

Bei Schrittmacher-Patienten

Subklinisches Vorhofflimmern erhöht Schlaganfall-Risiko

Möglicherweise ist subklinisches Vorhofflimmern für etwa die Hälfte aller Schlaganfälle verantwortlich, für die keine Ursache dingfest gemacht werden kann.

Schlaganfälle gehen zu etwa 50–60% auf das Konto von kardiovaskulären Erkrankungen. Etwa 15% aller Schlaganfälle wird von Vorhofflimmern (VF) verursacht. Bei jedem vierten Patienten wird keine Ursache gefunden.

Ob subklinisches, asymptomatisches Vorhofflimmern hier als Ursache eine Rolle spielt, wurde in der sog. ASSERT-Studie (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) mit 2580 Hypertonie-Patienten ohne Vorhofflimmern im Alter über 65 Jahren untersucht.

Allen Patienten war kürzlich ein Schrittmacher oder ein automatischer Defibrillator implantiert worden. Mit Hilfe dieser Geräte war es möglich, über eine längere Zeit atriale Tachykardien aufzuspüren. 2,5 Jahre lang wurden die Patienten beobachtet. Primärer Endpunkt waren Schlaganfälle und systemische Embolien.

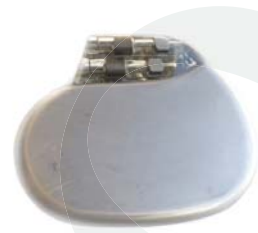
In den ersten drei Monaten wurde bei 261 Patienten (10,1%) subklinisches Vorhofflimmern diagnostiziert. Im Laufe der ganzen Beobachtungszeit zeigten 35% der Patienten dieses Phänomen. Nur bei 15% entwickelte sich aber im weiteren Verlauf ein klinisches VF. Dennoch erhöhte subklinisches VF das Risiko für ein späteres Auftreten von symptomatischem Vorhofflimmern um den Faktor 5,6 ($p < 0,001$).

Das Risiko für Schlaganfälle oder Embolien wurde um den Faktor 2,7 erhöht ($p = 0,007$). 11 von 51 Schlaganfall- bzw. Embolie-Patienten gehörten zu der Gruppe der Patienten mit früh entdecktem subklinischem VF. Hochgerechnet könnten 13% aller Schlaganfälle auf subklinisches Vorhofflimmern zurückzuführen sein, schreiben die Autoren.

Darüber hinaus hatte die Studie ein zweites Ziel: Sie wollte herausfinden, ob kontinuierliches atriales Overpacing klinischem Vorhofflimmern vorbeugt. Dies war aber nicht der Fall.

▼ WFR

Quelle: J.S. Healey, S.J. Connolly, et al.; Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. N Engl J Med 2012; 366: 120-129



Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten

Faktor Xa-Inhibitor Apixaban ist Enoxaparin nicht überlegen

Bei immobilisierten internistischen Patienten ist eine 30tägige Thromboseprophylaxe mit dem Faktor Xa-Inhibitor Apixaban der Standardtherapie mit Enoxaparin über 1-2 Wochen nicht überlegen, führt aber zu mehr Blutungskomplikationen.

In der sog. ADOPT-Studie waren bei 6528 Patienten zwei unterschiedliche Strategien der Thromboseprophylaxe verglichen worden: Die einen erhielten Enoxaparin 1x 40 mg/d s.c. für 6-14 Tage (im Schnitt 7 Tage), die anderen orales Apixaban 2mal 2,5 mg/d für 30 Tage. Bei den Patienten handelte es sich um immobilisierte internistische Patienten, die wegen Erkrankungen wie kardialer oder respiratorischer Insuffizienz mindestens drei Tage lang hospitalisiert wurden und zusätzliche Risikofaktoren für Thrombosen aufwiesen.

Blutungen heben Thromboseschutz auf

Von den 6528 Patienten standen leider nur 4495 nach einem Monat für die Untersuchung auf Thrombosen oder Embolien bereit. Nach einem Monat war es bei 2,71% Patienten der Apixaban-Gruppe sowie bei 3,06% der Patienten in der Enoxaparin-Gruppe zu thromboembolischen Komplikationen gekommen, ein leichter, aber nicht

signifikanter Vorteil für Apixaban. Andererseits hatten mehr Patienten (0,47% vs. 0,19, $p = 0,04$) unter der verlängerten Thromboseprophylaxe relevante Blutungen. Deshalb schnitt die Standardtherapie mit Enoxaparin unter dem Schnitt besser ab.

Was folgt aus der Studie? Bei chirurgischen Patienten ist gesichert, dass eine verlängerte Thromboseprophylaxe einer kürzeren, meist auf die Zeit der Hospitalisation beschränkten Prophylaxe überlegen ist. Die meisten Thromboembolien treten jedoch bei internistischen Patienten auf.

Auch bei diesen bleibt das Thromboserisiko für 1-3 Monate erhöht, viele Thrombosen treten nach der akuten Krankheitsphase auf. Dennoch haben bisher drei Studien – ADOPT, MAGELLAN, EXCLAIM – keinen Vorteil für eine verlängerte Thromboseprophylaxe in der inneren Medizin zeigen können. In allen Fällen war das Blutungsrisiko größer als die Schutzwirkung vor Thrombosen. Es muss weiter geforscht werden, um die Risikopatienten besser zu beschreiben, resümierten die Autoren.

▼ WFR

Quelle: Jahrestagung der American Heart Association, Orlando, November 2011; Goldhaber S.Z. et al.; Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. N Engl J Med 2011; Doi: 10.1056/NEJMoa1110899.



AIM-HIGH-Studie testete Niacin

Ungeeignet, um die HDL-Hypothese zu verwerfen



Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie optimal kontrollierten LDL- und niedrigen HDL-Cholesterinwerten bringt die Behandlung mit retardiertem Niacin keinen klinischen Zusatznutzen, so das Ergebnis der AIM-HIGH-Studie. Die Studie wurde allerdings wegen Fehler im Design sowie des vorzeitigen Abbruchs heftig debattiert – nach Expertenmeinung ist sie nicht geeignet, die HDL-Hypothese zu begraben.

Niedrige HDL-Cholesterinspiegel korrelieren mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Profitieren Patienten, wenn ihr HDL-Cholesterin angehoben wird? Das ist eine der spannendsten Fragen in der Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen. Eine endgültige Antwort darauf gibt es noch nicht. Bisherige Studien sind nicht eindeutig.

Ältere oder kleinere Studien mit Fibraten oder Niacin wie HATS, VA-HIT oder CORONARY DRUG PROJECT haben einen möglichen Nutzen angedeutet. Dann aber enttäuschte vor fünf Jahren mit dem CETP-Hemmer Torcetrapib eine stark das HDL-Cholesterin anhebende Substanz: In der sog. ILLUMINATE-Studie starben mehr Patienten unter der Kombination Atorvastatin plus Torcetrapib als unter Atorvastatin allein. Die Studie war vorzeitig abgebrochen worden, die Entwicklung der Substanz eingestellt. Torcetrapib stellte sich als toxisch heraus. Inzwischen befinden sich drei andere CETP-Hemmer in klinischer Entwicklung, welche die Toxizität von Torcetrapib nicht aufweisen, nämlich Anacetrapib (MSD), Dalcetrapib (Roche) und Evacetrapib (Lilly). Klinische Outcome-Studien mit diesen sind unterwegs.

AIM-HIGH vorzeitig abgebrochen

Die nächste grössere klinische Studie, die den Nutzen einer HDL-Cholesterin-Anhebung untersuchte, war die AIM-HIGH-Studie.

Studienmedikament war hier retardiertes Niacin, welches im Vergleich zu CETP-Hemmern eine eher moderate HDL-Anhebung um ca. 20–30% bewirkt, aber derzeit die effektivste verfügbare Substanz ist. Auch diese Studie war im Frühjahr 2011 vorzeitig abgebrochen worden. Die Gründe waren fehlende Wirksamkeit sowie ein Signal, dass die Behandlung Schlaganfälle erhöhen könnte.

Beim Jahreskongress der American Heart Association wurden die Studienergebnisse nun detailliert vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert. Teilnehmer waren Patienten mit KHK, PAVK oder zerebrovaskulärer Erkrankung. Das LDL-Cholesterin dieser Patienten war auf Werte unter 2 mmol/l (80 mg/dl) eingestellt. Die HDL-Werte waren niedrig (<1 mmol/l bei Männern, <1.3 mmol/l bei Frauen). 3414 Patienten nahmen an der Studie teil. Sie erhielten 1500–2000 mg/d retardiertes Niacin.

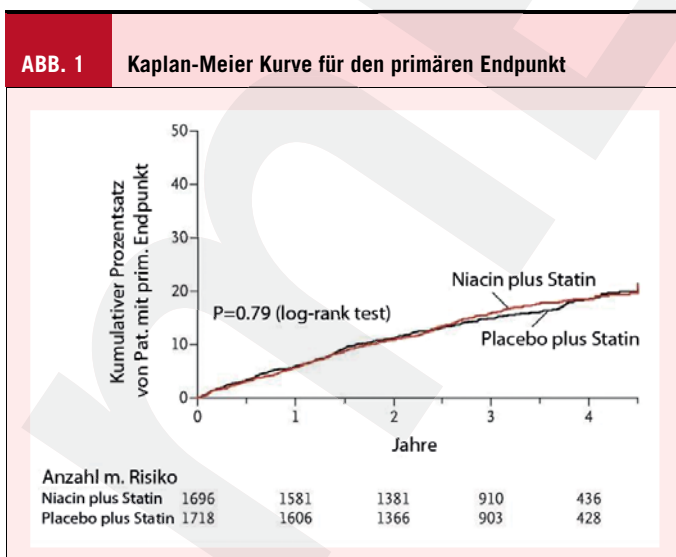
Die Studie wurde nach im Schnitt dreijähriger Behandlung abgebrochen. Bis dahin hatten 282 Patienten (16,4%) in der Niacin-Gruppe sowie 274 Patienten (16,2%) in der Placebogruppe kardiovaskuläre Komplikationen erlitten. Die Studienautoren resümierten, dass retardiertes Niacin keinen zusätzlichen Nutzen zeigt, wenn Atherosklerose-Patienten bereits optimale LDL-Cholesterin-Werte aufweisen. 18 Patienten unter Placebo und 27 Patienten unter Verum hatten einen ischämischen Schlaganfall erlitten.

HDL-Differenz bei nur 0.1mmol/l (4 mg/dl)

Nach Ansicht des offiziellen Diskutanten der Studie, Prof. Philip Barter vom Heart Research Institute in Sydney, war diese von den statistischen Eckwerten ungeeignet, um einen Nutzen der Niacin-Behandlung aufzuzeigen. Sein wichtigstes Argument: Der HDL-Wert war in der Verumgruppe von 0.9 auf 1.1 mmol/l (35 auf 42 mg/dl), in der Placebogruppe aber leicht von 0.9 auf 1.0mmol/l (35 auf 38 mg/dl) angestiegen, so dass die HDL-Differenz zwischen den Gruppen gerade einmal bei 0.1 mmol/l (4 mg/dl) gelegen hatte. Auch die geringe LDL-Differenz zwischen den beiden Gruppen betrug nur 5 mg/dl. Diese Unterschiede hätten maximal einen Unterschied von 12,5% in den kardiovaskulären Ereignisraten erwarten lassen. Dies entspricht der Hälfte jener 25% Differenz in der Ereignisrate, die zu entdecken die Studie statistisch ausgelegt war. „Um einen Effekt zu zeigen, hätte die Studie 15 bis 20 Jahre lang laufen müssen“, so Barter. Dass sie nur nach drei Jahren abgebrochen wurde, sei vor diesem Hintergrund gänzlich unverständlich.

Ob die Kombination Niacin plus Statin wirklich einen Nutzen bringt, wird derzeit in der viel grösseren HPS2-THRIVE-Studie bei 25'000 Patienten untersucht. Mit den Ergebnissen ist in den nächsten 1–2 Jahren zu rechnen. Bis diese vorliegen, sollte die bisherige Therapiepraxis nicht geändert werden, so Barter.

WFR



Quelle: Jahrestagung der American Heart Association, Orlando, November 2011; Boden W. et al.; Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. N Engl J Med online; 10.1056/NEHMOA1107579