

WISSEN AKTUELL



AGLA-Meeting 2015: Clinician's Afternoon

Gerinnung, Hypertonie, Dyslipidämie und Inflammation – neue Aspekte

Am traditionellen Cardiovascular & Metabolic Research Meeting 2015 der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) und der Arbeitsgruppe Vascular Biology (CVBG) fand ein spezieller Nachmittag für die Hausärzte statt. Die Themen reichten von den neuen Antikoagulantien, über ein Update der Hypertonie und die verschiedenen Guidelines der lipid-senkenden Therapie bis hin zur Inflammation als wichtigem pathogenetischem Prinzip und neuem Therapieziel.

State of the Art – und Zukunft der antithrombotischen Therapie

Wird eine mildere, leichtere aber nicht unterlegene und vielleicht überlegene, orale, nicht überwachte Antikoagulation zu neuen Möglichkeiten und neuen Herausforderungen zur Risikostratifizierung von Patientengruppen mit Vorhofflimmern und ACS führen?

Ist Warfarin auf dem Weg zum Aussterben oder wird es sich neu erfinden mit Hilfe pharmakogenetischer Anleitung, algorithmusgeführter Pflege, Patienten-Selbstmonitoring und einer Vielzahl von Manövern, um Coumadin® so gut als möglich zu machen?

Diese Fragen wollen wir uns stellen, so **Prof. Dr. med. Wolfgang Korte**, St. Gallen.

Die Prävalenz kardiovaskulärer Krankheiten nimmt in einer alternden Population zu. Entsprechend wird es immer mehr Patienten mit Vorhofflimmern geben. Bei diesen tritt ein Schlaganfall etwa 5-mal so häufig auf wie in der Normalbevölkerung oder bei Patienten ohne Vorhofflimmern. 2 von 3 Schlaganfällen bei Vor-

hofflimmern-Patienten können durch eine adäquate Behandlung (dauerhafte Blutgerinnungshemmung) vermieden werden. Die ESC Guidelines von 2013 empfehlen bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit niedrig dosiertes Aspirin (IA). Bei Aspirin-Intoleranz wird Clopidogrel empfohlen (IB). Die besten Behandlungsoptionen heute sind die neuen oder direkten oralen Antikoagulantien (NOAK, DOAK). Eine Überwachung der Nierenfunktion ist dabei notwendig. Die Antidots gegen diese Substanzen werden die Sicherheit erhöhen (Idarucizumab, spezifischer Antikörper gegen Dabigatran, Andexanet vs. Apixaban). Möglicherweise wird dadurch eine zielgerichtetere Therapie möglich. Die Coumarine sind nur wenig – aber signifikant – weniger geeignet in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. Gibt es überhaupt noch Indikationen für Coumarine? Coumarine sind indiziert bei valvulärem Vorhofflimmern, es gibt Indikationen dafür bei peripherer Verschlusskrankheit, bei pädiatrischen Indikationen, bei Nierendysfunktion, eGR <30ml/min, nach Herzklappenchirurgie (RE-ALIGN Studie mit Dabigatran negativ). Die Zugabe von Coumarinen zu Plättcheninhibitoren ist fraglich. Probleme mit Thrombozytenaggregationshemmern sind – neben Wirksamkeit und Toxizität – periinterventionelles Management und Indikationen. Zielgerichtetes Timing könnte besser sein als fixes Timing, Änderungen in der Sekundärprävention (PEFASUS TIMI 54): Ticagrelor 60 mg und 90 mg zweimal täglich plus niedrig dosiertes Aspirin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt zwei oder drei Jahre vor Studienstart. Die präliminäre Analyse zeigte keine unerwarteten Sicherheitsprobleme.

Richtlinien zur Behandlung der Hyperlipidämie: Von der Konfusion zur Konklusion

Die Richtlinien zur Behandlung der Dyslipidämie haben in den letzten Jahren zahlreiche Änderungen erfahren, die zu Konfusionen bei den Anwendern geführt haben.

Eine erste Konfusion ergab sich durch die gleichzeitige Veröffentlichung der Guidelines der International Atherosclerosis Society (IAS) und der European Society of Cardiology (ESC), so **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**, Diessenhofen. Während die IAS 8 Risikofaktoren zur Berechnung des globalen Risikos vorschlägt, sind es bei der ESC nur deren 5. Der Endpunkt bei den IAS-Empfehlungen, die auf der PROCAM-Studie beruhen, sind kardiovaskuläre Ereignisse. Den ESC-Empfehlungen liegt das SCORE-Projekt zugrunde, dessen Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität ist. Entsprechend ist ein hohes Risiko bei den ESC-Empfehlungen >5%, während es bei den IAS-Empfehlungen (AGLA Score) >20% ist. Bei den ESC-Empfehlungen gilt Niereninsuffizienz (eGFR < 30) als sehr hohes Risiko. Der LDL-Cholesterin-Zielwert bei sehr hohem Risiko ist 1.8 mmol/l. Entsprechende Studien mit Statinen (4D und AURORA) haben indessen keinen klinischen Nutzen der LDL-Senkung durch Statine ergeben. Einzig die SHARP-Studie mit Simvastatin plus Ezetimibe hat einen Nutzen bei Nierenkranken gezeigt. Die Niereninsuffizienz ist epidemiologisch ohne Zweifel ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, die Senkung des LDL-Cholesterins auf 1.8 mmol/l mit hoch dosierten Statinen ist aber bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sinnlos und möglicherweise gar gefährlich.

Eine neue Dimension der Konfusion ist durch die Veröffentlichung der Guidelines der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) entstanden. Diese Guidelines definieren neue Kriterien zur Indikationsstellung auf rein klinischer Basis und ersetzen die Zielwerte durch Behandlungskategorien entsprechend fixer Dosierung nach dem Prinzip „fire and forget“. Behandlungen mit Lipidregulatoren ausserhalb der Statine sind nicht vorgesehen. Die IMPROVE-IT-Studie hat aber kürzlich einen signifikanten Nutzen der zusätzlichen Senkung bei bereits sehr niedrigem LDL-Cholesterin (2.5 mmol/l auf 1.4 mmol/l) durch Ezetimibe in Kombination mit Simvastatin gezeigt. Das Verlassen von Zielwerten, wie es die AHA/ACC-Guidelines empfehlen, hat mehrere Nachteile. Es trägt dem Umstand, dass es High Absorber und High Synthesizer in der Bevölkerung gibt, die unterschiedlich auf eine Statintherapie ansprechen, nicht Rechnung und es führt zu schlechterer Compliance und schlechterem Outcome (Wei L et al. 2007). Während die amerikanischen Guidelines eine Ausweitung der Statintherapie auf praktisch die ganze Bevölkerung vorschlagen, gehen die Empfehlungen des Swiss Medical Board in die entgegengesetzte Richtung und halten eine Statintherapie erst bei einem globalen Risiko von > 10% (ESC >5%) für gerechtfertigt und ökonomisch. Diese Strategie würde Frauen von einer lipidsenkenden Behandlung praktisch ausschliessen, da sie kaum ein Risiko von >10% erreichen können. Bei den Männern würden nur noch über 60-jährige Raucher mit Hypertonie und Hypercholesterinämie behandelt.

Die Konklusion ist die Beibehaltung der von der AGLA empfohlenen Guidelines (ESC und IAS, AGLA-Score), die die Behand-

TAB. 1 Nicht-pharmakologische Ansätze sind:		
Änderung	Empfehlung	Ungefähre Blutdrucksenkung
Gewichtsreduktion	Normalgewicht beibehalten (18.4–24.9)	5–20 mmHg pro 10kg Gewichtsverlust
DASH-Essensplan übernehmen	Diät reich an Früchten, Gemüse, fettarmen Milchprodukten, Produkten mit reduziertem Gehalt an gesättigten Fetten und Gesamtfett	8–14 mmHg
Salzrestriktion	Nicht mehr als 500mmol Na ⁺ pro Tag (2–4 g Natrium oder 6 g Natriumchlorid)	2–8 mmHg
Körperliche Aktivität	Regelmässige körperliche Aktivität wie zügiges Gehen, wenigstens 30 Min./Tag an den meisten Tagen	4–9 mmHg
Mässigung beim Alkoholkonsum	Einschränkung des Alkoholkonsums auf nicht mehr als 2 Drinks, z. B. 24 OZ Bier, 10 OZ Wein oder 3 OZ Whisky pro Tag für die meisten Männer und nicht mehr als 1 Drink/Tag für Frauen und leichtgewichtige Personen	2–4 mmHg

TAB. 2 Die Schweizer Salzstudie: Urin-Na- und K-Ausscheidung pro Zentrum und Geschlecht					
	NaCl (g/24h)	Na (mmol/24h)	K (mmol/24h)	Urin (L/24h)	Kreatinin (mmol/Kg/24h)
Waadt	8.7(4.5)	149 (77.5)	63.6(25.3)	1.68 (0.7)	0.19 (0.05)
Männer	10.7 (5.0)	183 (86)	73.3 (24.5)	1.68 (0.69)	0.19 (0.04)
Frauen	7.1 (3.3)	121 (56)	55.4 (23.1)	1.68 (0.70)	0.15 (0.03)
Tessin	8.5 (3.9)	146 (66.0)	64.4 (31.2)	1.67 (0.87)	0.18 (0.06)
Männer	9.7 (4.4)	165 (75)	73.5 (37.5)	1.52 (0.75)	0.19 (0.06)
Frauen	7.7 (2.7)	133 (57)	57.8 (25.0)	1.76 (0.65)	0.14 (0.04)
Luzern	7.4 (3.8)	127 (65.6)	58.1 (24.3)	2.17 (1.1)	0.13 (0.07)
Männer	9.0 (3.9)	154 (67)	66.6 (26.0)	2.28 (1.04)	0.12 (0.08)
Frauen	5.5 (3.3)	94 (47)	55.4 (23.1)	2.06 (1.17)	0.11 (0.05)

TAB. 3 Stratifizierung des CV-Risikos				
Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HAT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HAT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to High risk	High risk
≥3 RF	Low to Moderate risk	Moderate to High risk	High risk	High risk
Organ damage (OD) stage 3 or diabetes	Moderate to High risk	High risk	High risk	High risk to Very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

TAB. 4 Bevorzugte Medikamente bei spezifischen Zuständen	
Zustand	Medikament
Asymptomatischer Organschaden	
LVH	ACE-Inh., Kalzium-Antagonist, ARB
Asymptomatische Atherosklerose	Kalzium-Antagonist, ACE-Inh.
Mikroalbuminurie	ACE-Inh., ARB
Renale Dysfunktion	ACE-Inhibitor, ARB
Klinisches CV Ereignis	
Früherer Schlaganfall	Irgendein effektives Antihypertensivum
Früherer Herzinfarkt	Beta-Blocker, ACE-Inh., ARB
Angina pectoris	Beta-Blocker, Kalzium-Antagonist
Herzinsuffizienz	Diuretikum, Betablocker, ACE-Inh., ARB, Mineralkortikoidrezepto-Antagonist
Aortenaneurysma	Beta-Blocker
Vorhofflimmern, Prävention	EARB, ACE-Inh., Beta-Blocker oder Mineral-kortikoidrezeptor-Antagonist erwägen
Vorhofflimmern, Herzrhythmuskontrolle	Beta-Blocker, Non-Dihydropyridin Kalzium-antagonist
Chronisches Nierenversagen/Proteinurie	ACE-Inh., ARB
Periphere Verschlusskrankheit	ACE-Inh., Kalziumantagonist

Die Wirkung der Salzrestriktion beträgt ausgedrückt als Senkung des Blutdrucks: diastolisch –22.7 mmHg und systolisch –9.1 mmHg. Die Empfehlungen für die Therapie richten sich nach dem vorhandenen gesamten kardiovaskulären Risiko und dem Grad der Hypertonie.

Wahl der antihypertensiven Therapie

Der hauptsächliche Nutzen hängt von der Blutdrucksenkung per se ab. Die grössten Meta-Analysen zeigen relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzklassen. Der Beginn/die Aufrechterhaltung der Therapie kann mit Diuretika, Beta-Blockern, Kalziumantagonisten, ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) erfolgen. Bevorzugte Kombinationen sind Thiazid-Diuretika/ARB, ARB, Kalziumantagonisten, Kalziumantagonisten/ACE-Hemmer, Thiazid-Diuretika, ACE-Hemmer Thiazid-Diuretika/Kalziumantagonisten sowie Thiazid-Diuretika/Beta-Blocker. Nur die Kombination von Dihydropyridinen mit Beta-Blockern (ausser Verapamil oder Diltiazem für Rate Control bei Vorhofflimmern) ist möglich. Kombinationstherapien werden vor allem bei starken Blutdruckerhöhungen eingesetzt.

Der Referent wandte sich auch den interventionellen Therapien bei Hypertonie zu. Auf diesem Gebiet wurden zwei Ansätze entwickelt: die renale Denervation und die Baroreflexaktivierung. Das Konzept war, eine nachhaltige Blutdruckreduktion ohne oder mit einer beschränkten Zahl an Medikamenten zu erzielen. Nach anfänglichen Erfolgen zeigte sich in einer Studie mit Kontrolle durch Scheinoperation kein wesentlicher Vorteil durch die renale Denervation. Die Erfahrung des Operators und die Indikationsstellung scheinen bei zukünftiger Anwendung entscheidend zu sein. Für die Baroreflexstimulation ist die grundsätzliche Machbarkeit bewiesen worden. Das Device ist kleiner und praktischer geworden. Die Phase-2-Studien waren positiv, wenige Phase-3-Studien sind im Gange. Die Vorteile sind ein On-/Off-Mechanismus (keine Kontrollgruppe notwendig). Der neue Stimulator ist MRI-kompatibel. Die Limitationen sind eine delikate Chirurgie (5-9% Komplikationen, Fazialisparese) und der Umstand, dass das Device von der Karotis nicht mehr entfernt werden kann.

Weitere Möglichkeiten, Medikamente künftig zu vermeiden, sind die Vakzination gegen das Renin-Angiotensin-System: Impfung gegen Renin, Angiotensin II und den Angiotensin-Rezeptor werden untersucht. Die Resultate sind eine mittlere Blutdrucksenkung am Tag systolisch um 9 und diastolisch um 4 mmHg im Vergleich zu Placebo. Besonders günstig war der Effekt in den Morgenstunden: –25 und –13 mmHg. Es gab aber relativ viele Nebenwirkungen (Tissot, A. C., et al., Effect of Immunisation against Angiotensin II with CYT006-AngQb on Ambulatory Blood Pres-

lung aufgrund des globalen Risikos auf entsprechende Zielwerte für LDL-Cholesterin empfehlen. Der Referent schliesst mit der Feststellung, dass die Beurteilung der Situation durch den behandelnden Arzt immer noch die wichtigste Indikationsstellung ist und dass diese nicht durch extreme und wenig praktikable Guidelines erschwert werden sollte.

Behandlung der Hypertonie – heute und morgen

Das ultimative Ziel eines Hausarztes, der hypertensive Patienten behandelt, ist es, die kardiovaskuläre und renale Morbidität und Mortalität mit nichtpharmakologischen Strategien und/oder mit einer antihypertensiven Therapie zu behandeln, stellte Prof. Dr. med. Michel Burnier, Lausanne, zunächst fest.

Die Behandlung der Hypertonie fusst heute auf zwei Ansätzen

- Pharmakologische Behandlung
- Nichtpharmakologische Behandlung (Tab. 1)

sure: a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase IIa Study. *Lancet* 2008; 371: 821-827).

Die Schlussfolgerungen des Referenten waren:

- ▶ Die Kontrolle der Hypertonie ohne Medikamente ist immer noch sehr schwierig;
- ▶ Nichtpharmakologische Strategien sollten den Patienten stets empfohlen werden, vor allem eine Gewichts- und Salzreduktion sowie körperliche Aktivität;
- ▶ Um die Anzahl Medikamente zu verringern, sollten Kombinationstherapien verwendet und die Medikamentenadhärenz verbessert werden.

Neue Perspektiven in der antiinflammatorischen Therapie der Atherosklerose

Die Pathophysiologie der Atherosklerose beinhaltet als ein wichtiges Element die Inflammation, wie in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten über viele Jahre gezeigt wurde, stellte **Prof. Dr. med. François Mach**, Genf, fest. Ein wichtiger Marker für Inflammation ist das C-reaktive Protein (CRP). Die Bedeutung von CRP als Marker für kardiovaskuläres Risiko wurde vor allem von der Gruppe um Prof. Paul Ridker in vielen Publikationen gezeigt. CRP ist aber nicht nur „Zuschauer“, sondern ist auch selbst ein Mediator der Inflammation. Statine senken nicht nur LDL-Cholesterin. Sie senken auch die Synthese von CRP in den Hepatozyten und damit die Plasmakonzentration von CRP. In der PROVE-IT-Studie wurde erstmals gezeigt, dass ACS-Patienten mit LDL-C ≤ 70 mg/dl und CRP > 2.0 mg/L ein gleiches klinisches Outcome hatten wie Patienten mit LDL ≤ 70 mg/dl und CRP ≥ 2.0 mg/l, was die Bedeutung der Inflammation unterstreicht. Die JUPITER-Studie hatte zum Ziel, die Wirkung von 20mg Rosuvastatin bei Patienten mit relativ niedrigem LDL-Cholesterin, aber dennoch erhöhtem Risiko wegen einer Inflammation, die sich durch erhöhtes CRP (≥ 2 mg) manifestierte, zu prüfen. Rosuvastatin ergab eine relative Risikosenkung im primären Endpunkt von 44%. Das *Time Magazine* titelte denn unter den 10 Top Medical Breakthroughs in 2008 „Inflammation and Cholesterol Knowledge in Heart Disease“ an zweiter Stelle. Eine Meta-Analyse aus dem letzten Jahr (Kaptoge S et al. *Eur Heart J*. 2014;35:578-89) ergab, dass mehrere verschiedene proinflammatorische Zytokine jeweils unabhängig von konventionellen Risikofaktoren mit dem KHK-Risiko verbunden sind. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese der Bedeutung der Entzündung in der Gefässerkrankung. Zur Bewertung der Kausalität werden aber weitere Studien notwendig sein. Verschiedene Studien mit antiinflammatorischen Agentien sind im Gange, z. B. mit anti-IL 1 β , mit Methotrexat und mit Everolimus.

Das Fazit des Referenten war: Die Inflammation trägt per se zur Atherogenese und zu akuten Koronarsyndromen bei. Antiinflammatorische Medikamente haben das Potenzial, kardiovaskuläre Ereignisse, die auf Atherosklerose zurückzuführen sind, zu verhindern. Damit knüpfen die Daten an die Aussage von Rudolf Virchow aus dem Jahre 1856 (*Wien Med Wschr* 1856; 6:825) an: „Atherosklerose ist eine modifizierte Form einer durch Lipide induzierten chronischen Inflammation“.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: Jahresmeeting der Arbeitsgruppe AGLA und CVBG der Schweiz Gesellschaft für Kardiologie, Clinician's Afternoon, 22.1.2015 in Freiburg.