate ist mit 1,5% niedrig. Kalziumantagonisten-bedingte Ödeme treten bei Dreifachkombination nur etwa halb so häufig auf wie unter einer Amlodipin-Monotherapie.

Fazit: Die Kombination von drei Antihypertensiva in einer Tablette addiert die Wirksamkeit und minimiert Nebenwirkungen. Die Reduktion der Tablettenlast fördert die Therapietreue. ▼ (WR)

Quelle: Satellitensymposium auf der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, Stockholm, September 2010 (unterstützt von Novartis)