

Unter Rauchern

Frauen haben signifikant höheres KHK-Risiko

Frauen sollten sich dreimal überlegen, ob sie Zigaretten rauchen wollen. Denn im Vergleich zu rauchenden Männern ist nicht nur ihr Lungenkrebs-Risiko höher, sondern auch das KHK-Risiko, berichten jetzt Lancet-Autoren.

Zigaretten Rauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren für die koronare Herzerkrankung. Weltweit rauchen 1,1 Milliarden Menschen. 20% davon sind Frauen, aber es werden immer mehr. Frauen rauchen mit im Schnitt 15 versus 18 Zigaretten etwas weniger als Männer. Jährlich sterben etwa 5 Millionen Menschen an den Folgen des Rauchens. Frauen sind mit 1,5 Millionen Todesfällen überrepräsentiert. Bereits 2030 werden 2,5 Millionen Frauen jährlich an den Folgen des Rauchens sterben, so die Prognose

Lancet-Autoren haben sich nun die Mühe einer systematischen Metaanalyse sämtlicher prospektiver Studien unterzogen, in denen das KHK-Risiko von Rauchern untersucht und nach Geschlecht differenziert wurde. Sie trugen Daten von nahezu 4 Millionen Rauchern aus 86 Studien zusammen, die 67'000 koronare Ereignisse

durchgemacht hatten. Sie fanden heraus, dass das Risiko von Frauen für koronare Komplikationen im Vergleich zu Männern um 25% höher lag, und zwar unabhängig vom Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Darüber hinaus zeigte sich, dass das Exzess-Risiko der Frauen gegenüber Männern mit der Zeit sogar noch zunahm: Um 2% für jedes Jahr des Follow-ups.

KHK-Risiko um 25%, Lungenkrebs-Risiko um 100% erhöht

Die Autoren vermuten, dass Frauen für die Schädigung des Rauchens empfindlicher sind, in dem sie z.B. mehr Karzinogene und andere toxische Substanzen mit der Lunge aufnehmen. Auch das Lungenkrebsrisiko von weiblichen Rauchern ist gegenüber rauchenden Männern erhöht, und zwar um das Doppelte.

▼ WFR

Quelle: Huxley R. R., Woodward M.; Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet 2011; 378: 1297-1305

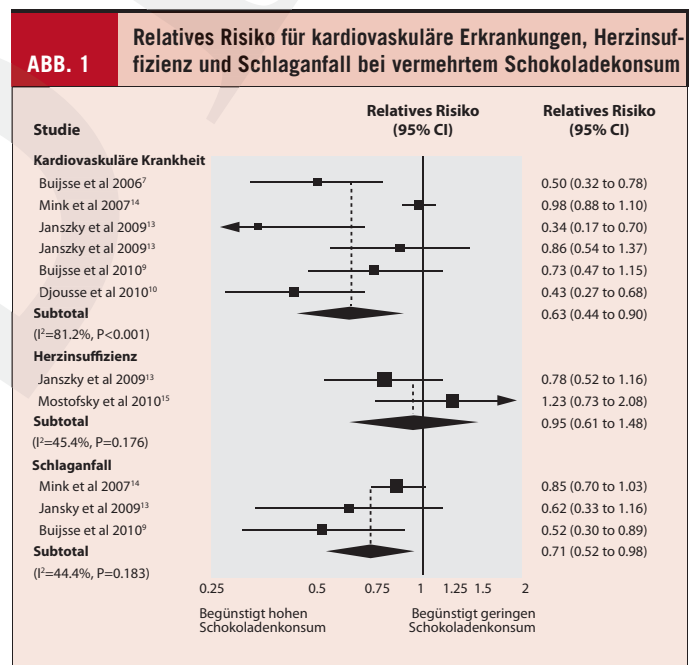
Metaanalyse deutet an

Schokolade schützt vor Herzinfarkt

Einer aktuellen Meta-Analyse zufolge scheint regelmässiger Schokoladenkonsum tatsächlich einen Schutzeffekt vor kardiometabolischen Erkrankungen aufzuweisen.

Schokolade gehört eher zu den Diätsünden, die Adipositas und metabolisches Syndrom befördern, möchte man meinen. Doch auf Kardiologenkongressen werden regelmässig Studien berichtet, die von einer protektiven Wirkung berichten. Als Erklärung werden die in der Schokolade enthaltenen Flavonoide angeführt, denen antioxidative, blutdrucksenkende, antiinflammatorische, antithrombotische und anti-atherosklerotische Effekte attestiert werden. Zudem erhöhen sie die Insulin-Sensitivität und verbessern die Endothelfunktion. Besonders dunkle Schokolade soll segensreich sein.

Im BMJ wurde kürzlich eine Metaanalyse aller bisher brauchbaren Studien publiziert, die den Zusammenhang zwischen Schokoladen und kardiovaskulären Parametern untersucht hatten. Die Autoren fanden sieben Studien hinreichender Qualität mit 114'000 Teilnehmern und einer Nachbeobachtung von 8 bis 16 Jahren, wenngleich keine randomisierten Studien dabei waren. Sechs waren Kohorten-Studien. Fünf der Studien fanden einen positiven Effekt eines regelmässigen Schokoladenverzehr auf das kardiovaskuläre Risiko.



In Summe reduzierte sich das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen um 37%, das Diabetes-Risiko um 31% und das Schlaganfall-Risiko um 29%. Nun muss die Kausalität geklärt werden, resümieren die Autoren.

▼ WFR

Quelle: Buitrago-Lopez A. et al.; Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 343: d4488

Antiarrhythmische Therapie

Dronedaron bei permanentem Vorhofflimmern kontraindiziert



Das Antiarrhythmikum Dronedaron leistet gute Dienste bei intermittierendem Vorhofflimmern. Bei permanentem Vorhofflimmern erhöht es jedoch klinische Komplikationen, so das Ergebnis der PALLAS-Studie, die beim Jahreskongress 2011 der American Heart Association und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert wurden.

Dronedaron schützt Patienten mit intermittierendem (paroxysmalen oder persistierendem) Vorhofflimmern vor kardiovaskulären Komplikationen. In der grossen ATHENA-Studie mit 4628 Patienten bot Dronedaron bei intermittierendem Vorhofflimmern Vorteile gegenüber Placebo: Die Patienten hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für Tod oder Krankenhauseinweisungen wegen kardiovaskulären Komplikationen.

Vorteile bei intermittierendem Vorhofflimmern

Das Medikament schützte auch vor Schlaganfällen, Herzinfarkten sowie Arrhythmien. In dieser Indikation wird es seither erfolgreich eingesetzt.

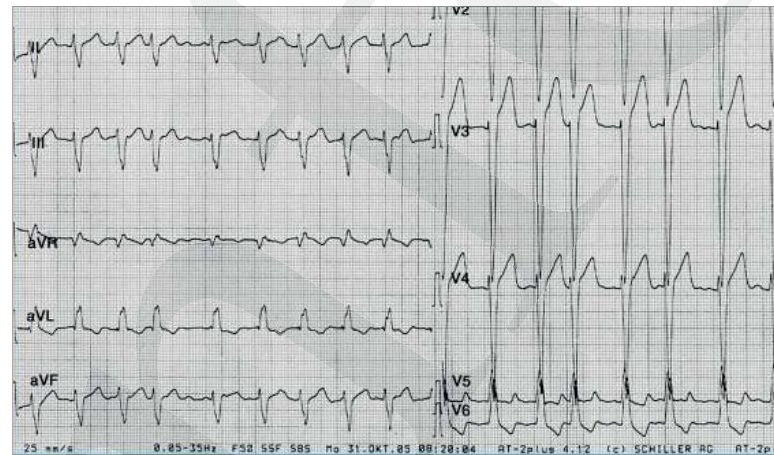
Kontraindiziert bei Herzinsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei Herzinsuffizienz. Patienten, die wegen Herzinsuffizienz oder schwerer symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion hospitalisiert werden, hatten eine erhöhte Mortalität unter Dronedaron in der ADROMEDA-Studie. Bei Herzschwäche ist das Antiarrhythmikum kontraindiziert.

Ebenfalls kontraindiziert ist es nun auch bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, wie aus der PALLAS-Studie folgt. In dieser Indikation war Dronedaron untersucht worden, weil in der ATHENA-Studie auch solche Patienten von der Behandlung profitierten, die ein permanentes Vorhofflimmern entwickelten, betonen die Autoren der PALLAS-Studie um Prof. Stuart Connolly, Population Health Institute in Hamilton/Kanada. Deshalb wurde vermutet, dass Dronedaron noch andere Wirkungen hat, als den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Dazu gehören eine Frequenzreduktion bei Vorhofflimmern, eine Blutdrucksenkung sowie eine adrenerge Blockade. In Tiermodellen unterdrückte Dronedaron auch Kammerflimmern.

Nachteile Wirkung bei permanentem Vorhofflimmern

Doch die Hoffnung auf Wirksamkeit bei permanentem Vorhofflimmern erfüllte sich nicht. Im Gegenteil: Die PALLAS-Studie musste wegen schlechten Ergebnissen in der Verumgruppe vorzeitig abgebrochen werden. Die Studie wurde durchgeführt bei Hochrisiko-Patienten im Alter über 65 Jahren, die seit mindestens sechs Monaten an permanentem Vorhofflimmern litten und zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Primärer Studienendpunkt war die Kombination aus Schlaganfall, Herzinfarkt, systemische Embolie oder kardiovaskulärer Tod.



Vorhofflimmern muss regelmässig überwacht werden

Nachdem 3226 der geplanten 10 800 Patienten eingeschlossen und im Median nur 3,5 Monate beobachtet worden waren, wurde die Studie gestoppt: 43 Patienten (2,7%) unter Verum und 19 Patienten (1,2%) hatten den primären Endpunkt erreicht, eine Risikoerhöhung um 2,3 ($p=0,002$). 21 versus 10 Patienten waren aus kardiovaskulärer Ursache gestorben. Für den Unterschied waren Fälle von plötzlichem Herztod verantwortlich. Auch die Risiken für Schlaganfall oder Herzinsuffizienz waren unter Dronedaron signifikant erhöht.

13.1% (Dronedaron) vs. 5,0% (Placebo) der Patienten brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Gründe unter Verum waren – mit einer fallenden Häufigkeit von 6,3% bis zu 2,2% – Müdigkeit, Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen, Dyspnoe, Ödeme, Benommenheit, Bradykardie und Nierenfunktionsstörungen.

Patienten regelmässig überwachen

Die antiarrhythmische Therapie von Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern wird dadurch nicht einfacher. Denn die Patienten müssen regelmässig überwacht werden. Wenn ein Patient eine Herzinsuffizienz entwickelt oder sich das Vorhofflimmern permanent manifestiert, muss das Medikament abgesetzt werden.

▼ WFR

Quelle: Jahrestagung 2011 der American Heart Association, Orlando, November 2011, Connolly S.J. et al.; Dronedaron in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. New Engl J Med 2011, DOI: 10.1056/NEJMoa1109867

Eine Frage der Dosis

Niedrig dosiertes Rivaroxaban senkt Sterblichkeit von Herzattacken



Die neuen oralen Antikoagulanzen bereichern die Möglichkeiten in der Prophylaxe von Thrombosen nach Operationen oder von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern. Eine dritte Indikation sind Herzattacken. Hier hat jetzt Rivaroxaban die Nase vorn.

Akute Koronarsyndrome (ACS) entstehen auf dem Boden einer koronaren Atherosklerose mit Plaque-Ruptur und thrombotischer Reparatur des Endotheldefektes. Trotz langfristiger dualer Plättchenhemmung bleibt das Risiko der Patienten für koronare Komplikation hoch. Ein möglicher Grund ist die exzessive Thrombinbildung. Daher scheint eine zusätzliche orale Antikoagulation eine attraktive Therapieoption.

Antithrombotische Dreifachkombination

Warfarin war in Studien wirksam, wenn es zusätzlich zu ASS eingenommen wurde, aber die Therapie ist mühsam. Ximelagatran war ebenfalls wirksam, aber lebertoxisch, und wurde deshalb nicht auf den Markt gebracht. Apixaban (2mal 5 mg/d) steigerte die Blutungsrate nach ACS, ohne Komplikationen zu verhindern. Allerdings wurde es hochdosiert getestet, ebenso hoch wie in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, wo es sehr effektiv war.

Rivaroxaban war in Phase II in der sog. ATLAS ACS-TIMI 46-Studie bei knapp 4000 Patienten getestet worden. Dort deutete sich an, dass eine deutlich niedrigere Dosis als bei Vorhofflimmern (20 mg/d) am wirksamsten und sichersten sein könnte. Deshalb entschied man sich, in der ATLAS ACS 2-TIMI 51-Phase 3-Studie, zweimal 2,5 bzw. zweimal 5 mg/d Rivaroxaban einzusetzen, 25%–0% der Dosis, die bei Vorhofflimmern eingesetzt wird. Die Behandlung wurde im Schnitt fünf Tage nach der Herzattacke begonnen. Patienten mit Schlaganfall oder TIA waren ausgeschlossen worden.

Studie mit über 15'000 Patienten

Die Ergebnisse dieser Doppelblindstudie mit 15526 ACS-Patienten (50% STEMI), die durchschnittlich 13 Monate lang mit einer der beiden Rivaroxaban-Dosierungen oder Placebo behandelt worden waren, wurden auf der Jahrestagung der American Heart Association präsentiert und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert.

Signifikante Mortalitätsreduktion

Die Resultate fielen erfreulich aus. Das Risiko für den primären Endpunkt – Infarkt, Schlaganfall, Herztod – sank unter beiden Dosierungen von 10,7% (Placebo) auf 8,9%, entsprechend einer relativen Risikosenkung von 16% und einer absoluten Risikosenkung von 1,8% ($p=0,008$). Die Rate von Stentthrombosen wurde von 2,9% auf 2,3% gesenkt (HR: 0,69, $p=0,008$).

Die niedrigere Dosierung von 2x2,5 mg/d wirkte zudem lebensverlängernd: Sie senkte die kardiovaskuläre Mortalität von 4,1% auf 2,7% ($p=0,002$) und die Gesamtmortalität von 4,5% auf 2,9% ($p=0,002$). Im Zweijahresverlauf entsprach dies einer relativen Risikoreduktion von 32% und einer absoluten Risikoreduktion um 1,6%. Die Number Needed to Treat, um einen Todesfall in zwei Jahren zu verhindern, lag bei 56. Die höhere Dosis bot keinen Überlebensvorteil.

Erhöhtes Blutungsrisiko

Wie nicht anders zu erwarten bei gleichzeitiger Gabe von zwei Thrombozytenhemmern und einem oralen Antikoagulanzen stieg das Risiko für grössere Blutungen von 0,6% auf 2,1% sowie für intrakranielle Blutungen von 0,2% auf 0,6%. Das Risiko für tödliche Blutungen stieg nicht an (0,3 vs. 0,2%). Unter der niedrigeren Dosis war das Risiko für tödliche Blutungen geringer (0,1% vs. 0,4%, $p=0,04$). Alle Vorteile wurden sowohl bei NSTEMI als auch bei STEMI beobachtet.

Fazit der Autoren um Jessica Mega vom Brigham und Women Hospital in Boston: Bei akutem Koronarsyndrom scheint die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Rivaroxaban eine attraktive Therapieoption zu sein, um die Morbidität und Mortalität dieser Patienten weiter zu senken. Der Nutzen überwiegt deutlich die zusätzlichen Blutungsrisiken.

▼ WFR

Quelle: Jahrestagung 2011 der American Heart Association, Orlando, November 2011, Mega J.L. et al.; Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New Engl J Med* 2011, DOI: 10.1056/NEJMoa1112277