

Chronisch obstruktive Bronchitis

Anticholinergikum effektiver als Beta-2-Mimetikum

Exazerbationen bei mittelschwerer bis schwerer COPD verhindert Tiotropium wirksamer als Salmeterol, so das Ergebnis einer grossen Langzeitstudie, das New England Journal of Medicine publizierte.

Die COPD ist eine der häufigsten Diagnosen weltweit – Tendenz stark ansteigend. Den Patienten vor Exazerbationen zu schützen ist ein vorrangiges Ziel bei COPD. Denn jedesmal, wenn die Erkrankung akut ausbricht, schreitet die chronische Lungenerkrankung fort. Mit jeder weiteren Exazerbation verschlechtern sich Lungenfunktion und der Gesundheitszustand des Patienten, steigt das Risiko für Komplikationen, für erneute Exazerbationen und für einen vorzeitigen Tod.

Einen Schutz vor Exazerbationen verspricht eine Dauertherapie mit Bronchodilatoren. Sowohl langwirksame Beta-2-Mimetika wie Salmeterol als auch langwirksame Anticholinergika wie Tiotropium sind wirksam: Sie verhindern Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen, und sie verbessern die Lungenfunktion und die Lebensqualität. Internationale Leitlinien wie GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) oder NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) empfehlen diese Medikamente als Basistherapie bei mittelschwerer oder schwerer COPD. Unklar bleibt jedoch, welches von bei-

den wirksamer ist. Kleine Studien sahen einen Trend zu Gunsten von Tiotropium.

Nun wird eine Jahresstudie publiziert, die das Akronym POET COPD® trägt, das für „Prevention of Obstructive Exacerbations with Tiotropium“ steht und – wie der Name schon erahnen lässt, von den Tiotropium-Herstellern Boehringer Ingelheim und Pfizer unterstützt wurde. In der einjährigen, randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie erhielten die Patienten entweder einmal täglich 18 µg/d Tiotropium oder zweimal täglich 50 µg Salmeterol. Begleitmedikation war erlaubt. Mehr als 50% der Patienten in beiden Gruppen inhalierten zusätzlich Steroide.

7376 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD wurden randomisiert. Tiotropium erwies sich als wirksamer: Das Anticholinergikum verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation um 42 Tage (187 vs. 145 Tage). Das Risiko einer Exazerbation wurde um 17% gesenkt (0,64 vs. 0,72 pro Jahr, $p < 0,001$). Auch schwere Exazerbationen traten unter Tiotropium später und seltener auf. Nebenwirkungen und Abbruchraten waren in beiden Gruppen gleich hoch. In der Tiotropiumgruppe starben 64 Patienten (1,7%), in der Salmeterolgruppe waren es 78 (2,1%) Patienten.

▼ WFR

Quelle: C. Vogelmeier et al., N Engl J Med 2011; 364:1093-103

Fisch-Liebhaber

Erhöhte Quecksilberaufnahme erhöht KHK-Risiko nicht

Erhöhte Quecksilberaufnahme durch exzessiven Fischkonsum erhöht nicht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, berichten Autoren der Universität Boston.

Was man alles untersuchen kann: Fisch, so hatten wir gelernt, ist gesund für das Herz, aufgrund des Reichtums an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Menschen, die besorgt sind um ihr Herz, aber nicht regelmässig Fisch verzehren möchten, weichen zuweilen auf Fischölkapseln aus. Doch die Ergebnisse einschlägiger Studien zeigten keinen wirklich überzeugenden kardioprotektiven Effekt.

Fisch ist auf der anderen Seite die Hauptquelle für Quecksilber, das mit der Nahrung aufgenommen wird. Bei chronischer Quecksilberaufnahme kann sich die Entwicklung des ZNS bei Kindern verzögern, weshalb Schwangere, Stillende, Kinder und Jugendliche nicht mehr als zwei Fischmahlzeiten pro Woche zu sich neh-

men sollten. Bei Erwachsenen vermutet man eher eine Kardiotoxizität bei chronisch erhöhter Quecksilberaufnahme.

Nun ging eine Autorengruppe dem Zusammenhang zwischen Fischkonsum, Quecksilberaufnahme und KHK-Risiko auf den Grund. In einer Kohorte von 170 000 US-Amerikanern, deren Fussnägel konserviert worden waren, identifizierte man 3427 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und verglich diese mit einer ebenso grossen Personenzahl ohne Herzleiden. Es zeigte sich: Beide Studiengruppen hatten etwa gleichhohe Quecksilberkonzentrationen in den Fussnägeln. Probanden mit besonders hohen Quecksilberkonzentrationen hatten nicht häufiger Herzerkrankungen als Probanden mit besonders niedriger Quecksilberbelastung. Fazit: erhöhte Quecksilberaufnahme schädigt das Herz nicht.

▼ WFR

Quelle: D. Mozaffarian et al., N Engl J Med 2011; 364: 1116-25

OSCAR-Studie untersucht Hochdrucktherapie bei alten Patienten

Die Therapie kann individualisiert werden



Ein hochdosiertes Sartan ist in der Bluthochdrucktherapie bei älteren Patienten ebenso effektiv wie die niedrig dosierte Kombination mit einem Kalziumantagonisten. Bei Herzpatienten jedoch war die Kombination besser, bei Diabetikern die Monotherapie.

Bei betagten Hypertonikern sind Kalziumantagonisten gut untersucht und gelten als Therapie der ersten Wahl. „Wir wissen aber aus der CASE-J-Studie, dass neben den Kalziumantagonisten auch die AT1-Blocker bei älteren Hypertonikern eine gute Alternative sind, um die Therapie zu beginnen“, berichtete Studienautor Hisao Oga von der Kumamoto Universität in Japan. Hochdosierte AT1-Blocker sind wirksamer als niedrig dosierte. Sind sie aber auch besser als eine niedrig dosierte Kombination aus AT1-Blocker und Kalziumantagonist?

Dieser Frage ging die OSCAR-Studie auf den Grund. Bei den Studienpatienten handelte es sich um ältere Hypertoniker (65–84 Jahre) mit hohem Risiko aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes. 1164 Patienten, deren Blutdruck unter Olmesartan 20 mg/d nicht kontrolliert werden konnte, wurden in die Studie aufgenommen. Nach Randomisierung wurde bei der einen Hälfte der Patienten die Dosis verdoppelt, bei der anderen Hälfte

ein Kalziumantagonist hinzu addiert. Primärer Studienendpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulären Erkrankungen (Gesamt mortalität, Verschlechterung der Nierenfunktion, Diabeteskomplikationen, Herzinsuffizienz, KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, oder andere Atherosklerose-Manifestationen).

Nach drei Jahren war der Blutdruck in beiden Gruppen gut unter Kontrolle, mit leichten Vorteilen für die Kombinationsbehandlung (-2,4/-1,7 mmHg). Zu einem primären Endpunkt kam es bei 48 Patienten in der Kombinationsgruppe sowie bei 58 Patienten in der Monotherapiegruppe – statistisch kein Unterschied.

Aufschlussreich war jedoch eine Subgruppenanalyse: Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen war die Kombination überlegen (34 vs. 51 Ereignisse, HR: 1,63, p= 0,026). Bei Diabetikern hingegen war die hochdosierte Monotherapie besser (7 vs. 14 Ereignisse, HR 0,52, p= 0,144), trotz der geringeren Blutdrucksenkung. Allerdings war dieses Ergebnis nur ein Trend.

Fazit: Insgesamt sind die beiden Therapieoptionen gleichwertig. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die niedrig dosierte Kombination aus Olmesartan 20 mg/d plus Kalziumantagonist überlegen. ▼ WFR

Quelle: 60th Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Late Breaking Clinical Trials, New Orleans, April 2011

ROADMAP-Studie publiziert

Sartan schützt vor Nierenschaden bei Typ-2-Diabetes

Eine Behandlung mit dem AT1-Blocker Olmesartan ist bei Typ-2-Diabetes in der Lage, das Auftreten von Mikroalbuminurie signifikant zu verzögern. Für Diskussionen sorgte allerdings die Beobachtung, dass in der Verumgruppe mehr Patienten an kardiovaskulären Ursachen starben.

Eine Mikroalbuminurie ist das erste Stadium bei der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Die Verschlechterung der renalen Situation korreliert dabei eng mit dem Blutdruck. Deshalb ist eine gute Blutdruckeinstellung für Diabetiker besonders wichtig. Patienten, die eine Mikroalbuminurie entwickelt haben, weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen auf. Diabetiker sollten deshalb immer auf Mikroalbuminurie untersucht werden, um ein erhöhtes Risiko rechtzeitig zu erkennen.

Ein überaktives Renin-Angiotensin-System spielt bei der Entwicklung der diabetischen Nephropathie eine Schlüsselrolle. Mit einer ACE-Hemmer-Therapie kann die Entwicklung einer Mikroalbuminurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes oder Hypertonie verzögert werden. Ob AT1-Blocker dies auch können, wurde bisher nicht untersucht. In der plazebokontrollierten doppelblinden ROADMAP-Studie ist nun untersucht worden, ob die tägliche Gabe von 40 mg Olmesartan bei Typ-2-Diabetikern mit gut kontrolliertem Blutdruck (unter 130/80 mmHg) und Normoalbuminurie das Auftreten einer Mikroalbuminurie verhindern oder verzögern kann. In der Studie wurden 4447 Patienten im Schnitt 3,2 Jahre entweder mit Olmesartan oder Plazebo behandelt. In beiden Gruppen wurde der Blutdruck sehr strikt auf 130/80 mmHg eingestellt, wobei in der Plazebogruppe keine AT1-Blocker oder ACE-Hemmer eingesetzt wurden.

80% der Patienten in der Olmesartangruppe und 71% der Patienten in der Kontrollgruppe erreichten den Blutdruckzielwert. Die RR-Einstellung fiel in der Verumgruppe etwas besser aus, der Blutdruck lag hier im Durchschnitt um 3,1/1,9 mmHg niedriger.

8,2% der Verumpatienten und 9,8% der Plazebopatienten entwickelten eine Mikroalbuminurie. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Hinweises auf einen Nierenschaden wurde signifikant um 23% verlängert. Damit ist gezeigt worden, dass die Behandlung mit Olmesartan bei Typ-2-Diabetes nephroprotektiv wirksam ist und das Auftreten der diabetischen Nephropathie hinauszögert, erklärt Studienleiter Prof. Herrmann Haller von der Medizinischen Hochschule Hannover.

Der Schönheitsfehler der Studie besteht darin, dass 15 Patienten (0,7%) der Patienten in der Verumgruppe, aber nur drei Patienten in der Kontrollgruppe (0,1%) an kardiovaskulären Komplikationen verstarben ($p = 0,01$). Drei mögliche Gründe kommen

dafür in Frage: Zufall, die sog. J-Kurve, oder ein direkter Effekt von Olmesartan. Vieles spricht dafür, dass es an der sog. J-Kurve lag, also einer zu starken Blutdrucksenkung bei Patienten mit Herzkrankheiten. Immerhin 11 der Todesfälle wurden bei mit manifesten Herzerkrankungen beobachtet, die eine besonders starke Blutdrucksenkung erfahren haben. Erst kürzlich haben die Leitlinien den besonders strikten Blutdruckwert von 130/80 mmHg für Typ-2-Diabetiker, der in der Roadmap Zielblutdruck war, nach oben korrigiert.

Auch in einer anderen, kleineren Studie (Orient) mit nur 566 Typ-2-Diabetikern war ein erhöhtes Risiko für Herztodesfälle unter Olmesartan aufgefallen (10 vs. 3 Fälle). Die US-Zulassungsbehörde hat deshalb vor neun Monaten eine Sicherheitsüberprüfung von Olmesartan initiiert – bisher ohne Resultat.

▼ WFR

Quelle: H. Haller et al. N Engl J Med 2011 ; 364 :907-17

NAGOYA HEART-Studie zur Therapie bei Hochdruck plus Diabetes

Totes Rennen zwischen Kalziumantagonist und AT1-Blocker

Bei Diabetikern mit Bluthochdruck präferieren die Leitlinien einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Blocker wegen der nephroprotektiven Wirkung. Doch ein Kalziumantagonist ist gleichwertig, so das Ergebnis der Nagoya Heart Study, die beim ACC2011 vorgestellt wurde.

Bei Diabetikern mit Bluthochdruck präferieren die Leitlinien einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Blocker wegen der nephroprotektiven Wirkung. Doch ein Kalziumantagonist ist gleichwertig, so das Ergebnis der Nagoya Heart Study, die beim ACC 2011 vorgestellt wurde.

Die randomisierte Studie aus Japan liefert einen weiteren Puzzlestein in der Studienlandschaft der Hypertonie. Ihre Fragestellung lautete: Was ist die optimale Ersttherapie für Hypertoniker mit diabetischer Stoffwechsellage? „Für AT1-Blocker ist gezeigt worden, dass sie die Manifestation eines Diabetes verzögern und Nierenkomplikationen reduzieren. Deshalb werden sie von vielen Leitlinien für Hypertoniker mit Diabetes empfohlen. Doch ob sie wirksamer vor klinischen Komplikationen schützen als ein Kalziumantagonist, ist bisher nicht gezeigt worden“, berichtete Studienautor Dr. Toyoaki Murohara von der Universität Nagoya in Japan.

Für die Studie rekrutierten die Japaner 1150 Patienten mit Bluthochdruck, von denen 4/5 einen Diabetes hatten und 1/5 eine Glukoseintoleranz. Sie wurden im Schnitt 3,2 Jahre lang entweder mit Valsartan oder mit Amlodipin als Basis der Hochdruckstufentherapie behandelt. Primärer Studienendpunkt war eine Kombination klinischer Komplikationen: Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Revascularisation, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder plötzlicher Herztod. Die Behandlungsgruppen waren zu Studienbeginn

vergleichbar hinsichtlich Risikofaktoren, Bluthochdruck und Diabetesstadium. Bei der Blutdruckeinstellung wurden Werte unter 130/80 mmHg angestrebt.

AT1-Blocker schützt vor Herzschwäche

Nach 3,2 Jahren hatten 54 Patienten (9,4%) in der Valsartangruppe und 56 Patienten (9,7%) in der Amlodipingruppe einen der primären Endpunkte – absolut kein Unterschied. Auch bezüglich der Einzelkomponenten fand sich keine Differenz – mit einer Ausnahme: Drei Patienten (0,5%) entwickelten unter Valsartan eine Herzinsuffizienz, aber 15 Patienten (2,6%) unter Amlodipin ($p = 0,01$). Die Schwäche des Kalziumantagonisten bei Herzinsuffizienz ist bekannt, die Inzidenz aber gering. Die Blutdruck- (RR 131/73 mm Hg) und Diabetes-Einstellung (HbA1c 6,7%) gelang in beiden Gruppen hervorragend.

Aufgrund des kleinen Unterschiedes beim Herzinsuffizienzrisiko sehen sich die Studienautoren in ihrer Hypothese bestätigt, dass AT1-Blocker wie Valsartan eine gute Wahl sind, um die Hochdrucktherapie bei Diabetes zu beginnen.

▼ WFR

Quelle: 60th Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Late Breaking Clinical Trials, New Orleans, April 2011

Übergewicht im Alter

Kombiniertes Diät- und Fitness-Programm hält gesund

Wer im Alter trotz Übergewicht fit bleiben möchte, muss sowohl beim Essen Mass halten als auch die körperliche Bewegung forcieren.

Übergewicht im Alter macht dem Bewegungsapparat zu schaffen. Auf Dauer schränkt die Adipositas die Beweglichkeit ein, führt zu Behinderungen, mindert die Lebensqualität und zeichnet den Weg ins Pflegeheim vor. Doch immer mehr Menschen sind übergewichtig. Ist es möglich, Übergewichtige im Alter noch einmal zu aktivieren, das Rad zurückzudrehen? Und wenn ja, wie am besten: Nur Diät, nur Fitnesstraining, oder beides kombiniert?

Eine US-amerikanische Autorengruppe berichtet nun über eine einjährige randomisierte Studie mit 107 Personen, die im Schnitt 70 Jahre alt waren, zu 2/3 weiblich und im Schnitt etwa 100 kg wogen (BMI 37). Ein Viertel der Probanden erhielt eine Diätberatung mit der Massgabe, die tägliche Kalorienaufnahme um 500-750 kcal zu reduzieren. Ein weiteres Viertel der Probanden nahm dreimal wöchentlich an 90minütigen aeroben Ausdauerübungen in der Gruppe unter

Anleitung teil. Ein drittes Viertel der Probanden erhielt Diät und Bewegung, das vierte Viertel der Probanden diente als Kontrolle. Alle Studienteilnehmer erhielten Kalzium und Vitamin D.

93 Personen führten die Studie bis zum Ende durch. Die Auswertung erfolgte dennoch nach dem Intention-to-Treat-Prinzip. Dabei zeigte sich, dass die Probanden mit Diät und Bewegung ihre physische Fitness signifikant mehr verbesserten als jene Studienteilnehmer, die nur Diät hielten oder nur trainierten oder gar nichts machten. Der Score im Physical Performance Test verbesserte sich in diesen Gruppen um 21%, 12%, 15% oder 1%. Auch die maximale Sauerstoffaufnahme war in der Kombi-Gruppe am grössten (17% vs. 10% vs. 8%). Patienten der Diätgruppe und der Kombigruppe verloren 10% des Gewichts. In den beiden anderen Gruppen blieb das Gewicht konstant. Auch die Kraft, die Balance und die Gangsicherheit verbesserte sich bei jenen Probanden am meisten, die sowohl die Nahrungsaufnahme reduzierten als auch die körperliche Bewegung forcierten.

▼ WFR

Quelle : D. T. Villareal et al., N Engl J Med 2011 ; 364 : 1218-29