

Kardiovaskuläre Sekundärprophylaxe

Antihypertensiv behandeln trotz Normotension?

Sinnvolle Sekundärprophylaxe oder Übermedikation? Nach den Daten einer Metaanalyse verbessern Antihypertensiva die Prognose von kardiovaskulären Patienten selbst dann, wenn diese keine Hypertonie aufweisen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die häufigste Todesursache weltweit. Das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten korreliert mit der Höhe des Blutdruckes. Ab Werten von 115 mmHg steigt es an. Klinische Studien haben eindeutig bewiesen, dass medikamentöse Blutdrucksenkung bei Hypertonie die kardiovaskuläre Mortalität senkt. Ob dies auch der Fall ist bei Patienten mit Normotension oder Prähypertonie ist weniger klar. Die Studiendaten sind hier widersprüchlich.

Die vorliegende Metaanalyse untersuchte nun die Frage, ob eine antihypertensive Behandlung bei Patienten ohne definierten Bluthochdruck, also mit BD-Werten unter 140/90 mmHg, aber mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus, in der Lage ist, die kardiovaskuläre Morbidität und die Gesamtmortalität zu reduzieren. Die Autoren zogen dazu 25 Studien zu einer Metaanalyse

heran, in denen etwa 65000 Patienten behandelt worden waren. Die Patienten litten an Erkrankungen wie KHK, Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes oder Herzinsuffizienz.

Im Vergleich zu Kontrollen hatten Patienten, die antihypertensiv behandelt wurden, ein um 23% geringeres Schlaganfallrisiko, ein um 20% geringeres Herzinfarktrisiko, ein um 29% geringeres Risiko für Herzinsuffizienz, eine um 17% niedrigere kardiovaskuläre Mortalität und eine um 13% geringere Gesamtmortalität. Die absoluten Risikoreduktionen pro 1000 Patientenjahre betragen 7,7% für den Schlaganfall, 13,3% für den Herzinfarkt, 43,6% für Herzinsuffizienz und 13,7% für die Gesamtsterblichkeit. Alle Risikoreduktionen waren statistisch signifikant.

Bevor allerdings diese Ergebnisse zu klinischen Empfehlungen führen, raten die Autoren zu einer Überprüfung der Ergebnisse in einer prospektiven Studie.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: A.M. Thomson et al., JAMA 2011;305:913–22

Erhöhte Mortalität bei Diabetes mellitus

Auch Krebsrisiken steigen

Ein 50-jähriger Diabetiker stirbt im Schnitt sechs Jahre früher als ein gleichaltriger Nicht-Diabetiker. 40% dieses Risikos erklärt sich durch Erkrankungen, die nicht auf kardiovaskulärem Gebiet liegen, so das überraschende Fazit einer grossen Studie aus dem New England Journal of Medicine.

Bekannt ist bisher, dass Diabetes mellitus das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in etwa verdoppelt. Die meisten Diabetiker versterben nicht an Stoffwechselentgleisungen, sondern an Schlaganfällen oder Herzinfarkten. Vermutet wird, dass der Diabetes auch die Risiken für andere Erkrankungen erhöht, etwa Infektionskrankheiten oder Malignome. Um diesen Vermutungen auf den Grund zu gehen, wurde nun eine Studie durchgeführt, in der die spezifischen Todesursachen von 123.205 Todesfällen untersucht wurden, die in 97 Diabetes-Studien aufgetreten sind. In diesen Studien wurden insgesamt 820.900 Diabetiker untersucht, die Beobachtungszeit umfasst 12,3 Millionen Behandlungsjahre.

Nach statistischer Adjustierung für wichtige Risikofaktoren wie Alter, Rauchstatus oder Body-Mass-Index hatten Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern ein statistisch erhöhtes Sterberisiko

um 80% (Hazard Ratio: 1,8). Das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle war um 2,32-fach erhöht, dasjenige für Krebstodesfälle 1,25-fach erhöht, und dasjenige für „andere“ Todesursachen 1,73-fach. Die moderate Erhöhung für Krebstodesfälle war erkennbar für Tumoren von Leber, Pankreas, Ovar, Kolon und Rektum, Lunge, Blase und Brust. Unter den „anderen“ Todesursachen fielen Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, Lungenentzündungen und andere Infektionskrankheiten, ZNS-Erkrankungen, COPD, selbst verursachte Todesfälle und externe Ursachen wie Unfälle auf.

Fazit: Diabetes mellitus erhöht die Sterblichkeit v.a. aus kardiovaskulärer Ursache, aber zusätzlich auch aufgrund einer grossen Reihe anderer Krankheiten, darunter Malignomen.

▼ WFR

Quelle: The Emerging Risk Factor Collaboration; N Engl J Med 2011; 364:829-841

Triple-Kombination Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorthiazid

Voller 24-Stunden-Schutz

Die antihypertensive Triple-Kombination bestehend aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorthiazid senkt den Blutdruck nachhaltig über 24h wie in einer neuen Studie mit ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung bestätigt wurde.

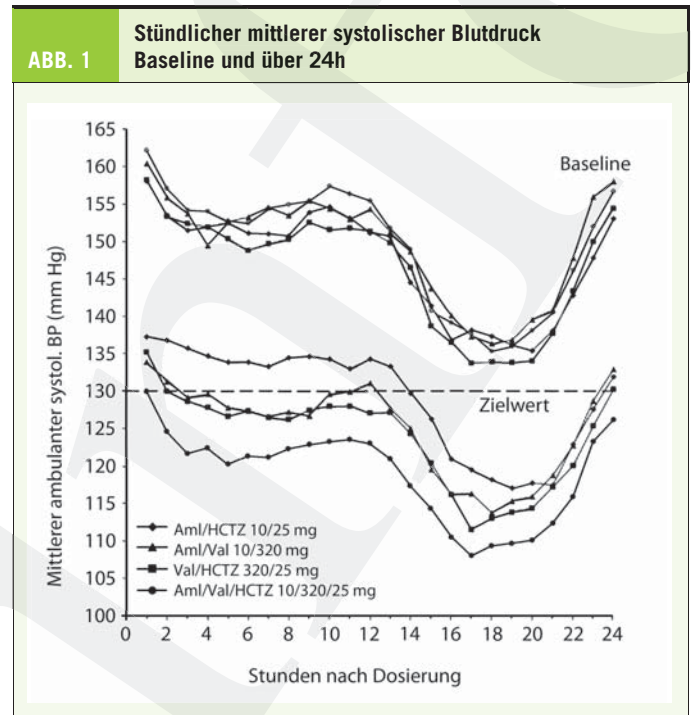
Der Blutdruck Anstieg, welcher zwischen 6.00 Uhr und mittags auftritt, geht mit einem Peak in der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod einher. Die Blutdrucksenkung über die gesamten 24 Stunden und ihr Monitoring sind deshalb von besonderer Wichtigkeit.

Die antihypertensive Triple-Kombinationstherapie, bestehend aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid, senkt den Blutdruck von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie wirksamer als die auf jeweils 2 dieser Komponenten basierende duale Therapie, wie in einer früheren Studie gezeigt werden konnte (1). Die Wirkung der Triple-Therapie über den gesamten Tagesverlauf wurde nun in einer kürzlich durchgeführten Studie (2) durch ambulante 24h Blutdruckmessung untersucht. Die Triple-Kombination (Exforge® HCT) wurde dabei mit sämtlichen dualen Kombinationen der 3 Wirkstoffe untersucht.

Die Effektivität und Sicherheit einer einmal täglichen Gabe der Dreier-Kombination Amlodipin 10 mg, Valsartan 320 mg, HCT 25 mg wurde in einer multizentrier, doppelblinden Studie (N=2271), in einem Subset von 283 Patienten, bei welchen eine ambulante 24h Blutdruckmessung durchgeführt wurde, während acht Wochen - entweder mit der Dreier-Kombination (Amlodipin 10 mg, Valsartan 320 mg, HCT 25 mg) oder mit einer von drei Zweier-Kombinationen (Valsartan/HCT 320/25 mg oder Amlodipin/Valsartan 10/320 mg oder Amlodipin/HCT 10/25 mg) getestet (2). Mit der ambulanten 24h Blutdruckmessung lässt sich die Wirksamkeit einer blutdrucksenkenden Therapie über das gesamte Intervall, am Tag wie bei Nacht und insbesondere der Anstieg in den frühen Morgenstunden verfolgen.

Die Dreier-Kombination senkte den systolischen Blutdruck signifikant stärker als alle Zweier-Kombinationen (im Schnitt um 30/20mmHg). Ein morgendlicher Anstieg wurde dabei nicht festgestellt.

Eine Analyse des stündlich über 24 Stunden erfassten systolischen Blutdrucks ergab, dass die Werte im Mittel bei 119/75 mm Hg, in der Nacht bei 111/68 mm Hg lagen. Sämtliche Messwerte des systolischen Blutdrucks waren am Ende der achtwöchigen Behandlung ausnahmslos im Bereich unter 130 mm Hg. Für den dia-



stolischen Blutdruck waren die Werte zu 100 Prozent niedriger als 85 mm Hg und zu 87,5 Prozent niedriger als 80 mm Hg.

In den kritischen Morgenstunden zwischen 6 und 12 Uhr zeigte die 24 Stunden Blutdruckmessung eine anhaltende Senkung um 30/20 mm Hg ; im Mittel lagen die Werte bei 124/80 mm Hg.

Die mit der Triple-Kombination erzielte Blutdrucksenkung war damit über den gesamten 24 Stundenbereich signifikant stärker als die mit den Zweier-Kombinationen erzielte Senkung.

Die Vorteile der Blutdrucksenkung mit der Triple-Kombination sind nach Einschätzung der Studienautoren "klinisch relevant" - insbesondere angesichts der Tatsache, dass der über 24 Stunden gemessene Blutdruck ein "starker Prädiktor" für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt.

▼ WFR

Quelle:

1. Calhoun DA et al Hypertension 2009;54:32-39
2. Lacourcière Y, et al J Hum Hypertens 2011, doi:10.1038/jhh.2010.115, online publication

Wenn Metformin allein nicht ausreicht

Was ist der nächste Kombinationspartner

Als Kombinationspartner für Metformin sind Sitagliptin und Glimepirid in Bezug auf die Stoffwechselkontrolle gleichwertig. Allerdings hat der DPP-4-Hemmer gegenüber dem Sulfonylharnstoff Vorteile bei der Hypoglykämierate und beim Gewichtsverlauf, so das Resultat einer kürzlich publizierten Vergleichsstudie.

Neben Diät und Bewegung ist Metformin bei Typ-2-Diabetes das Medikament der ersten Wahl. Wenn diese drei Massnahmen nicht ausreichen, muss die Therapie eskaliert werden, d.h. ein zweites orales Antidiabetikum hinzuaddiert werden. Dies sollte erfolgen, wenn der HbA_{1c}-Wert 7,5% übersteigt.

Als Kombinationspartner zu Metformin bieten sich die günstigen Sulfonylharnstoffe oder aber alternativ die modernen DPP-4-Hemmer an. Was man mit diesen beiden Optionen erreichen kann, wurde in einer direkten randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie zwischen Glimepirid und Sitagliptin untersucht. Teilnehmer der Studie waren 1035 Typ-2-Diabetiker, welche unter der Behandlung mit Diät, körperliche Bewegung und Metformin (mindestens 1500 mg/d) nicht adäquat eingestellt waren (HbA_{1c} von 7,5%). Sie erhielten zusätzlich entweder Sitagliptin (100mg/d) oder Glimepirid (beginnend mit 1mg/d, auftitrierend bis 6 mg/d). Behandelt wurde 30 Wochen lang.

Nach 30 Wochen hatte sich der HbA_{1c}-Wert in der Sitagliptin-Gruppe um 0,47% und in der Glimepirid-Gruppe um 0,54% verbessert. Damit war der Sulfonylharnstoff in der Tendenz etwas wirksamer, was aber statistisch nicht signifikant war und die statistische Aussage erlaubt, dass Sitagliptin nicht unterlegen war. 52% (Sitagliptin) und 60% (Glimepirid) der Patienten lagen bei Studienende mit dem HbA_{1c}-Wert unter 7,0%. Die Nüchternnglucose-Werte verbesserten sich um 0,8 mmol/l (Sitagliptin) bzw. um 1,0 mmol/l (Glimepirid).

Unterschiede offenbarten sich jedoch bei den Nebenwirkungen. Hypoglykämien wurden bei 7% der Patienten in der Sitagliptin-Gruppe sowie bei 22% der Patienten in der Glimepirid-Gruppe registriert ($p < 0,001$). Die Patienten der Sitagliptin-Gruppe verloren in den 30 Wochen 0,8 kg Körpergewicht, diejenigen in der Glimepirid-Gruppe nahmen 1,2 kg zu, was in Summe einer Differenz von 2 kg in 30 Wochen entspricht ($p < 0,001$). Fazit: Der moderne DPP-4-Hemmer ist dem Glimepirid im Laufe einer gut halbjährlichen Therapie nicht unterlegen, aber mit deutlich weniger Nebenwirkungen behaftet.

▼ WFR

Quelle: R. Arechavaleta et al., Diabetes, Obesity and Metabolism 13; 160-168, 2011

Koronare Herzkrankheit

Optimistische Patienten leben länger

Zuversicht trotz Krankheit ist mit geringerem Mortalitätsrisiko verbunden. Optimistische Patienten können besser mit belastenden Situationen umgehen

Wer trotz Diagnose einer ernsten Herzerkrankung die Flinte nicht ins Korn wirft sondern optimistisch in die Zukunft blickt hat eine um 30% bessere Überlebenschance als ebenso kranke Patienten, die den Kopf hängen lassen.

Diesen überraschend deutlichen prognostischen Effekt fanden Studienleiter der Duke University in Durham, North Carolina. Sie hatten 2818 Patienten mit signifikanten Koronarstenosen direkt nach der Herzkatheteruntersuchung nach ihren Erwartungen befragt. Im Laufe der folgenden 15 Jahre wurden die Patienten jährlich klinisch untersucht.

In dieser Zeit starben 1637 Patienten, 885 aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Nachdem statistisch andere Variablen wie Alter, Geschlecht, Schwere der Herzerkrankung, andere Erkrankungen, depressive Symptome oder soziales Umfeld eliminiert worden waren, zeigte sich: Halbwegs zuversichtliche Patienten, die der Ansicht waren, dass es ihnen wieder besser gehen würde und dass sie trotz Herzkrankheit wieder in ein normales Leben zurückfin-

den würden, hatten ein um 30% geringeres Mortalitätsrisiko als pessimistische Patienten. Dabei betonten die Autoren, dass es hier nicht um handfeste Depressionen ging, die erwiesenermassen mit einer schlechten Prognose einhergehen, sondern lediglich um eine negative Erwartungshaltung.

Optimistische Patienten sind vermutlich in der Lage, besser mit belastenden Situationen umzugehen. Sie reagieren mit weniger Stress, was die prognostische Differenz erklären könnte.

Zuviel Optimismus kann sich freilich prognostisch negativ auswirken, heißt es in einem begleitenden Editorial. Denn Patienten mit unrealistischem Optimismus neigen dazu, belastende Therapien auf sich zu nehmen, die letztlich keinen Sinn mehr haben und die Prognose sogar verschlechtern können.

▼ WFR

Quelle: Barefoot et al.; Arch Intern Med 2011; DOI: 10.10110/archintern-med.2011.41

Olmesartan plus Amlodipin plus HCT

Potente Dreifachkombination gegen renitenten Bluthochdruck

Wenn zwei Antihypertensiva den Blutdruck nicht unter Kontrolle bringen, kann eine Dreifachfixkombination signifikant effektiver sein.

Der Trend in der Hochdrucktherapie geht eindeutig in Richtung Fixkombinationen von zwei oder drei Substanzen. Die Kombination unterschiedlicher Wirkprinzipien addiert die Wirksamkeit, ohne dass die Nebenwirkungen über Hand nehmen, was bei Dosis-Eskalation von Einzelsubstanzen der Fall wäre. Die Kombination in nur einer Tablette, die einmal täglich einzunehmen ist, fördert die Therapie-Adhärenz, zumal Patienten mit Bluthochdruck häufig noch andere Medikamente benötigen.

Wie effektiv drei bewährte Antihypertensiva in nur einer Tablette kombiniert werden können, zeigten die Ergebnisse der sog. TRINITY-Studie beim US-Hochdruckkongress 2010. In dieser randomisierten Phase-III-Studie waren 2492 Patienten mit mässiger bis schwerer Hypertonie aufgenommen worden, der durchschnittliche Ausgangsblutdruck lag bei 168/101 mmHg (1).

In den ersten vier Wochen der Studie erhielten die Patienten jeweils eine von drei möglichen Zweierkombinationen der drei Medikamente Olmesartan 40 mg/d, Amlodipin 10 mg/d und Hydrochlorothiazid 25 mg/d. Ab der vierten bis zur zwölften Studienwoche wurden die Patienten in vier Gruppen behandelt:

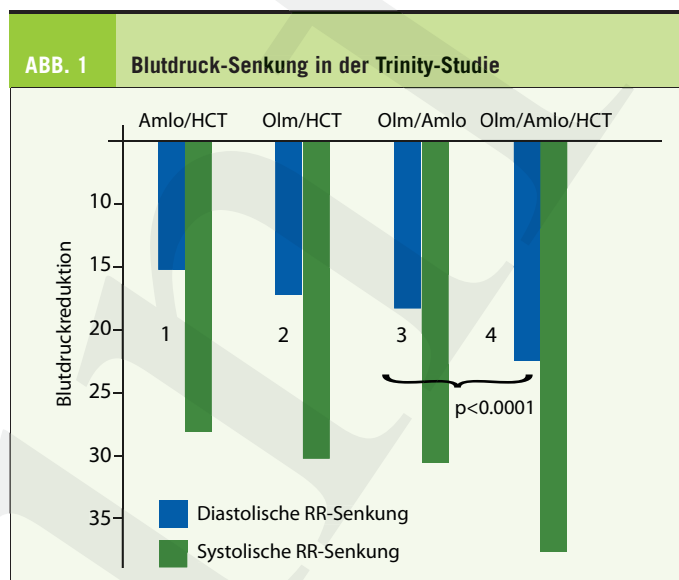
1. 600 Patienten erhielten Amlodipin/HCT
2. 637 Patienten erhielten Olmesartan/HCT
3. 628 Patienten erhielten Olmesartan/Amlodipin
4. 627 Patienten erhielten Olmesartan/Amlodipin/HCT.

Nach zwölf Wochen zeigte sich, dass die Dreifachkombination zu einer signifikant stärkeren Blutdrucksenkung führte als die drei Zweifachkombinationen. Die Blutdrucksenkung lag bei:

- ▶ 28/15 mmHg für Amlodipin/HCT
- ▶ 30/17 mmHg für Olmesartan/HCT
- ▶ 30/18 mmHg für Olmesartan/Amlodipin
- ▶ 37/22 mmHg für Olmesartan/Amlodipin/HCT.

Nach zwölf Wochen erreichten auch signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit der Dreifachkombination ihren Zielblutdruck (140/90 mgHg bzw. 130/80 mmHg für Patienten mit Diabetes, Nieren- oder Herz-Kreislaufkrankungen) als in den Gruppen mit den Zweifachkombinationen (64% versus 35–47%, $p < 0,0001$). Dabei wurde die Dreifachkombination gut vertragen. Nebenwirkungen waren meist milder Natur. Nur 4% der Patienten brachen die Behandlung nebenwirkungsbedingt ab – in den Gruppen mit dualer Therapie waren es 1–2%.

Bei 380 der Studienpatienten wurde zu Beginn und nach zwölf Wochen eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt. Auch diese dokumentierte die Überlegenheit der Dreifachkombination: Sie senkte den Blutdruck im Tagesdurchschnitt von 147/87 mmHg auf 117/69 mmHg. Die Zweifachkombinationen erreichten eine



Blutdrucksenkung von 148/89 mmHg auf Werte um 126–128/74–77 mmHg, $p < 0,0001$.

„Es ist ein enormer Vorteil, wenn man bei Hypertonie eine starke Blutdrucksenkung mit möglichst wenig Pillen erreichen kann, denn die meisten dieser Patienten brauchen noch viele andere Medikamente“, erklärte Studienautorin S. Oparil von der Universität Alabama. Die meisten Hochdruckpatienten, so die Referentin, benötigen Kombinationen. Diese Kombination von drei Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ist wirksamer als Zweierkombinationen, ohne mehr Nebenwirkungen zu verursachen. Oparil würde sie einsetzen bei Patienten, deren Blutdruck mit zwei Medikamenten nicht kontrolliert werden kann.

Bei Diabetikern ist der Blutdruck besonders schwierig zu kontrollieren. Bis vor kurzem – so auch in der Trinity-Studie – galten für Diabetiker mit 130/80 mmHg noch niedrigere Blutdruckzielwerte. 387 Patienten der Studie waren Diabetiker, und auch bei diesen war die Dreifachkombination signifikant wirksamer als die Zweifachkombinationen: 41 vs. 10–16% der Patienten erreichten den ambitionierten Zielblutdruck, $p = 0,0002$, bei einem Ausgangsblutdruck in der Diabetikerpopulation von 171/98 mmHg.

WFR

Quelle: American Society of Hypertension, Scientific Sessions 2010, New York

Literatur:

1. Oparil S, et al. ClinTher 2010;32:1252–69