

# Aus Forschung und Entwicklung

## Placebo



### Open-Label-Gebrauch von Placebo bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**In einer randomisierten Studie an Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigte sich, dass die offene Gabe von Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität im Vergleich zu einer alleinigen Standardtherapie führt. Die Therapie hatte keinen Einfluss auf die objektive Beweglichkeit der Wirbelsäule.**

Therapiestudien, insbesondere mit Medikamenten, werden in der Regel als doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt. Ein besonders hoher Placebo-Effekt findet sich bei Schmerzerkrankungen wie Rückenschmerzen oder Migräne und bei der Behandlung der Depression. In den letzten Jahren wurden umfangreiche Studien zur Genese des Placebo-Effekts durchgeführt. Diese Studien zeigen, dass Placebo einen Einfluss auf schmerzmodulierende Strukturen im Gehirn hat und die Ausschüttung bestimmter Neurotransmitter bewirkt. Der Placebo-Effekt setzt allerdings voraus, dass die Studien verblindet durchgeführt werden, das heißt, dass weder Patient noch behandelnder Arzt wissen, ob der Patient mit Verum oder Placebo behandelt wird. Eine weitgehend ungelöste Frage ist, ob Placebo auch wirkt, wenn der Patient darüber informiert wird, dass er mit Placebo behandelt wird. Dass diese Form der Placebo-Behandlung wirksam ist, hat

sich bei der Behandlung der episodischen Migräne gezeigt.

#### Studiendesign

Es handelte sich um eine 3-wöchige offene Studie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Tab. 1). Die Patienten erhielten über drei Wochen hinweg entweder täglich Placebo in Kombination mit einer Standardtherapie oder eine übliche Standardtherapie allein. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Schmerzintensität. Sekundäre Endpunkte waren die von den Patienten berichtete funktionelle Einschränkung sowie die objektive Beweglichkeit der Wirbelsäule. Weiterhin wurden durch entsprechende Messinstrumente Depression, Angst und Stress erfasst.

#### Ergebnisse

In die Studie wurden 120 Patienten randomisiert, die entweder Placebo (n = 63) oder nur die Standardtherapie (n = 59) erhielten. Die unver-

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Chronische Rückenschmerzen
Studientyp/ Design	Randomisiert, offen
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Standardtherapie (n = 59)</li> <li>■ Standardtherapie + Placebo (n = 63)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Schmerzintensität
Studienregisternummer	DRKS00012712 (German Clinical Trials Register)

blindete Gabe vom Placebo führte zu einer höheren Schmerzreduktion im Vergleich zu der Standardtherapie allein. Die Schmerzintensität bei Einschluss betrug 5,25 auf einer Skala von 0 bis 10 in der Standardtherapie-Gruppe und 5,50 in der Gruppe mit Standardtherapie plus Placebo. Die Schmerzreduktion in der Placebo-Gruppe betrug 0,62 Punkte versus einer Zunahme von 0,11 Punkten in der Standardtherapie-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Signifikante Unterschiede fanden sich auch für die vom Patienten wahrgenommene Behinderung. Die Depressionswerte auf den Depressionskalen verbesserten sich ebenfalls unter der Kombinationstherapie mehr als unter der Standardtherapie allein. Die offene Gabe von Placebo hatte keinen Einfluss auf die Beweglichkeit der Wirbelsäule, auf die Angstparameter und Stress.



#### Kommentar

Die vorliegende Studie der Universität Duisburg-Essen ist die bisher größte Studie, die bei Patienten mit chronischen Rücken-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

schmerzen die Wirksamkeit von unverblindeter Gabe von Placebo untersuchte. Bisher war angenommen worden, dass eine Verblindung notwendig ist, um einen Placebo-Effekt zu erzielen. Nur durch die Verblindung sollte gewährleistet sein, dass eine Erwartungshaltung bei dem Patienten hervorgerufen wird, die dann die entsprechenden physiologischen

Veränderungen im Gehirn herbeiführt. Die Studie aus Essen zeigt aber, dass Placebo offenbar auch dann wirksam ist, wenn es offen gegeben wird. Die Mechanismen, die hier dem Placebo-Effekt zugrunde liegen, sind allerdings bisher nicht bekannt. Die Studie ändert ebenfalls nichts an der Tatsache, dass es ethisch nur schwer vertretbar wäre, Patienten mit chro-

nischen Rückenschmerzen allein mit Placebo zu behandeln.

**Quelle**

Kleine-Borgmann J, et al. Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. Pain 2019;160:2891–7.

**Myokardinfarkt**

**Wirksamkeit und Sicherheit von niedrig dosiertem Colchicin**

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

**Experimentelle und klinische Belege unterstützen die Hypothese, dass Entzündungen eine Rolle spielen bei der Entstehung von Arteriosklerose und daraus resultierenden Komplikationen. In der vorliegenden Studie untersuchten die Autoren den Einsatz von Colchicin bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt.**

**E**s wird allgemein angenommen, dass Entzündungen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Arteriosklerose und akuten Herzerkrankungen spielen. Die zur Sekun-

därprävention nach Erkrankung der Koronarien eingesetzten Medikamente (z. B. Acetylsalicylsäure, Statine) haben durchaus einen positiven Einfluss auf das Entzündungsgesche-

hen. Dennoch ist die Identifizierung einer wirksamen Behandlung, die spezifisch gegen Entzündungen gerichtet ist, bisher nur schwer möglich. In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Colchicin nach Myokardinfarkt untersucht.

Colchicin ist ein oral anwendbarer, antiinflammatorischer Wirkstoff, der zur Behandlung von Gicht und Perikarditis eingesetzt wird.

**Studiendesign**

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (Tab. 1) umfasste 4745 Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor Rekrutierung einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Die Patienten erhielten entweder 0,5 mg Colchicin einmal täglich oder Placebo.

Der *primäre Endpunkt* setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund Angina mit koronarer Revaskularisierung. *Sekundäre Endpunkte* waren kardiovaskulärer Tod, Herzstillstand, Myokardinfarkt und Schlaganfall.

**Nach Myokardinfarkt reduziert Colchicin in niedriger Dosierung das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse** 2366 Patienten erhielten Colchicin, 2379 Patienten wurden der Placebo-Gruppe zugeordnet. Sie erhielten im

**Tab. 1.** Studiendesign [nach Tardif et al. 2019]

Erkrankung	Myokardinfarkt
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	4745 Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor Rekrutierung einen Myokardinfarkt erlitten hatten
Intervention	Randomisierte Zuordnung 1:1 Colchicin oder Placebo
Primärer Endpunkt	Zusammengesetzt aus: kardiovaskulärer Tod, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund Angina pectoris mit koronarer Revaskularisierung
Sekundäre Endpunkte	Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand
Sponsor	Government of Quebec und andere
Studienregisternummer	NCT 02551094

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Referiert & kommentiert

Mittel 19,6 Monate Colchicin bzw. 19,5 Monate Placebo.

Der primäre Endpunkt ereignete sich bei 5,5 % der Patienten in der Colchicin-Gruppe verglichen mit 7,1 % in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio 0,77; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,61–0,96;  $p = 0,02$ ).

Die Hazard-Ratios betragen

- 0,84 (95%-KI 0,46–1,52) für kardiovaskulären Tod,
- 0,83 (95%-KI 0,25–2,73) für Herzstillstand mit Wiederbelebung,
- 0,91 (95%-KI 0,68–1,21) für Myokardinfarkt,

- 0,26 (95%-KI 0,10–0,70) für Schlaganfall und
- 0,50 (95%-KI 0,31–0,81) für Hospitalisierung aufgrund Angina pectoris mit koronarer Revaskularisierung.

Als Nebenwirkung trat Diarrhö bei 9,7 % der Colchicin-Patienten und bei 8,9 % der Placebo-Gruppe auf. Pneumonie als schwerwiegende Nebenwirkung ereignete sich bei 0,9 % der Colchicin-Gruppe und 0,4 % der Placebo-Gruppe ( $p = 0,03$ ).

## Fazit

Bei Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten haben, führt eine Dosis von 0,5 mg Colchicin täglich zu einem signifikant niedrigeren Risiko von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen.

## Quelle

Tardif J-C, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–505.

## Rezension

### Scheinbar Placebo

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Für die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien, von Medizingeräten und interventionellen Eingriffen sowie neuen Operationstechniken sind kontrollierte randomisierte Studien notwendig. Um eine Zulassung oder Erstattung zu erreichen, müssen diese Studien entweder im Vergleich zu einer etablierten Therapie oder im Vergleich zu Placebo oder einer Scheintherapie durchgeführt werden. Jenseits dieser Erfordernisse sind in den letzten Jahren vielfältige wissenschaftliche Erkenntnisse zur Wirkung von Placebos gewonnen worden. Eine Vielzahl von Studien hat eindeutig belegt, dass Placebos sowohl modulierende Funktionen auf bestimmte Hirnregionen haben wie auch Auswirkungen auf physiologische Parameter und das Immunsystem. Ulrike Bingel und Manfred Schedlowski von der Medizinischen Fakultät der Universität

Duisburg-Essen haben in Zusammenarbeit mit der Medizinerin Helga Kessler ein bemerkenswertes Buch zu dem Thema Placebos geschrieben. Sie beschreiben hier die physiologischen und psychologischen Mechanismen, die hinter dem Placeboeffekt stehen. Das Buch gibt vielfältige Beispiele über die Wirkungen von Placebo und Nocebo. Die wichtigste Erkenntnis ist allerdings, dass das beste Placebo immer noch der behandelnde Arzt und seine Kommunikation mit dem Patienten ist. Placebo 2.0 beschreibt, dass beispielsweise ein Medikament in Kombination mit einem emphatischen Arzt deutlich besser wirkt als das reine Verschreiben eines Medikaments. Placebo 2.0 ist ein außerordentlich lesenswertes Buch, nicht nur für Wissenschaftler die klinische Studien durchführen, sondern insbesondere auch für Ärztinnen und Ärzte, Mitglieder der



### Placebo 2.0

Die Macht positiver Erwartung

Von Ulrike Bingel, Manfred Schedlowski und Helga Kessler. rüffer & rub Sachbuchverlag, Zürich, Schweiz, 2019. 304 Seiten. Gebunden 33,50 Euro. ISBN 978-3-906304-40-3.

medizinischen Heilberufe, Pharmakologen/innen und Apothekerinnen und Apotheker.

# Therapiehinweise

## NDMA-Verunreinigungen

### Welche Gefahr besteht noch?

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

**Seit den ersten Meldungen über NDMA-Verunreinigungen herrscht große Verunsicherung bei Patienten und Behandlern. Wir haben die aktuelle Situation für Sie zusammengefasst.**

Im Juni 2018 wurde erstmals bekannt, dass N-Nitrosodimethylamin (NDMA), eine potenziell krebserregende Substanz, in Valsartan entdeckt wurde. Grund war eine veränderte Synthese bei dem chinesischen Wirkstoffhersteller Zhejiang Huahai. Diese Änderung hatte der Hersteller den Behörden gemeldet – die vertreibenden Firmen mussten nicht informiert werden. Jedoch erkannte weder der Hersteller noch die europäische Kontrollbehörde die Gefahr einer NDMA-Entstehung. Entsprechend passte die Firma die Analytik nicht an und die Verunreinigung blieb zunächst unerkannt.

#### Welche Präparate waren betroffen?

Etwa 40 % der Valsartan-haltigen Arzneimittel erwiesen sich als verunreinigt. In weiteren Sartanen wurden ebenfalls Nitrosamine gefunden; welche Arzneimittel insgesamt hierzu gehörten, ist publiziert [1]. Seither wurden Nitrosamin-Verunreinigungen in einigen Chargen des Antidiabetikums Pioglitazon und in Chargen Ranitidin-haltiger Arzneimittel nachgewiesen, die zur Kontrolle der Magensäureproduktion eingesetzt werden [3].

#### Mit welchen klinischen Folgen ist zu rechnen?

Nach einer im Juli 2018 erfolgten stichprobenartigen Überprüfung durch das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) fanden sich in zurückgerufenen Valsartan-haltigen Arzneimitteln NDMA-Mengen zwischen 3,7 und 22 Mikrogramm pro Tablette.

Die mittlere Aufnahme von Nitrosaminen aus Lebensmitteln wird laut ZL auf insgesamt 0,3 Mikrogramm pro Tag geschätzt. Durch das Rauchen von 20 Zigaretten täglich kann die Belastung mit Nitrosaminen pro Tag auf 17 bis 85 Mikrogramm steigen. Laut einer vorläufigen Berechnung der EMA könnte ein zusätzlicher Krebsfall pro 5000 Patienten auftreten, die das Medikament von 2012 bis 2018 in der Höchstdosis eingenommen haben.

#### Was ändert sich nun?

Zwischenzeitlich sind neue, strenge Anforderungen für die Herstellung dieser Arzneimittel festgelegt worden. Die Inhaber der Zulassung sind dafür verantwortlich, dass ihre Produkte übereinstimmend mit den geltenden Vorschriften hergestellt werden. Sie sind dafür verantwortlich, dass die Qualität jeder Charge ihres Endpro-



#### Es stand in der AMT

Bei diesem Beitrag handelt es sich um eine aktualisierte Zusammenfassung. Lesen Sie den Originalbeitrag „**Verunreinigung von Valsartan-haltigen Arzneimitteln mit potenziell krebserzeugender Substanz: Fragen und Antworten**“ in unserem Online-Archiv (frei zugänglich)

Arzneimitteltherapie  
2018;36(12):432–5.



dukts – einschließlich der Qualität von Wirkstoffen und anderen Inhaltsstoffen – vollständig zufriedenstellend ist. Derzeit entwickelt die EMA Leitlinien zum Vermeiden von Nitrosamin-Verunreinigungen in Humanarzneimitteln, die chemisch synthetisierte Wirkstoffe enthalten [2].

#### Ruhen der Zulassung

Das BfArM hat für 10 Sartan-Präparate, bei denen die vorgesehenen risikominimierenden Maßnahmen noch nicht oder nicht vollständig umgesetzt wurden, das Ruhen der Zulassungen bis zur vollständigen Umsetzung angeordnet.

[Meldung BfArM 02.03.20]

**Fazit**

Die EMA kommt zu dem Schluss, dass das Krebsrisiko gering ist. In einer dänischen Kohortenstudie war ebenfalls kein erhöhtes Krebsrisiko zu erkennen.

**Danksagung**

Die Redaktion dankt Frau Claudia Eberhard-Metzger, Frankfurt/M., für ihre Unterstützung bei der Erstellung des Artikels.

**Quelle**

Meinertz T, Eberhard-Metzger C. Verunreinigung von Valsartan-haltigen Arzneimitteln mit potenziell krebserzeugender Substanz: Fragen und Antworten. *Arzneimitteltherapie* 2018;36:432-5.

**Literatur**

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker. Liste der Chargen-Rückrufe Sartan-haltiger Arzneimittel. [https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/online-nachricht-amk-](https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/online-nachricht-amk-liste-der-chargen-rueckrufe-sartan-haltiger-arzneimittel)

2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Nitrosamin: EMA entwickelt Leitlinien zur Vermeidung von Nitrosaminverunreinigungen in Humanarzneimitteln. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/m-r/nitrosamin.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/nitrosamin.html) (Zugriff 4.12.2019).
3. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Liste der Chargen-Rückrufe Ranitidin-haltiger Arzneimittel. <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/online-nachricht-amk-liste-der-chargen-rueckrufe-ranitidin-haltiger-arzneimittel> (Zugriff 4.12.2019).

**Sekundärprävention des Schlaganfalls**



**Behandlung erhöhter LDL-Cholesterol-Werte bei Patienten nach TIA und ischämischem Insult: Treat Stroke to Target**

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Bei Patienten, die einen ischämischen Insult oder eine TIA erlitten haben und unter einer Atherosklerose leiden, führt eine Senkung des LDL-Cholesterols auf unter 70 mg/dl zu einem niedrigeren Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse als ein Therapiekorridor zwischen 90 und 110 mg/dl.**

**F**ettstoffwechselstörungen sind ein Risikofaktor sowohl für den ischämischen Insult wie auch erneute ischämische Insulte nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall. Das Risiko ist insgesamt geringer als das Risiko für die koronare Herzerkrankung und den Herzinfarkt. In der Vergangenheit zeigte die SPARCL-Studie, dass die Gabe von 80 mg Atorvastatin das Risiko eines erneuten Schlaganfalls gegenüber Placebo um 20 % reduziert [1]. Unklar ist allerdings bisher der Zielkorridor, bis zu dem erhöhte LDL-Cholesterol-

Spiegel gesenkt werden sollten. Dies wurde jetzt in der Studie *Treat Stroke to Target* untersucht.

**Studiendesign**

Es handelte sich um eine randomisierte Studie, die in Frankreich und Südkorea durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, die entweder in den letzten drei Monaten einen ischämischen Insult oder innerhalb der letzten 15 Tage eine TIA erlitten hatten (Tab. 1). Bei der ersten Behandlungsgruppe wurde ein LDL-Cholesterol-Spiegel von unter 70 mg/dl angestrebt. Die

**Tab. 1.** Studiendesign Treat Stroke to Target

Indikation	Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA
Studientyp/ Design	Randomisiert
Patienten	2860
Intervention	LDL-Cholesterol-Spiegel-Zielwert von ■ < 70 mg/dl ■ > 90 und < 110 mg/dl
Primärer Endpunkt	Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis
Sponsor	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Studienregisternummer	NCT 01252875 (ClinicalTrials.gov)

TIA: transitorische ischämische Attacke

Kontrollgruppe wurde so behandelt, dass der LDL-Cholesterol-Spiegel in einem Bereich zwischen 90 und 110 mg/dl lag. Die Behandlung erfolgte entweder mit Statinen oder bei unzureichender Wirkung zusätzlich mit Ezetimib.

Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich aus schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen zusammen (wie ischämischer Insult, Herzinfarkt, eine koronare Revaskularisation, eine Operation oder ein Stenting der Arteria carotis interna und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse).



### Ergebnisse

Die Studie rekrutierte 2860 Patienten und verfolgte sie über 3,5 Jahre. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 66 Jahre alt und 67,5 % waren Männer. Bei 86 % der Patienten lag ein ischämischer Insult vor und bei 14 % eine TIA. 17 % hatten eine koronare Herzerkrankung und über 50 % waren bisher bezüglich ihrer Fettstoffwechselstörung nicht behandelt worden. Bei Studieneinschluss betrug das LDL-Cholesterol 135 mg/dl und das Gesamtcholesterol 210 mg/dl. 1430 Patienten wurden jeweils für die beiden Behandlungsgruppen randomisiert.

In der ersten Therapiegruppe wurde ein LDL-Spiegel von 65 mg/dl erreicht und in der zweiten Therapiegruppe von 96 mg/dl.

Der primäre Endpunkt wurde bei 121 Patienten (8,5 %) in der Gruppe beobachtet, bei der niedrigere LDL-Spiegel erreicht wurden, und bei 156 Patienten (10,9 %) in der Gruppe, die höhere LDL-Spiegel hatten. Dies entspricht einem Hazard-Ratio von

0,78 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,61 bis 0,98 ( $p=0,04$ ). Innerhalb des primären Endpunkts wurden 17 und 24 Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet und 81 bzw. 100 ischämische Insulte. Zerebrale Blutungen traten bei 1,3 % versus 0,9 % der Patienten auf. Bei Subgruppenanalysen hatten Patienten mit einem ischämischen Insult einen besseren therapeutischen Effekt als Patienten mit einer TIA.



### Kommentar

Es handelte sich um eine sehr gut geplante und auch gut durchgeführte randomisierte Studie bei Patienten mit stattgehabten ischämischen Insult oder TIA, die belegt, dass niedrigere LDL-Cholesterol-Spiegel das Risiko für erneute schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren. In der Studie wurden allerdings nur zwei Therapiestrategien verglichen. Daher ist immer noch nicht bekannt, bei welchem LDL-Wert die optimale Senkung liegt. Eine beruhigende Be-

obachtung war, dass bei aggressiver Senkung des LDL-Cholesterols sich das Risiko intrakranieller Blutungen nicht erhöhte. Ein weiteres Problem der Studie war, dass nur zwischen 50 % und 54 % der Patienten den vorgegebenen Bereich des LDL-Cholesterols erreichten. Dessen ungeachtet erreichte die Studie aber gerade eben statistische Signifikanz. Aus finanziellen Gründen war die Studie vorzeitig abgebrochen worden. Statt der ursprünglich geplant 385 primären Ereignisse wurde die Studie beendet, nachdem 277 Ereignisse aufgetreten waren.

### Quelle

Amarencio P, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9–19.

### Literatur

1. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.

### Schlaganfall



## Therapieziele beim Bluthochdruck in der Sekundärprävention des Schlaganfalls

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**In einer japanischen randomisierten Studie ergab sich ein Trend zugunsten einer aggressiveren blutdrucksenkenden Therapie bei Patienten mit arterieller Hypertonie und stattgehabtem Schlaganfall. In einer Metaanalyse von vier randomisierten Studien ergab sich eine 22%ige Risikoreduktion zugunsten einer Blutdrucksenkung von unter 120/80 mm Hg.**

Die arterielle Hypertonie ist ein wichtiger Risikofaktor für den

Schlaganfall. Dies gilt besonders für Patienten, die bereits einen ischä-

mischen Insult oder eine zerebrale Blutung erlitten haben. Studien hat in der Vergangenheit eine aggressive

Tab. 1. Studiendesign [Kitagawa et al. 2019]

Indikation	Sekundärprävention Schlaganfall
Studientyp/ Design	Randomisiert, unverblindet, Phase IV
Intervention	Zielwert Blutdruck ■ 140/90 mm Hg (n = 640) ■ 120/80 mm Hg (n = 640)
Primärer Endpunkt	Erneuter Schlaganfall
Sponsor	Biomedis International Ltd.
Studienregisternummer	NCT 01198496 (ClinicalTrials.gov)

Blutdrucksenkung gegenüber einer moderaten Blutdrucksenkung bei Patienten nach Schlaganfall und arterieller Hypertonie untersucht. Die Fallzahl dieser beiden Studien war aber zu gering, um einen therapeutischen Effekt auf erneute Schlaganfälle zu belegen [1, 3]. Die größere SPS3-Studie bei Patienten mit lakunären Schlaganfällen zeigte keine Überlegenheit einer aggressiveren Blutdrucksenkung gegenüber einer moderaten Blutdrucksenkung [2]. Die in Japan durchgeführte RESPECT-Studie sollte erneut bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall und arterieller Hypertonie zwei verschiedene Zielwerte für die Blutdrucksenkung untersuchen.

### Studiendesign

Die Recurrent-Stroke-Prevention-Clinical-Outcome-Studie (RESPECT) war eine randomisierte Studie bei Schlaganfallpatienten, wobei ein Zielwert des Blutdrucks von 140/90 mm Hg mit einem Zielwert von 120/80 mm Hg verglichen wurde (Tab. 1). Die Studie lief von Oktober 2010 bis Dezember 2016 in Japan. Zusätzlich wurde noch eine Metaanalyse mit den bisher durchgeführten Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt.

Die Patienten (n = 1280) waren im Mittel 67 Jahre alt und 70 % waren Männer. Zwei Drittel der Patienten erhielten einen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder einen ACE-Hemmer und 39 % einen Calciumkanalblocker. 70 % der Patienten erhielten einen Thrombozytenfunktionshemmer und 10 % waren antikoaguliert.

### Ergebnisse

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,9 Jahren wurde der Blutdruck von ursprünglich 145/84 mm Hg in der Standardtherapiegruppe auf 133/78 mm Hg gesenkt und in der aggressiven Therapiegruppe auf 127/77 mm Hg. Insgesamt wurden 91 erneute Schlaganfälle beobachtet. Das Hazard-Ratio für die Risikoreduktion für die aggressivere blutdrucksenkende im Vergleich zur Standardtherapie betrug 0,73 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,49 bis 1,11. Das Studienergebnis war mit einem p-Wert von 0,15 nicht signifikant.

Die Zahl intrazerebraler Blutungen (sekundärer Endpunkt) betrug bei der Standardtherapie elf Patienten und in der Gruppe mit intensiver Therapie einen Patienten. Dieser Unterschied war signifikant.

Zusätzlich wurde eine Metaanalyse mit drei anderen Studien durchgeführt (siehe oben) mit einer Gesamtzahl von 4895 Patienten. Hier zeigte sich ein signifikantes Ergebnis zugunsten der aggressiven blutdrucksenkenden Therapie mit einem relativen Risiko für erneute Schlaganfälle von 0,78 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,64 bis 0,96. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,02 signifikant. Die absolute Risikoreduktion betrug 1,5 % und die Number needed to treat 67.



### Kommentar

Diese in Japan durchgeführte, wichtige Studie sollte ursprünglich 5000 Patienten einschließen. Mit dieser Patientenzahl wäre eine ausreichende statistische

Power gewährleistet gewesen. Leider hat die Studie nur 1280 Patienten eingeschlossen und musste wegen fehlender Finanzierung auch vorzeitig abgebrochen werden. Die RESPECT-Studie zeigt aber zusammen mit drei anderen randomisierten Studien, dass es bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall und arterieller Hypertonie durchaus Sinn hat, den systolischen Blutdruck unter 120/80 mm Hg zu senken. Der therapeutische Nutzen ist aber wahrscheinlich zur Verhinderung von zerebralen Blutungen deutlich höher als zur Rezidivprophylaxe bei ischämischen Insulten. Ungeachtet dessen ist eine aggressive Behandlung der arteriellen Hypertonie auch wichtig, um andere Sekundärschäden der Hypertonie zu vermeiden oder zu reduzieren. Einschränkend muss aber angemerkt werden, dass viele ältere Menschen eine Senkung des Blutdrucks unter 120/80 mm Hg nicht tolerieren können.

### Quelle

Kitagawa K, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: A randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:1309–18.

### Literatur

1. Bath PM, et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: Main results from the pilot 'prevention of decline in cognition after stroke trial' (PODCAST) randomised controlled trial. *PLoS One* 2017;12:e0164608.
2. Benavente OR, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–15.
3. Mant J, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention after stroke – blood pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016;352:i708.

Sekundärprävention des Schlaganfalls



## Randomisierte Studie zu einem Schulungsprogramm für Patienten mit TIA und leichtem Schlaganfall (INSPIRE-TMS)

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm bei Patienten mit leichtem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) führte zu einer besseren Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren. Das Programm hatte allerdings keinen Einfluss auf die Häufigkeit schwerwiegender vaskulärer Ereignisse und die Sterblichkeit.**

**P**atienten mit TIA und leichtem ischämischen Insult haben ein erhebliches Risiko, in den ersten Jahren nach dem initialen Ereignis ein weiteres oder neues vaskuläres Ereignis zu erleiden [1]. Daher wird neben einer antithrombotischen Therapie eine stringente Erfassung und Therapie vaskulärer Risikofaktoren empfohlen. Die Umsetzung der Therapieziele scheitert allerdings häufig im klinischen Alltag. Daher wäre es wichtig zu wissen, ob ein strukturiertes Nachsorgeprogramm die Compliance mit Maßnahmen der Sekundärprävention verbessern kann und ob dies zu einer Reduktion vaskulärer Ereignisse führt.

### Studiendesign

Die Studie, die von der Charité in Berlin koordiniert wurde, war eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte und kontrollierte Studie, die an sieben Schlaganfallstationen in Deutschland und einer Stroke-Unit in Dänemark durchgeführt wurde (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem leichten bis mittelschweren Schlaganfall oder einer TIA und mindestens einem behandelbaren vaskulären Risikofaktor.

Der Studieneinschluss musste innerhalb von zwei Wochen nach dem ersten Ereignis stattfinden.

Die eine Hälfte der Patienten wurde zu einem Nachsorgeprogramm randomisiert. Dieses Programm enthielt acht ambulante Termine über zwei Jahre mit den folgenden Zielen:

- Aufklärung über Risikofaktoren
- Überprüfung von Risikofaktoren
- Behandlungsoptimierung

Die andere Hälfte der Patienten verblieb in der ambulanten Regelversorgung.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination schwerwiegender vaskulärer Ereignisse wie Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom oder vaskulärer Tod.

### Ergebnisse

Von August 2011 bis Oktober 2017 wurden 2098 Patienten in die Studie aufgenommen. Davon waren je 50 % der Gruppe des Unterstützungsprogramms oder der ambulanten Regelversorgung zugeordnet worden. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 67,4 Jahre und 700 (34 %) der Teilnehmer waren Frauen. Von den Patienten hatten 87 % eine arterielle Hypertonie, 24 % einen Diabetes mel-

**Tab. 1.** Studiendesign INSPIRE-TMS [nach Ahmadi et al. 2020]

Erkrankung	Leichter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
Studientyp/Design	Randomisiert, unverblindet
Patienten	2098
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Unterstützungsprogramm</li> <li>■ Ambulante Regelversorgung</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Kombination schwerwiegender vaskulärer Ereignisse
Sponsor	Charité University, Berlin, Germany
Studienregisternummer	NCT 01586702 (ClinicalTrials.gov)

litus, 17 % Vorhofflimmern und 25 % waren Raucher.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,6 Jahren betrug die Zahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten,

- 163/1030 (15,8 %) in der Gruppe des Unterstützungsprogramms und
- 175/1042 (16,8 %) in der Gruppe der konventionellen Versorgung

(Hazard-Ratio [HR] 0,92; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75–1,14).

Die Gesamtzahl der vaskulären Ereignisse betrug 209 für die Interventionsgruppe und 225 für die Gruppe der konventionellen Versorgung (Verhältnis Inzidenzrate 0,93; 95%-KI 0,77–1,12;  $p=0,46$ ).

Die Gesamtsterblichkeit betrug 7,1 % bei den Patienten in der Unterstützungsgruppe und 8,2 % bei den Patienten in der konventionellen Behandlungsgruppe (HR 0,85; 95%-KI 0,62–1,17).

In der Gruppe des Unterstützungsprogramms erreichten mehr Patienten die vorgegebenen Ziele der Sekundärprävention; z. B. im 1-Jahres-Follow-up 52 % vs. 42 % ( $p<0,0001$ ) für den Blutdruck, 62 % vs. 54 % ( $p=0,0010$ ) für LDL, 33 % vs. 19 % ( $p<0,0001$ ) für



körperliche Aktivität und 51 % gegenüber 34 % ( $p=0,0010$ ) für die Raucherentwöhnung.



**Kommentar**

Auf den ersten Blick sind die Ergebnisse dieser gut geplanten Studie ernüchternd. Es erscheint, als ob ein strukturiertes Nachsorgeprogramm bei Patienten mit TIA und leichtem Schlaganfall nicht in der Lage ist, weitere schwerwiegende vaskuläre Ereignisse zu verhindern. Die wahrscheinlichste Erklärung ist, dass Patienten in der Kontrollgruppe durch ihre Hausärz-

te und Internisten so gut behandelt wurden, dass kein signifikanter Unterschied gegenüber der Interventionsgruppe zu erreichen war. Bei der Analyse der einzelnen Endpunkte zeigten sich für Schlaganfall keine Unterschiede und nur minimale Unterschiede für das akute Koronarsyndrom und den vaskulären Tod. Der größte Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe liegt beim nichtvaskulären Tod, einem Zielereignis, das durch Therapie nicht zu beeinflussen ist. Die Ergebnisse der Studien sollten allerdings nicht die Konsequenz

haben, dass Patienten nach TIA und ischämischem Insult nicht engmaschig und optimal betreut werden. Vaskuläre Risikofaktoren müssen soweit wie möglich behandelt werden.

**Quelle**

Ahmadi M, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:49–60.

**Literatur**

1. Amarenco P, et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018;378:2182–90.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



**ZNS aktuell**

**Jetzt kostenlos anmelden und keine Ausgabe der Psychopharmakotherapie mehr verpassen!**

**Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen**

Die Psychopharmakotherapie liefert kompetente und praxisorientierte Informationen zum Einsatz von Psychopharmaka für Psychiater, Neurologen, Internisten, Allgemeinmediziner und alle Ärzte, die an Psychopharmaka interessiert sind.



Melden Sie sich kostenlos an unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)

Melden Sie sich an und Sie erhalten jede Ausgabe der Psychopharmakotherapie **per E-Mail** als PDF-Download nach Erscheinen des Heftes.

## Demenz



## Therapie der arteriellen Hypertonie und Risiko einer Demenz oder einer Alzheimer-Erkrankung

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Eine Metaanalyse mit einem Beobachtungszeitraum von 7 bis 22 Jahren ergab keine Hinweise darauf, dass spezifische Klassen von Antihypertensiva besonders effektiv sind, das Risiko einer Demenz zu reduzieren. Allerdings sind wahrscheinlich alle Antihypertensiva in der Lage, durch ihre blutdrucksenkende Wirkung das Risiko für eine Demenz zu reduzieren.**

Die arterielle Hypertonie ist nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen, sondern auch für die Demenz. Dies gilt sowohl für die vaskuläre Demenz als auch für degenerative Demenzen einschließlich der Alzheimer-Erkrankung. Es gibt einige Antihypertensiva, die zumindest im Tierexperiment neben einer rein blutdrucksenkenden Wirkung auch neuroprotektive Eigenschaften haben. Daher wäre es wichtig zu wissen, ob es Klassen von Antihypertensiva gibt, die sich besonders gut zur Prophylaxe der Demenz eignen. Diese Frage sollte in einer neuen Metaanalyse untersucht werden.

### Studiendesign

Es handelte sich um eine Metaanalyse der individuellen Teilnehmerdaten aus Beobachtungsstudien, die zwischen 1980 und Anfang 2019 durchgeführt wurden. Die Kohorten kamen für die Aufnahme in die Metaanalyse infrage, wenn sie prospektiv durchgeführt wurden, populationsbezogen waren und mehr als 2000 Teilnehmer umfassten. Erfasst wurde die Diagnose einer Demenz über mindestens fünf Jahre, der Blutdruck und der Einsatz verschiedener Antihyper-

tensiva. Der Zusammenhang der Entwicklung oder Diagnose einer Demenz oder der Alzheimer-Krankheit wurde für fünf Klassen von Antihypertensiva untersucht (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Calciumantagonisten, Diuretika). Die Patienten wurden in zwei Blutdruckklassen stratifiziert:

- Erhöhter Blutdruck definiert als systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mm Hg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mm Hg
- Normaler Blutdruck als systolischer Blutdruck  $< 140$  mm Hg und diastolischer Blutdruck  $< 90$  mm Hg)

Um eine Vergleichbarkeit der Untergruppen zu erreichen, wurde ein Propensity-Matching vorgenommen.

### Ergebnisse

Sechs prospektive Studien mit 31 090 demenzfreien Erwachsenen im Alter  $> 55$  Jahre wurden ausgewertet. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der Kohorten reichte von 7 bis 22 Jahren. Es gab 3728 neu diagnostizierte Fälle einer Demenz und 1741 Fälle einer Alzheimer-Krankheit. In dem Stratum mit hohem Blutdruck ( $n = 15 537$ ) hatten Personen, die ein Antihypertensivum erhielten, ein re-

duziertes Risiko für die Entwicklung einer Demenz (Hazard-Ratio [HR] 0,88; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,79–0,98;  $p = 0,019$ ) und der Alzheimer-Erkrankung (HR 0,84; 95%-KI 0,73–0,97;  $p = 0,021$ ) im Vergleich zu den Personen, die kein Antihypertensivum verwendeten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Medikamentenklassen hinsichtlich des Demenzrisikos. Bei Personen mit normalem Blutdruck ( $n = 15 553$ ) ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Verwendung eines Antihypertensivums und der Entwicklung einer Demenz oder der Alzheimer-Krankheit.



### Kommentar

Diese Metaanalyse belegt eindrucksvoll, dass durch eine antihypertensive Therapie bei Personen im mittleren Lebensalter mit arterieller Hypertonie das Risiko einer Demenz im Allgemeinen und der Alzheimer-Erkrankung im Speziellen signifikant reduziert werden kann. Dabei spielen die Klasse des Antihypertensivums und der Wirkungsmechanismus offenbar keine Rolle. Der präventive Effekt zeigt sich sowohl bei Antihypertensiva mit und ohne neuroprotektive Eigenschaften. Hauptproblem der antihypertensiven Therapie ist allerdings die praktische Umsetzung und die mangelhafte Compliance der Patienten mit arterieller Hypertonie.

### Quelle

Ding J, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020;19:61–70.

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## DAPA-HF-Studie bei Herzinsuffizienz

### Dapagliflozin wirkt bei Diabetikern und Nichtdiabetikern ähnlich gut

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

**Der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin verbessert Progression und Prognose einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bei den Patienten ohne Diabetes mellitus ähnlich gut wie bei den Patienten mit der Stoffwechselerkrankung. Dies zeigte eine detaillierte Auswertung von Daten aus der DAPA-HF-Studie, die bei den Scientific Sessions der American Heart Association (AHA) im November 2019 in Philadelphia präsentiert wurde.**

In der von AstraZeneca finanzierten internationalen, multizentrischen, ereignisgesteuerten doppelblinden DAPA-HF-Studie waren 4744 Patient mit symptomatischer HFrEF (EF ≤ 40 %) zusätzlich zur Basismedikation zu Dapagliflozin (Forxiga®) 10 mg/Tag (n = 2371) oder Placebo (n = 2373) randomisiert worden [2]. Im Mittel waren sie 66 Jahre alt, etwa 75 % waren Männer, 67 % waren im NYHA-Stadium II, 32 % im NYHA-Stadium III und 1 % im NYHA-Stadium IV. Nach im Median 18 Monaten war bei 21,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und 16,3 % unter Dapagliflozin ein Ereignis des primären Endpunkts aufgetreten (kardiovaskulärer Tod, Verschlechterung der Herzinsuffizienz). Der Unterschied war mit einem Hazard-Ratio (HR) von 0,74 signifikant (95%-Konfidenzintervall 0,65–0,85; p < 0,001) [2].

#### Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker

Nun wurde beim AHA-Kongress eine detaillierte Auswertung der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vor-

gestellt [1]. 2139 Patienten waren an einem Typ-2-Diabetes erkrankt, 2605 waren Nicht-Diabetiker. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es Unterschiede, so lagen bei Diabetikern seltener eine koronare Herzkrankheit und eine chronische Nierenfunktionsstörung vor. Die Basistherapie der Herzinsuffizienz war in beiden Gruppen jedoch ähnlich gut. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Verschlechterung der Herzinsuffizienz) wurde in beiden Gruppen erreicht. Wie **Tabelle 1** zeigt, waren die Ha-

zard-Ratios des kombinierten Endpunkts und der Einzelkomponenten in beiden Gruppen ähnlich. Auch bei den sekundären Endpunkten ergaben sich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern keine Unterschiede (**Tab. 1**).

Symptome der Erkrankung sowie Nierenfunktionsstörungen besserten sich ebenfalls ähnlich gut. Eine Analyse der Daten, orientiert am HbA<sub>1c</sub>-Wert, belegte ebenfalls, dass die Wirkungen von Dapagliflozin davon unabhängig sind.

Der SGLT2-Hemmer war gut verträglich, auch bei Nichtdiabetikern. Nur sehr wenige Patienten brachen die Behandlung ab.

Nach Ansicht der Autoren bietet Dapagliflozin damit einen neuen Therapieansatz für die Behandlung der HFrEF bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes.

#### Fazit des Diskutanten

Prof. Dr. Larry Allen, Aurora, Colorado, sagte als Diskutant: „Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse dieser beeindruckenden Studiendaten hatten wir nun zwei Monate Zeit, um sie zu verdauen.“ Dapagliflozin hat den primären Endpunkt – kar-

**Tab. 1.** DAPA-HF-Studie: Auswertung (Hazard-Ratio, HR) des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus (mod. nach 1)

Dapagliflozin versus Placebo	Typ-2-Diabetiker	Nicht-Diabetiker
Kombinierter primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Verschlechterung der Herzinsuffizienz)	HR 0,75	HR 0,73
Kardiovaskulär bedingter Tod	HR 0,79	HR 0,85
Verschlechterung der Herzinsuffizienz	HR 0,77	HR 0,62
Kardiovaskulär bedingter Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR 0,75	HR 0,73
Verschlechterung der Nierenfunktion	HR 0,73	HR 0,67
Gesamtsterblichkeit	HR 0,78	HR 0,88

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

diovaskulär bedingte Todesfälle und eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz – im Vergleich zu Placebo um 5 Prozentpunkte gesenkt. Auch Gesamtsterblichkeit, Lebensqualität und Nierenfunktion wurden verbessert. Die aktuelle Analyse habe nun belegt, dass dies „alles unabhängig vom HbA<sub>1c</sub>-Wert ist, denn mehr als die Hälfte der Patienten in dieser Studie hatte zu Studienbeginn keinen Diabetes“. Unabhängig von einer Erkrankung an Typ-2-Diabetes nehme man ein Antidiabetikum und habe bei HFrEF denselben Nutzen wie bei

einem Diabetiker. „Und dies passiert alles in einer relativ kurzer Zeit von nur 18 Monaten, wobei sich die Kurven weiter teilen.“ Positiv sei zudem, dass Dapagliflozin sich als sehr gut verträglich erwiesen habe. Ein Minuspunkt seien jedoch die hohen Kosten. „Seit heute wissen wir definitiv, dass SGLT2-Hemmer eine gute Therapie bei Herzinsuffizienz sind – nicht nur bei Diabetikern.“ Eine Reihe weiterer Studien werde dies in nächster Zeit vermutlich bestätigen und man werde lernen, SGLT2-Hemmer bei Patienten mit Herzinsuffizienz einzusetzen.

Nach Meinung von Allen sollte man einen SGLT2-Hemmer möglichst früh in der Sequenz der verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei HFrEF anwenden.

#### Quellen

1. McMurray JJV, AHA Scientific Sessions 2019, Philadelphia, <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7891/presentation/35181>.
2. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.

#### Prävention venöser Thromboembolien

## Mehr Blutungen unter Acetylsalicylsäure plus DOAK als unter DOAK allein

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

**Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder einer Krankheitsgeschichte mit venösen Thromboembolien (VTE) kam es unter der Kombination aus DOAK plus ASS (direktes orales Antikoagulans plus Acetylsalicylsäure) signifikant häufiger zu Blutungskomplikationen im Vergleich zur Monotherapie mit DOAKs. Das zeigte ein Bericht von sechs Antikoagulationskliniken im Staat Michigan, der während der 61. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) im Dezember 2019 vorgestellt wurde. Nach einem Jahr gab es zwischen diesen beiden Patientengruppen dagegen keine Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeit von Schlaganfällen, Herzinfarkten oder Thrombosen.**

Die direkten oralen Antikoagulanzen Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban werden eingesetzt zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern und/oder für die Behandlung und Sekundärprävention von VTE wie tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien. ASS wird eingesetzt zur Primärprävention von Herzinfarkten, Schlaganfall und Darmkrebs. Einer DOAK-Therapie ASS hinzuzufügen ist oft angebracht nach akuten Koronarsyndromen oder

perkutaner Koronarintervention. Viele Patienten erhalten aber orale Antikoagulanzen plus ASS, ohne dass es eine eindeutige Notwendigkeit für die Kombination gibt. Bislang zur Verfügung stehende Daten weisen darauf hin, dass das Blutungsrisiko von Patienten, die Warfarin und ASS bekommen hatten, erhöht war. Der Zusammenhang zwischen gleichzeitiger Gabe von DOAK und ASS ist bislang in klinischen Studien noch nicht ausreichend untersucht worden. Das

war der Anlass für die jetzt vorgestellte Kohortenstudie.

### Die Kohortenstudie der Universität von Michigan

Die Forscher der *Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2)* rekrutierten für diese Analyse erwachsene Patienten, die zwischen Januar 2009 und Juni 2019 an einer der sechs Antikoagulationskliniken in Michigan mit DOAK behandelt worden waren.

Die Forscher fokussierten sich auf zwei Gruppen von je 639 zusammenpassenden Patienten mit vergleichbarer Demographie, Komorbiditäten und ähnlicher Komedikation. Diese hatten entweder nur DOAK oder DOAK plus ASS bekommen. An DOAK waren Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban mit unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt worden. Die meisten (90,3%) der Patienten, die ASS eingenommen hatten, hatten davon eine geringe Dosis ( $\leq 100$  mg/Tag) genommen. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten zeigte sich, dass es verglichen mit den Patienten, die nur einen DOAK genommen hatten, bei denen

mit DOAK plus ASS in 319 versus 261 Fällen zu Blutungen gekommen war. Das entspricht einem Sprung von 22 % innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 15 Monaten ( $p = 0,02$ ). Dieser Unterschied kam wesentlich durch klinisch-relevante, nicht größere Blutungen (*clinically relevant non-major bleeding events = CRNMB*) zustande. Sie waren fast 40 % häufiger bei der dualen Therapie (Tab. 1). Diese Blutungen zeigten sich am häufigsten als blaue Flecken oder als intestinale Blutungen oder im Urogenitaltrakt. Die Raten an Thrombosen, die sich als Schlaganfall, VTE und/oder Herzinfarkt zeigten, waren in den beiden Gruppen aber fast gleich (19 vs. 18). Patienten der Kombinationsgruppe kamen auf mehr Intensivstationstage und Krankenhaustage – hauptsächlich wegen ihrer Blutungen. Dieser Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz.

**Fazit der Autoren**

Von den 2045 Patienten, die in der vorgestellten Studie beobachtet wurden, nahmen fast ein Drittel (647) ASS, obwohl es keine klare Indikation gab. Bei einer ähnlichen Rate von Schlaganfällen, Herzinfarkten und VTE kam es dadurch zu mehr Blutungen. Leider, so Studienautor Dr. Jordan Schaefer, University of Michigan, gebe es weiterhin eine große Zahl an Patienten, die regelmäßig eigenständig ASS einnehmen, zumal es ohne Rezept erhältlich ist. In weiteren Studien sollte erforscht werden,

**Tab. 1.** Vergleich der beiden Studienkohorten DOAK vs. DOAK+ASS [nach Schaefer et al. 2019]

	DOAK Mono (n = 539) [n (%)]	DOAK plus ASS (n = 539) [n (%)]	p-Wert
<b>Neue Thrombose</b>	18 (2,8)	19 (2,9)	1,00
■ Schlaganfall (ischämischer/embolischer)	4 (0,6)	3 (0,5)	1,00
■ Transiente ischämische Attacke	2 (0,3)	2 (0,3)	1,00
■ Lungenembolie	3 (0,5)	1 (0,1)	0,63
■ Tiefe Beinvenenthrombose	4 (0,6)	7 (1,1)	0,55
■ Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)	–
<b>Neue Blutungen</b>	261 (40,8)	319 (49,9)	0,02
■ Fatal	2 (0,3)	0 (0,0)	0,50
■ Lebensbedrohlich	10 (1,6)	14 (2,2)	0,54
■ Schwer	30 (4,7)	31 (4,9)	1,00
■ Klinisch-relevante, nicht schwere Blutungen	109 (17,1)	151 (23,6)	0,01
■ Nicht schwere	209 (32,7)	265 (41,5)	0,01
■ Intrakraniell oder innerhalb des Wirbelkanals	5 (0,7)	3 (0,5)	0,73
<b>Einweisung auf Intensivstation</b>	118 (18,5)	145 (22,7)	0,11
<b>Krankenhausaufenthalt</b>	73 (11,4)	95 (14,9)	0,10
■ Wegen Blutungen	61 (9,5)	82 (12,8)	0,09
■ Wegen Koagulation	12 (1,9)	13 (2,0)	1,00

Es fällt auf, dass sich nur die Blutungsrisiken statistisch signifikant unterscheiden, nämlich zu Ungunsten der Kombination, nicht aber die Risiken für neue Thrombosen; ASS: Acetylsalicylsäure; DOAK: direktes orales Antikoagulans

ob die Kombination aus DOAK plus ASS sicherer als die Kombination aus Warfarin plus ASS ist und ob es Unterschiede in Bezug auf die einzelnen DOAK gibt. Bis es dazu Ergebnisse gäbe, sollten aber die Kliniker auf jeden Fall erfragen, ob der Patient eigenständig ASS nimmt und ihn darauf hinweisen, dass eine duale Therapie aus DOAK plus ASS oft mehr

schadet als nutzt. Eine Entscheidung dafür oder dagegen müsse vom Kliniker sorgfältig erwogen werden.

**Quelle**

Schaefer JK, et al. Impact of adding aspirin to direct oral anticoagulant therapy without an apparent indication. ASH 2019, abstract 787.