



©Lambert/Imago

In den letzten Jahrzehnten setzte sich die Kardiologie immer ehrgeizigere Behandlungsziele. Mit großem Erfolg: Die Infarkt mortalität sank dramatisch. Zielwerte für Risikofaktoren wie Hypertonie und Dyslipoproteinämie wurden Schritt für Schritt nach unten korrigiert. Auch in der Rhythmuskontrolle bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern galt striktes Management als erstrebenswert. Damit dürfte es jetzt vorbei sein. Wie ACCORD-BP und ACCORD-Lipid sowie RACE II zeigen, muss eine aggressive Pharmakotherapie nicht grundsätzlich richtig sein.

Hypertonie, Dyslipidämie und permanentes Vorhofflimmern

Zielwerte dürfen nicht zum Selbstzweck werden

— Die ACCORD-Studie sorgte bereits bei der Vorstellung der ersten Ergebnisse für einen Paukenschlag. Jetzt, nach Auswertung aller drei ACCORD-Studienarme an Typ-2-Diabetikern, zeigte sich, dass keines der angepeilten Ziele erreicht wurde.

Zunächst schockierten die Daten zur Hyperglykämie therapie. Die intensive Senkung des HbA_{1c} auf unter 6% führte im Vergleich zur Standardtherapie zu erhöhter Sterblichkeit, daraufhin wurde diese Studie im Februar 2008 abgebrochen. Seither wird diskutiert, wie das ideale HbA_{1c} definiert werden soll.

- Quelle: 59. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Atlanta (USA), 14.–16.3.2010

Die ACCORD-Population von 10251 Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko war noch in zwei weitere Therapiearme aufgeteilt worden: 5518 in die Lipid- und 4733 in die Hypertoniestudie. Beide Studien folgten dem Konzept: Mehr bringt mehr, d.h. je tiefer die Zielwerte, desto besser die Mortalitätsdaten. Überraschenderweise ließen die Studienergebnisse die Hypothesen ziemlich im Stich.

Stimmt nicht: Mehr bringt mehr

ACCORD-BP: Die Hochdruckstudie ging von der Überlegung aus, dass sich die Drucksenkung auf <120 mmHg positiv auf die Ereignisrate auswirken müsste. Schließlich empfehlen bereits die für

die USA maßgeblichen Leitlinien des Joint National Committee (JNC 7) eine Senkung des systolischen Drucks bei Typ-2-Diabetikern auf <130 mmHg.

In ACCORD-BP wurde zwar das Druckziel erreicht. Nach einem Jahr antihypertensiver Therapie lag der mittlere Druck in der intensiv behandelten Gruppe bei 119,3, in der Gruppe mit Standardbehandlung bei 133,5 mmHg. Das erwies sich aber mehr oder weniger als Druckkosmetik, denn die Ereignisraten hielten sich in beiden Gruppen in etwa die Waage. Der primäre Endpunkt aus nicht tödlichem Infarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod nach einer mittleren Studiendauer von 4,7 Jahren war in keiner

Gruppe signifikant besser. Allerdings erlitten 77 Patienten der Intensivgruppe und 30 der Standardgruppe typische Antihypertensiva-Nebenwirkungen wie Hypotension oder Hyperkaliämie.

Schlussfolgerung der Autoren um William Cushman, Memphis: Bei Hochrisiko-Typ-2-Diabetikern bringt die Senkung des Drucks auf <120 im Vergleich zu <140 mmHg keinen Vorteil hinsichtlich tödlicher und nicht tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse.

Gefahr unter 110

Eine weitere Auswertung der INVEST-Studie (The International Verapamil SR-Trandolapril Study) an Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen warf ebenfalls die Frage auf, ob es die Hypertonologen mit ihren Zielen nicht doch manchmal übertreiben. Rhonda M. Cooper-DeHoff, University of Florida, fasste zusammen: „Unsere Daten lassen auf einen Blutdruck-Schwellenwert schließen, unter dem das kardiovaskuläre Risiko wieder ansteigt. Und dieser Schwellenwert liegt nach unserer Überzeugung bei systolisch <130 mmHg.“

In INVEST waren 6400 herzkranken und hypertone Diabetiker eingeschlossen und in drei Gruppen eingeteilt worden. Als „nicht kontrolliert“ galten Werte >140 systolisch, als „kontrolliert“ Werte zwischen 130 und 140 und als „strikt kontrolliert“ Werte <130 mmHg. Die nicht kontrollierten Patienten wiesen etwa 50% mehr Ereignisse auf als die kontrollierten. Die Ergebnisse zwischen kontrolliert und strikt kontrolliert unterschieden sich zunächst nicht. Nach 30 Monaten jedoch zeichnete sich eine Wende zum Schlechten ab: Bei den Patienten mit einem Druck <130 nahm die Gesamtsterblichkeit zu, sie persistierte über die nächsten fünf Jahre. Detaillierte Analysen dieser Gruppe mit strenger Kontrolle fanden, dass die Mortalität unter einem systolischen Druck von 115 mmHg anstieg.

Frau Cooper-DeHoff wie auch die meisten Diskutanten hält an der Empfehlung fest, den systolischen Druck bei herzkranken Diabetikern unter 140 zu bringen, aber es sei nicht gerechtfertigt, weiter unter 130 zu senken, schon gar nicht unter 115 mmHg.

ACCORD-LIPID: nicht nach Schema F

Auf Fortbildungsveranstaltungen hört man gebetsmühlenartig: Diabetiker haben eine Dyslipidämie, deshalb brauchen sie ein Statin, vielleicht auch mehr. Die Überprüfung solcher Glaubenssätze bringt manchmal verblüffende Erkenntnisse.

Da auch unter Dauermedikation mit Statinen die Ereignisrate noch hoch ist, plante die ACCORD-Gruppe auch hier (bei 5518 Diabetikern) einen Vergleich zwischen Standard (Simvastatin) und intensiverer Therapie (Simvastatin plus Fenofibrat). Die Hypothese: Fenofibrat senkt auch bei Patienten, die ein Statin einnehmen, die Triglyzeride und hebt das HDL leicht an, das müsste sich doch in den Ereignisraten niederschlagen. Das tat es aber nicht.

Der primäre Endpunkt (wieder nicht tödliche Infarkte und Schlaganfälle sowie kardiovaskulärer Tod) konnte durch die Kombinationstherapie nicht gesenkt werden. Fenofibrat ist also nicht nötig, zumindest „in der Mehrheit von Hochrisiko-Diabetikern“, schließen die Autoren um Henry N. Ginsberg, Columbia University. Die Einschränkung bezieht

Was ist das optimale Therapieziel?

RACE II: Lasst Milde walten beim permanenten Vorhofflimmern!

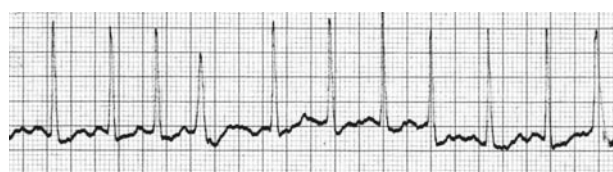
Mit dem dringenden Appell, nicht das EKG, sondern Patienten zu behandeln, fasste Isabelle C. Van Gelder von der Universität Groningen, Niederlande, die Botschaft der RACE-II-Studie zusammen. Race steht für „The Raste Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation Study“. Wieder standen sich aggressive und zurückhaltende bzw. sanfte Therapieziele gegenüber.

In dieser niederländischen Studie an 33 Zentren wurden 614 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und einem Durchschnittsalter von 68 Jahren in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe 1 mit dem „milden“ Therapieziel, die Ruhefrequenz auf < 110 Schläge pro min zu bringen
- Gruppe 2 mit dem verschärften Ziel: Ruhefrequenz < 80, bei mittlerer Belastung < 110.

Zur Frequenzkontrolle standen zur Verfügung: Betablocker, Kalziumantagonisten und/oder Digoxin. Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Embolien, Blutungen und lebensbedrohlichen arrhythmischen Ereignisse. Die Studiendauer lag zwischen zwei und drei Jahren.

RACE II ist nach Aussage von Frau Van Gelder die erste randomisierte Studie, die sich um die optimale Herzfrequenz bei



©Sciencepictures/Thieme

Vorhofflimmern sanft behandeln!

diesem Patientenkreis kümmert. Die Schlussdaten sind kein Plädoyer für die aggressive Strategie, sondern favorisieren die sanfte, patientenfreundliche Medikation.

- Nach drei Jahren erreichten 12,9% der Patienten Gruppe 1 und 14,9% der Gruppe 2 den Kombiendpunkt. Mit der milden Therapie erreichten 98% der Patienten ihr Frequenzziel vs. 67% in der Intensivgruppe. Sie suchten auch seltener den Arzt auf (75 vs. 684 (!)). Keine Unterschiede gab es bei Symptomen und Nebenwirkungen.

Damit erwies sich Gruppe 1 hochsignifikant als „nicht unterlegen“ und die zurückhaltende Medikation als Therapie der ersten Wahl, weil von Vorteil für Patienten und Gesundheitssystem. Die Ruhefrequenz von 110 ist damit kein Alarmzeichen für Notfalleinsätze mehr.



sich auf Patienten mit hohen Triglyzeriden und niedrigem HDL, die in einer Subgruppenanalyse durchaus profitierten. Das ist aber offenbar nicht die Mehrheit unter den Diabetikern, wie in der Diskussion herauskam. Es gab auch Methodenkritik, v. a. vom Fenofibrat-Hersteller. Die Einschlusskriterien in der präspezifizierten Subgruppenanalyse bezüglich der Triglyzeride- und HDL-Spiegel stimmten nicht mit den amerikanischen ATP-III-Leitlinien überein, was bedeutet, dass es hinsichtlich der Fibrateneffekte noch Klärungsbedarf gibt.

DR. MED. JOCHEN AUMILLER ■

Leitlinien

Schon vor der Publikation der ACCORD-BP-Studie hat die European Society of Hypertension die Empfehlungen zur Blutdrucksenkung unter 130/80 mmHg und den Beginn der antihypertensiven Therapie bei hoch normalen Werten (130–139/85–89 mmHg) bei Diabetikern zurückgenommen. (J. Hypertens. 2009;27,2121)

Für Prädiabetiker Nateglinid und Valsartan?

NAVIGATOR: zwei Ziele verfehlt

„Die meisten Experten haben geglaubt, Nateglinid verhindert Diabetes und Valsartan senkt die Herz-Kreislauf-Ereignisse bei Prädiabetikern“, fasste Studienleiter Robert M. Califf die Hoffnungen der NAVIGATORen zusammen. Nach fünf Jahren Studiendauer war klar: Beide Ziele wurden verfehlt.

NAVIGATOR steht für „The Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research“. Die Studie wurde zu einer zweifachen Enttäuschung. Denn weder das sulfonylharnstoffähnliche Nateglinid vermochte die Zahl von Diabetesneuerkrankungen zu reduzieren, noch konnte der Angiotensinrezeptorblocker Valsartan das kardiovaskuläre Risiko senken.

NAVIGATOR war groß angelegt: 806 Zentren in 40 Ländern screeneten 43 502 Personen mit einem Glukose-Toleranztest, 9303 Personen mit einem positiven Testergebnis und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor bildeten das Studienkollektiv. Alle Teilnehmer wurden in Lebensstilfragen geschult. Sie erhielten entweder bis zu 60 mg Nateglinid dreimal tgl. oder bis zu 160 mg Valsartan tgl. – jeweils placebokontrolliert. Auch die Kombination beider Substanzen wurde geprüft, brachte aber keinen Zusatznutzen. Einzig positives Subgruppen-Ergebnis: Unter Valsartan sank zwar nicht das kardiovaskuläre Risiko, jedoch nahm die Zahl der Diabetesneuerkrankungen um relative 14% ab. (J.A.) ■

Vermutungen bestätigen sich – 10-Jahres-Ergebnisse aus dänischem Register

Psoriasis: neuer kardiovaskulärer Risikofaktor

Vielfach vermutet, jetzt an über 40 000 Patienten bestätigt: Psoriasis ist ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Komplikationen.

Das dänische Gesundheitssystem vergisst nichts. Jede Verschreibung und alle Klinikaufenthalte finden ihren Niederschlag im nationalen Register. Für Epidemiologen eine wahre Goldader, wie sich jetzt wieder zeigte. Ole Ahlehoff, Kopenhagen, stellte die Registerstudie an 40 262 Psoriatikern vor. Von 1997 bis Ende 2006 wurde überprüft, ob tatsächlich vermehrt Herz-Kreislauf-Schäden auftraten. Die Hypothese erwies sich als korrekt. Patienten mit leichter Psoriasis erlitten 22%, solche mit mittlerer bis schwerer 51% häufiger Vorhofflimmern. Ähnlich beim



Nicht nur die Haut, sondern auch das Herz im Blick haben!

Schlaganfall: Steigerung bei leichten Formen um 19%, bei mittleren und schweren um 45%. Leichte Formen scheinen die Gesamtsterblichkeit nicht zu beeinflussen, dagegen mittlere und schwere Formen um den Faktor 1,64. Herzinfarkte gab es um 24% mehr bei den fortgeschrittenen Stadien. Die Angioplastiequote stieg auch bei leichten Formen um 29%, bei fortgeschrittenen um 59%.

Eine pathogenetische Wurzel für beide Erkrankungen wird in der vermehrten Entzündungsaktivität gesehen. Da vor allem jüngere Patienten betroffen sind, schlug Ahlehoff vor, das Management von Psoriasispatienten zu überdenken, vielleicht die Prävention, etwa mit Statinen, großzügiger auszuschöpfen. (J.A.) ■