

## Kardiologische Spitzenforschung 2009

# AHA kürt die 10 Top-Studien

Zum Jahresabschluss stellt der Präsident der American Heart Association traditionsgemäß die zehn besten Studien aus den Bereichen Herz-Kreislauf und Schlaganfall vor – ein Rückblick über den Erkenntnisgewinn weltweiter Forschungsanstrengungen eines Jahres. Ausgewählt wurden in diesem Jahr Durchbrüche in der antithrombotischen Therapie, der genetischen Grundlagenforschung und der Zelltherapie sowie in Prävention und Versorgung.

■ AHA-Präsident Prof. Clyde W. Yancy vom Baylor University Medical Center in Dallas/Texas zog 16 wissenschaftliche Fachgremien der AHA zurate, um möglichst keine Spitzenleistung zu übersehen. Im Gegensatz zu seinen Amtsvorgängern stellte er keine Rangliste der Besten auf nach dem Motto: „The winner is ...“, sondern stellte die selektierten Arbeiten gleichrangig nebeneinander. Auffallend dabei war die Dominanz der US-Forschung. Außerdem wurden aus dem Bereich Prävention und Risikofaktormedizin Themen ausgewählt, die besonders für Amerika versorgungspolitisch besonders brisant sind. Das bedeutet aber auch, dass die Top Ten der AHA vor allem für die USA gelten und kaum internationale Relevanz haben, zumindest was die angesprochenen praktischen kardiologischen Probleme betrifft.

### Diäten: Einzig auf die Kalorienmenge kommt es an

Gleich mehrere AHA-Gremien favorisierten eine wichtige, praxisrelevante Vergleichsstudie verschiedener Diätzubereitungen zur Gewichtsreduktion. Gesponsert von den nationalen Gesundheitsbehörden (NIH) fand die Studie an 800 übergewichtigen Erwachsenen nach vier verschiedenen Diäten nach zwei Jahren, dass es nicht so sehr darauf ankommt, was man isst, sondern wie viele Kalorien zugeführt werden. So machte es auf der Waage keinen Unterschied, ob der Anteil von Kohlenhydraten, Proteinen und Fett 40%, 15% und 45% betrug oder 20%, 25% oder 55%. Auch die metabolischen Risikofaktoren verbesserten sich in allen vier Gruppen ähnlich.

Das hat natürlich weitreichende Bedeutung, denn die Studie enthüllt die zahlreichen Diätprogramme als reine Geschäft-

temacherei, als Boulevardmedizin, mit der erstaunlicherweise in jedem Frühjahr die Auflagen gepuscht werden. AHA-Präsident Yancy ließ an der simplen Botschaft für die Bevölkerung keinen Zweifel: Kontrolliert die Portionen, die ihr esst, damit habt ihr schon viel für eine gute Ernährung getan! Es gibt keine Geheimtipps für die Gewichtsabnahme, das Geheimnis lautet: Wie viel Kalorien rein, wie viel raus? Kurz: Die meisten Gewichtsabnahme-Tipps fallen unter die Überschrift: medizinischer Kokolores.

Mit den angebotenen Diäten hatten die Studienteilnehmer in sechs Monaten durchschnittlich 6 kg verloren.

■ Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. *N Engl J Med* 2009;360:859–873.

### Weniger Zigaretten, weniger Infarkte

Ebenfalls in die Kategorie Prävention fällt eine epidemiologische Arbeit, die nachweisen konnte, dass in Gemeinden und Regionen der USA und in den EU-Ländern, die das Rauchverbot eingeführt haben, die Rate an Einweisungen wegen eines Herzinfarkts innerhalb eines Jahres um 17% gesunken sind im Vergleich zu der Zeit ohne Restriktionen für Raucher. Das Infarktrisiko nimmt mit zunehmender Beobachtungszeit kontinuierlich ab.

■ Lightwood JM, Glantz SA. *Circulation* 2009; 120:1373–1379

### Subklinische Atherosklerose verfälscht Risikokalkulation über zehn Jahre

Noch zwei weitere Präventionsarbeiten stehen auf der Top-Ten-Liste: Prävalenz und Progression der subklinischen Atherosklerose bei jungen Erwachsenen mit niedrigem Kurzzeitrisiko, aber geschätztem hohem kardiovaskulärem Lebensrisiko: die CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in



Young Adults Study) und die MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

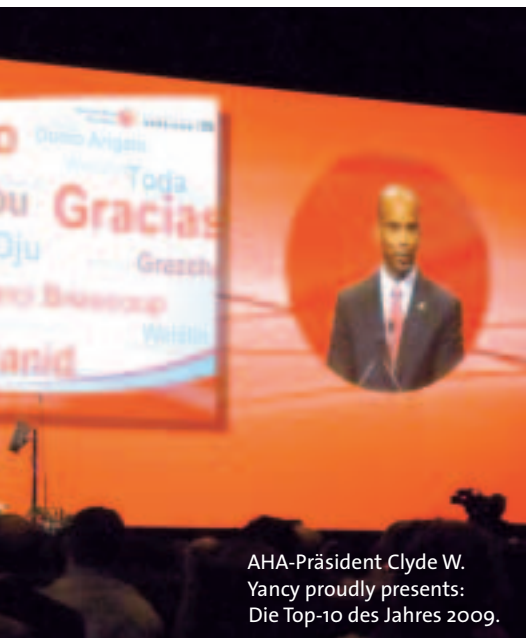
Hier wurde nachgewiesen, dass gesunde junge Erwachsene mit erfassbarem niedrigem kardiovaskulärem Risiko in den nächsten zehn Jahren keinen Grund haben, hinsichtlich ihrer Herz-Kreislauf-Gesundheit sorglos zu werden, denn ein Teil von ihnen hat bereits eine zwar subklinische, aber dennoch progressive Atherosklerose, die etwa über die Intima-Media-Dicke der Karotis erfasst werden kann. Solche Individuen laufen sogar Gefahr, eine schwere atherosklerotisch bedingte Komplikation zu erleiden, und zwar früher als der Bevölkerungsdurchschnitt. Die Uhr kann also auch für 50-Jährige ticken, wenn sich unbemerkt die Gefäße versteifen.

■ Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. *Circulation* 2009;119:382–389

### Leitlinienorientierte Versorgung ist tatsächlich besser

Plausibilität in medizinischen Fragen reicht häufig nicht aus, erst der fundierte und untrügliche Beweis einer Überlegenheit macht aus einem Verdacht Gewissheit. Das gilt auch für die Qualitätsinitiativen in der Versorgung. Wer sich an Leitlinien hält, mag zwar gute Noten von den Standesfürsten bekommen, ob es den behandelten Patienten auch wirklich besser geht, ist damit noch längst nicht bewiesen.

Die AHA hat schon vor Jahren unter dem Motto „Get with the Guidelines“ eine



AHA-Präsident Clyde W. Yancy proudly presents: Die Top-10 des Jahres 2009.

freiwillige Initiative in den US-Krankenhäusern gestartet, die eine Umsetzung der zahlreichen Leitlinien im kardiovaskulären Sektor zum Ziel hat. Wie Präsident Yancy anmerkte, bedurfte es großer und langwieriger Anstrengungen, den Beweis zu erbringen, dass sich die Leitlinienkardiologie für den Patienten lohnt.

Die AHA hat die Qualitätsstandards der Hospitäler überprüft und allen jenen spezielle Auszeichnungen verliehen, die sich eng an den AHA/ACC-Empfehlungen orientieren (Get with the Guidelines-Award). In der Studie wurde die 30-Tage-Mortalität für Patienten mit Herzinsuffizienz und Infarkt an 4000 Hospitälern miteinander verglichen. Dabei fielen jene 9% der Kliniken positiv aus dem Rahmen, die den Award der AHA erhalten hatten: Ihre Mortalitätsraten waren signifikant besser. Damit kann jetzt nachweislich proklamiert werden, dass Qualitätsstandards auf dem Boden von Leitlinien auch die Behandlungs- und Betreuungsergebnisse verbessern.

■ Heidenreich PA, Lewis WR, LaBresh KA, et al. *Am Heart J* 2009;158:546–553

### Fortschritte in Genetik und Zelltherapie

In zwei separaten bevölkerungsweiten Genomstudien sind im letzten Jahr insgesamt 13 Gen-Varianten identifiziert worden, die mit erhöhtem systolischem oder diastolischem Blutdruck assoziiert sind. Jede Variante, so hieß es, hat nur einen kleinen Effekt auf den Blutdruck, zusammen aller-

dings könnten sie die Prognose beeinflussen. Zunächst verspricht man sich von diesen Entdeckungen ein besseres Verständnis der Druckregulation. Vielleicht ergeben sich daraus auch Ansätze, das Hypertonierisiko schon lange vor der Druckerhöhung zu erkennen und zu behandeln.

■ Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. *Nat Genet* 2009;DOI:10.1038/ng.384

■ Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. *Nat Genet* 2009;DOI:10.1038/ng.361

Die Zelltherapie, bislang in den klinischen Studien von eher mäßigem Erfolg gekrönt, wird in den Forschungslaboratorien weiter untersucht – mit wichtigen Fortschritten, allerdings diesmal nicht mit deutscher Beteiligung. Es ließ sich zeigen, dass induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) vom Menschen Kardiomyozyten bilden können, die alles tun, was Myozyten können müssen, also voll funktionieren. Die Konsequenz könnte sein, dass künftig vom Patienten iPS gewonnen werden, um daraus Kardiomyozyten zu züchten.

■ Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, et al. *Circ Res* 2009;104:e30–e41

### Marfan-Syndrom: Biomarker gefunden

Ein großer Schritt vorwärts ist im Verständnis des Marfan-Syndroms (Häufigkeit beinahe 1:5000) gelungen, nicht zuletzt, weil für diese autosomal-dominante Bindegewebskrankheit, die auch die Aorta in Mitleidenschaft zieht, ein Mausmodell existiert. Sowohl am Modell als auch an den Patienten ist nun ein Biomarker für diese Erbkrankheit gefunden worden, das TGF- $\beta$  (circulating transforming growth factor- $\beta$ ). Der Marker ist signifikant erhöht, wenn ein Marfan-Syndrom vorliegt, und hat eine enge Korrelation zum Durchmesser der Aortenwurzel. Die Wissenschaftler haben in Therapieversuchen am Tier und Patienten den Angiotensinblocker Losartan und Betablocker, auch beide kombiniert, eingesetzt und festgestellt, dass unter der Therapie mit diesen Substanzen der Spiegel dieses Biomarkers abnimmt.

■ Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, et al. *Circulation* 2009;120:526–532

### Durchbrüche in der Antithrombose

Für die antithrombotische Therapie war 2009 ein Jubeljahr, sowohl was die Entwicklung neuer, besserer Substanzen betrifft, als auch die Zulassung von Produkten, die bereits die Phase-3-Hürden überwunden ha-

ben. So ist in den USA und in Europa Prasugrel zugelassen worden. In die Top-Ten-Liste kamen nun zwei neue Substanzen, die ihre Feuertaufe gerade in Megastudien bestanden haben: Ticagrelor und Dabigatran.

In der PLATO-Studie (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) erhielten über 18 000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom entweder Ticagrelor oder die Standardmedikation Clopidogrel. Unter Ticagrelor war der primäre Endpunkt nach einem Jahr um relative 16% reduziert (Tod aus vaskulären Ursachen, Herzinfarkt oder Schlaganfall). Das Herzinfarktrisiko war um 16%, die vaskuläre Sterblichkeit um 21% vermindert – alles hochsignifikante Ergebnisse. Keinen Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen gab es hinsichtlich der Blutungskomplikationen. Yancy kommentierte in diesem Zusammenhang, dass seit einem Jahr nicht nur Clopidogrel zur Verfügung steht, sondern mit Prasugrel und Ticagrelor zwei Alternativen verfügbar sind, die eine Optimierung der Antithrombose beim akuten Koronarsyndrom bringen können.

Einen wahren Höhepunkt in der Geschichte der Antikoagulation brachte die RE-LY-Studie (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). Hier zeigte sich Dabigatran dem Warfarin überlegen, und zwar in der Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern. Eine Studie an 18 113 Patienten, die entweder 110 oder 150 mg Dabigatran oder eine individuelle Warfarin-Dosis erhielten. Nach einem Follow-up von zwei Jahren erreichte die Gruppe unter 110 mg Dabigatran die gleiche Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien wie die Warfarin-Gruppe, allerdings weniger hämorrhagische Blutungen als unter dem Antikoagulansklassiker.

In der 150-mg-Dabigatran-Gruppe kam es zu weniger Schlaganfällen und systemischen Embolien, jedoch zu ebenso vielen Hämorrhagien wie unter Warfarin.

Der größte Pluspunkt für die neue Substanz ist jedoch der Nachteil von Warfarin (Marcumar): Es bedarf keines Monitorings, keiner INH-Spiegelmessungen und keiner Dosisanpassungen – für die Patienten ein wahrer Segen.

■ Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057

■ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151

Dr. med. Jochen Aumiller ■