

Highlights aus Los Angeles

# AHA-Kongress 2012



## Koronare Herzkrankheit

### Gichtmittel schützt vor akuten Koronarsyndromen

**Das war überraschend: In der LoDoCo-Studie erwies sich der Gichtwirkstoff Colchicin bei KHK hochwirksam in der Verhinderung von akuten Herzattacken.**

In der Studie wurde die Wirksamkeit einer niedrigen Dosis Colchicin (0,5 mg/d) bei 532 KHK-Patienten mit Placebo verglichen. Alle Patienten waren stabil und litten an einer angiographisch gesicherten koronaren Herzkrankheit.

Nach durchschnittlich dreijähriger Behandlungszeit hatten 16% der Kontroll-Patienten, aber nur 5,3% der Colchicin-Patienten ein akutes Koronarsyndrom, einen Herzstillstand, oder einen ischämischen Schlaganfall erlitten, der nicht durch eine Embolie aus dem Herzen bedingt war (40 gegenüber 15 Patienten,  $p < 0,001$ ). Der Unterschied war hochsignifikant und ganz überwiegend durch die Risikoreduktion für akute Koronarsyndrome zustande gekommen (9 gegenüber 30 Ereignissen, Risikoreduktion um 79%).

Wenn sich diese Befunde bestätigen, erfährt die KHK-Therapie eine wichtige Erweiterung um ein einfaches, günstiges und sicheres Medikament.

Manche Patienten entwickeln unter dem Mitosehemmstoff Magendarmprobleme und müssen es daher absetzen. In der aktuellen Studie waren dies 16%. Colchicin wirkt entzündungshemmend und könnte auf diese Weise dazu beitragen, dass sich koronare Plaques stabilisieren, erläuterte Studienautor M. Nixdorf aus Perth/Australien. Die Number Needed to Treat, um ein Koronareignis zu verhindern, gab Nixdorf mit 11 an. Das ist erstaunlich niedrig.

▼ WFR

Quelle: Annual Scientific Sessions, American Heart Association, Los Angeles, November 2012

## Hypertonie

### Eindrucksvolle Blutdrucksenkung durch Leinsamen

**Der tägliche Verzehr von 30 Gramm Leinsamen hatte in einer Studie bei hypertonen PAVK-Patienten einen verblüffend deutlichen blutdrucksenkenden Effekt.**

Die von uns beobachtete Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach täglichem Verzehr von Leinsamen dürfte der grösste blutdrucksenkende Effekt sein, der je durch eine diätetische Intervention erzielt wurde“, berichtete Dr. Delfin Rodriguez aus Holguin/Cuba, Erstautor der sog. FLAX-PAD-Studie.

An der Studie hatten 110 Patienten mit PAVK mit Hypertonie teilgenommen, von denen 75% einen Bluthochdruck aufwiesen. Warum die Autoren PAVK-Patienten studierten, war eher Zufall: Sie arbeiteten in einer Klinik mit PAVK-Sprechstunde. Der Leinsamen wurde gemahlen und dann Bagels, Muffins und Semmeln beigemischt. Die Kontrollpatienten erhielten die gleichen Backwa-

ren mit dem gleichen Geschmack, aber ohne Leinsamen. Die Ausgangsdaten waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Nach sechs Monaten war der Blutdruck im Schnitt um 10/7 mmHg gefallen, während der systolische Blutdruck in der Kontrollgruppe um 3 mmHg angestiegen war. Bei isolierter Betrachtung nur der Hypertonie-Patienten betrug der Abfall des systolischen Druckes gar 15 mmHg.

Die Autoren schreiben die Wirksamkeit mehreren Komponenten des Leinsamen zu: Zum einen enthält er Ballaststoffe, zum anderen Alpha-Linolensäure und Enterolaktone, deren Plasmakonzentrationen bei den Patienten um den Faktor 2 bzw. 10 anstieg. In Tierstudien hatte Leinsamen zuvor antiatherogene, entzündungshemmende, antiarrhythmische und lipidsenkende Eigenschaften offenbart.

▼ WFR

## Physicians' Health Study II

# Multivitaminpillen sind nicht kardioprotektiv

**In der bisher grössten Doppelblindstudie mit fast 15000 Patienten und über 10jähriger Behandlungszeit blieb die tägliche Einnahme von Multivitaminen ohne jede Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte.**

Der Weltmarkt für Vitamin-Tabletten ist gigantisch. Offenbar nehmen sehr viele Patienten diese Pillen in der Hoffnung, Gesundheit zu erhalten und Krankheit vorzubeugen, obgleich sie aufgrund ihrer Ernährung keine Vitamindefizite befürchten müssten.

Multivitamine klingen noch viel besser als einfach nur Vitamine. Viele Patienten vertrauen auf diesen Schrotschuss-Ansatz. Kann die tägliche Einnahme von Multivitaminen auf lange Sicht vor kardiovaskulären Krankheiten schützen? Um diese Frage zu beantworten, begannen im Jahre 1997 14641 männliche Ärzte in den USA in der mehrarmigen, randomisierten, doppelblinden Physicians Health Study II im Dienste der Wissenschaft täglich eine Multivitamin-tablette einzunehmen, im Schnitt 11,2 Jahre lang. Die Probanden waren im Schnitt 64 Jahre alt und überwiegend gesund.

Die Ergebnisse wurden nun auf dem AHA-Jahreskongress und zeitgleich in der Zeitschrift JAMA vorgestellt: Sie waren absolut neutral. Von den 1732 kardiovaskulären Ereignissen waren 876 in der Vitamingruppe und 856 in der Kontrollgruppe aufgetreten, die Ereignisraten pro 1000 Patientenjahre unterschieden

sich mit 11 (Multivitamin) vs. 10,8 (Plazebo) nicht. Auch bezüglich aller Einzelkomponenten des primären Endpunktes, etwa Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Mortalität etc., zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, berichtete Studienleiter Dr. Howard Sesso, Brigham and Women's Hospital in Boston.

Die Frage ist nun, ob die Einnahme von Multivitaminen indirekt sogar schaden könnte. So diskutiert Sesso in der Publikation, dass viele Menschen in Bezug auf die Kardioprotektion unwirksame Vitamintabletten einnehmen und im Vertrauen auf eine Wirkung andere, erwiesene Präventionsmassnahmen wie Rauchverzicht, Sport und Diät vernachlässigen. Ähnliches schreibt Dr. Eva Lonn, Hamilton, in einem begleitenden Editorial: „Viele Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren fahren einfach fort mit einem ungesunden Lebensstil, aber sie nehmen täglich Vitamine in der Hoffnung, sich gesundheitliche Probleme damit fernzuhalten.“ Tatsächlich gibt es sogar Studien, die zeigen, dass Personen, die Vitamine einnahmen, eine schlechtere Compliance zeigen bezüglich ihrer Medikation oder bezüglich notwendiger Lebensstilumstellungen.

Ein positives Resultat hatte die Physicians Health Study II dann aber doch: Wie bereits einen Monat früher in JAMA publiziert, reduzierte die regelmässige Multivitamineneinnahme das Krebsrisiko um 8%, was statistisch signifikant war.

▼ WFR

## Nach Herzstillstand

# Deutliches Abkühlen des Patienten erhöht Überlebenschancen

**Überlebende eines Herzstillstandes haben eine bessere Prognose, wenn sie im Krankenhaus auf 32 Grad statt auf 34 Grad gekühlt werden.**

Kühlung kann das neurologische Ergebnis von Überlebenden eines Herzstillstandes verbessern. Reanimationsleitlinien empfehlen daher eine therapeutische Hypothermie zwischen 32 und 34 Grad. Wie tief und wie lange der Patient gekühlt werden soll, ist aber nicht untersucht.

Vor diesem Hintergrund begrüsst die American Heart Association eine kleine spanische Pilotstudie der Autorengruppe um Dr. Esteban López-de-Sá aus Madrid ausserordentlich. Diese hatte bei 36 Patienten mit Herzstillstand eine Kühlung auf 32 oder 34 Grad durchgeführt. Bei allen Patienten war zuvor innerhalb von weniger als 60 Minuten die spontane Zirkulation wiederhergestellt worden.

Primärer Endpunkt war Überleben ohne schwere Behinderung nach sechs Monaten. Diesen erreichten 8/18 Patienten

(44,4%) der 32-Grad-Gruppe sowie 2/18 Patienten (11,1%) der 34-Grad-Gruppe, was nicht signifikant war.

Eine Subgruppenanalyse war aufschlussreich, denn alle Patienten mit initialer Asystolie starben. Nahm man diese heraus und betrachtete nur die Patienten mit Arrhythmien, die einer Schocktherapie zugänglich waren, sah das Bild so aus: 8/13 Patienten überlebten bei 32 Grad ohne schwere Behinderung, aber nur 2/13 Patienten bei 34 Grad. Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant. Patienten der 34 Grad-Gruppe hatten häufiger Anfälle, Patienten der 32-Grad-Gruppe häufiger Bradykardien.

Wie López-de-Sá erklärte, ist es gar nicht einfach, ein bestimmtes Kühlungs-Niveau aufrecht zu erhalten. Dies ist der Arbeitsgruppe mit Hilfe eines „Temperature Management Systems“ gelungen (Thermogard XP), welches nach Einbringung eines Katheters in die Vena cava kontinuierlich Feedback über die innere Körpertemperatur gibt und entsprechend die i.v.-Infusion der Kühllösung steuert.

▼ WFR



## FREEDOM-Studie

# Bei KHK und Diabetes ist Bypass Stent überlegen

**Patienten mit Diabetes und einer koronaren Mehrgefäßkrankheit leben länger und erleiden seltener Komplikationen, wenn sie einen Koronarbypass anstelle eines Herzkatheteringriffes erhalten.**

Die FREEDOM-Studie ist ein weiterer Meilenstein zur Fragestellung: Wem gehört der Koronar-Patient: dem Kardiologen oder dem Herzchirurgen? Diesmal ging es um die nicht kleine Gruppe der Diabetes-Patienten, immerhin ein gutes Drittel aller KHK-Patienten. Patienten mit Diabetes weisen häufig multiple und komplexe Koronarläsionen auf, und genau ein solches Kollektiv untersuchte FREEDOM: 1900 Diabetes-Patienten mit Mehrgefäßkrankung, 83% in mindestens drei Koronargefäßen.

### Herzchirurgie vs. interventionelle Revaskularisierung

Die Patienten wurden entweder herzchirurgisch oder interventionell revaskularisiert und anschließend im Median 3,8 Jahre nachbeobachtet. Primärer Endpunkt war die Kombination Gesamtsterblichkeit, Herzinfarkt oder Schlaganfall. 205 (26,6%) der mit Stent versorgten Patienten sowie 147 (18,7%) der mit Bypass versorgten Patienten erlitten einen dieser Endpunkte, ein deutlich signifikanter Unterschied ( $p=0,005$ ). Gestorben waren 16,3% (PCI) sowie 10,9% (Bypass) der Patienten, einen Infarkt hatten 13,9% (PCI) sowie 6,0% (Bypass) der Patienten, jeweils ein klarer Vorteil für die Herzchirurgie.

Auf der anderen Seite traten in der chirurgisch behandelten Gruppe mit 5,2% vs. 2,4% häufiger Schlaganfälle auf ( $p=0,03$ ), v.a. in der Frühphase nach dem Eingriff. Die Gesamtbilanz bleibt jedoch klar positiv zugunsten des Bypasses, erklärte Studienautor Dr. Valentin Fuster vom Mount Sinai Krankenhaus in New York.

### Fazit des Autors

Sein Fazit: Die Resultate der FREEDOM-Studie sind sehr klar. Patienten mit Diabetes und Mehrgefäßkrankungen müssen informiert werden, dass die Bypass-Operation einen Mortalitätsvorteil mit sich bringt. Solche Patienten einfach interventionell zu behandeln ist kaum noch zu rechtfertigen, es sei denn der Patient wünscht den Kathetereingriff. Auch die Leitlinien empfehlen Patienten mit Diabetes die Bypassoperation.

Die vom National Heart, Lung and Blood Institute finanzierte Studie wurde zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert.

Publikation: M.E. Farkouh, et al.; Strategies for multivessel revascularisation in patients with diabetes. N Engl J Med 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1211585.

▼ WFR

## ASPIRE-Studie

# Thromboseprophylaxe mit Aspirin verlängern

**Bei Patienten mit Thromboembolien sollte die Rückfallprophylaxe verlängert werden: Wenn nach initialer Heparintherapie und anschließender Antikoagulation für 3 bis 24 Monate noch einige Jahre ASS gegeben wird, reduziert dies sowohl venöse als auch arterielle Gefäßkomplikationen.**

Die ASPIRE-Studie ist eine der Studien, die die Behandlungspraxis verändern werden. Die Ergebnisse der Studie wurden kürzlich zeitgleich beim Jahresmeeting 2012 der American Heart Association in Los Angeles sowie im New England Journal of Medicine publiziert.

In die Studie aufgenommen wurden 822 Patienten mit einer ersten, unprovzierten venösen Thromboembolie. Die Patienten wurden wie üblich akut mit Heparinen und im weiteren Verlauf 3 bis 12 Monate lang mit oralen Antikoagulantien zur Rückfallprophylaxe behandelt. Wenn Arzt und Patient entschieden, die orale Antikoagulation abzusetzen, erfolgte die Randomisierung: Entweder zu Placebo, oder zu einer Weiterbehandlung mit 100 mg/d Aspirin. Nach einer Behandlungszeit von im Median 37,2 Monaten hatte die Prophylaxe das relative Risiko für thromboembolische Rezidive um 26% von 6,5% auf 4,8% reduziert, was nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,09$ ).

Allerdings verringerte ASS auch das Risiko, einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder einen kardiovaskulären Tod zu erleiden. Bei gemeinsamer Auswertung der venösen und arteriellen Komplikationen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für ASS: Das Risiko wurde von 8% auf 5,2% (88 vs. 62 Ereignisse) verringert ( $p = 0,01$ ).

ASPIRE bestätigt die Ergebnisse der vor einem knappen Jahr auf dem ASH-Jahresmeeting 2011 und einige Monate später im Jahr 2012 im New England Journal of Medicine publizierten WARFASA-Studie. In dieser Studie waren etwa 400 Patienten mit unprovzierter Thromboembolie zunächst antikoaguliert und später mit ASS weiterbehandelt worden. Aspirin halbierte dabei nahezu das Thromboembolie-Risiko (6% vs. 11%).

Der Studienautor der ASPIRE-Studie, Dr. T. Brighton aus Sydney, nahm beim AHA-Meeting eine gepoolte Auswertung von ASPIRE und WARFASA vor und demonstrierte, dass die Weiterbehandlung mit ASS sowohl venöse als auch arterielle Gefäßkomplikationen signifikant um jeweils ein knappes Drittel reduziert, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen.

▼ WFR

## TACT-Studie

# Ergebnisse einer Chelat-Therapie-Studie verwirrt Kardiologen

**40 Infusionen einer Chelat-Therapie, in wöchentlichen Abständen verabreicht, haben einen moderat günstigen Einfluss auf die Prognose von KHK-Patienten. Nun rätseln Kardiologen, was sie mit dem Ergebnis anfangen können.**

Es ist bemerkenswert, dass ein alternativ-medizinisches Therapie-konzept in einer grossen Doppelblindstudie untersucht und die Ergebnisse in den Late-Breaking Trials der American Heart Association berichtet werden. Die ist der TACT-Studie (Trial to Assess Chelation Therapy) gelungen, eine grossangelegte Langzeitstudie mit problematischem Studienverlauf. Gross angelegt, d.h. 1708 stabile KHK-Patienten, die über Jahre hinweg in doppelblindem Studiendesign mit Chelat-Therapie-Infusionen behandelt und im Median fast fünf Jahre lang beobachtet worden waren. Problematisch, weil die Studie sehr lange dauerte, unterbrochen und wieder aufgenommen wurde, und zwischenzeitlich im Design teilweise modifiziert wurde.

Doch das Ergebnis im primären Endpunkt war positiv, zur Überraschung selbst der Studienautoren: Nach einer Beobachtungszeit von im Mittel 55 Monaten hatten 222 (26%) der Chelat-Therapie-Patienten sowie 261 (30%) der Kontrollpatienten einen der folgenden Endpunkte erlitten: Tod, Infarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, Krankenhausaufenthalt wegen Angina. Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,035 gerade eben signifikant, die relative Risikoreduktion belief sich auf 18%.

Insgesamt hatten 1708 Postinfarkt-Patienten an der Studie teilgenommen. 65% der Verumpatienten haben alle 40 Infusionen der Chelat-Therapie erhalten, die jeweils über mindestens drei Stunden infundiert wurde. Verabreicht wurde der Komplexbildner EDTA, dazu ein Gemisch aus u.a. Heparin, Ascorbinsäure, B-Vitaminen, Magnesium- und Kaliumchlorid, Bicarbonat.

TAB. 1 Komponenten des primären Endpunkts				
	EDTA Chelation (N=839)	Placebo (N=869)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
Primary Endpoint	222 (26,5%)	261 (30,0%)	0,82 (0,69/0,99)	0,035
Death	87 (10,4%)	93 (10,7%)	0,93 (0,70/1,25)	0,642
Myocardial Infarction	52 (6,2%)	67 (7,7%)	0,77 (0,54 /1.11)	0,168
Stroke	10 (1,2%)	13 (1,5%)	0,77 (0,34 /1,76)	0,531
Coronary revascularization	130 (15,5%)	157 (18,1%)	0,81 (0,64/1.02)	0,076
Hospitalization for angina	13 (1,5%)	18 (2,1%)	0,72 (0,35/1,47)	0,359

Subgruppenanalysen zeigten, dass insbesondere Patienten mit Diabetes profitierten: Sie stellten 31% des Studienkollektives, 35 von 39 verhinderten Endpunkten betrafen diese Zielgruppe. Verhindert wurden insbesondere revaskularisierende Eingriffe im Koronarsystem.

Keinen Einfluss hatte die Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten. Dies mag daran gelegen haben, dass die allermeisten Patienten zu Studienbeginn keine pektanginösen Beschwerden hatten.

Fazit: Mit einer sehr aufwendigen Therapie, die sicher zu sein scheint, lässt sich ein moderater Benefit bei Postinfarkt-Patienten erzielen, v.a. in der Subgruppe der Diabetiker. Die American Heart Association warnte jedoch in einem offiziellen Statement: Die Studie werfe mehr Fragen auf als dass sie Antworten gebe, die Therapie könne noch nicht allgemein empfohlen werden.

▼ WFR

## Ideales Herzinfarktmittel

# Schon gelegentlicher Kokainkonsum hat chronische Folgen

**Gelegentlicher Kokain-Konsum prädestiniert schon in jungen Jahren für schwere Herzinfarkte sowie für chronische pathologische Veränderungen des Herzkreislauf-Systems.**

Kokain-Anwender sind sich oft gar nicht bewusst über die kardiovaskulären Risiken, die sie eingehen“, sagte Studienautorin Dr. Gemma Figtree aus Sydney. Bei der Jahrestagung der American Heart Association präsentierte sie eine kleine Studie mit 40 Freiwilligen, von denen 20 regelmässig Kokain konsumierten.

„Wir sehen immer wieder gesunde junge Leute, die nach Kokain-Konsum grosse Herzinfarkte erleiden“, so Figtree. In deren Bekanntenkreisen fanden die Autoren 20 Freiwillige, die ge-

legentlichen Kokainkonsum zugaben und begierig waren, mehr über ihr kardiovaskuläres Risiko zu erfahren. Sie liessen sich durchchecken, wozu auch ein MRI gehörte, und die Werte wurden mit 20 Kontrollen verglichen, die keine Drogen nahmen.

Ergebnis: Die ansonsten gesunden gelegentlichen Kokain-Konsumenten wiesen signifikant höhere systolische Blutdruckwerte auf (+ 8 mmHg). In der Magnetresonanztomographie zeigte die Aorta deutlich weniger Compliance, und die linksventrikuläre Masse war um 18% signifikant erhöht.

Fazit: Gelegentlicher Kokainkonsum führt zu messbaren pathologischen Veränderungen an Herz und Gefässen.

▼ WFR