

Entwarnung für Calcium

Das kardiovaskuläre Risiko wird durch Calcium-Einnahme nicht beeinflusst

Die Empfehlung zur Einnahme einer Calcium-reichen Nahrung oder von Calcium-Supplementen im Rahmen der Osteoporose-Prophylaxe ist vor dem Hintergrund von Hinweisen, dass die Einnahme von Calcium in hoher Dosis mit oder ohne Vitamin D mit einem kardiovaskulären Risiko assoziiert sein könnte, mit Unsicherheit behaftet. Z. B. wird die Empfehlung gegeben, Supplemente nicht auf leeren Magen einzunehmen und nicht mehr als 500 mg auf einmal. Forscher aus dem Umfeld der Tuft University, Boston, Massachusetts stellten sich die Aufgabe, die Frage nach dem Einfluss der Calciumeinnahme auf das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei einer gesunden Allgemeinbevölkerung zu klären.

Randomisierte Studien, prospektive Kohorten- und Nested-Control-Studien mit Daten zu Nahrungs- oder supplementiertem Calcium mit oder ohne Vitamin D und kardiovaskulärem Outcome wurden ausgewählt. Die Untersuchungen fanden keinen statistischen Unterschied im Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität zwischen den Gruppen, die Calcium oder Calcium plus Vitamin D als Supplement bekamen und denjenigen, die Placebo erhielten.

Die Kohortenstudien ergaben keine konsistente Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Gesamt-, Ernährungs- oder supplementierter

Calciumeinnahme und kardiovaskulärer Mortalität und eine stark inkonsistente Dosis-Antwortbeziehung zwischen Calciumeinnahme und Risiko für Schlaganfall oder Schlaganfallmortalität.

Als Limitation dieser Aussage angegeben werden die Tatsachen, dass kardiovaskuläre Ereignisse sekundäre Endpunkte in den Ursprungsstudien waren und dass Daten über sehr hohe Calciumeinnahme spärlich sind.

Zusammenfassend kommen die Autoren zum Schluss, dass Calciumeinnahme in einem Bereich von 2000 bis 2500 mg/Tag nicht mit einem kardiovaskulären Risiko einhergehen. In Übereinstimmung mit diesem Befund steht die Feststellung, dass der Mechanismus, über welchen Calcium das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen soll, unklar ist. Als möglicher Mechanismus wurden Gefässverkalkungen vorgeschlagen, wie sie in Studien mit Personen mit Niereninsuffizienz gefunden wurden. Indessen traten in der Allgemeinbevölkerung unter Calcium keine gehäuften Gefässverkalkungen auf.

▼ HKS

Quelle: Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk - An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Mei Chung et al. Ann Intern Med. 2016;165:856-866

Gesundheitliche Schäden durch Nikotin

Keine Grenzdosis für risikofreien Konsum

Rauchen kann der Gesundheit schaden. Aktuell werden verschiedene Modalitäten ausprobiert, die erlauben sollen, diese Gefährdung zu verringern bei gleichzeitig erhaltenem Genuss, also gewissermassen, den «Fünfer und das Weggli» zu erhalten.

Eine zunehmende Anzahl von Rauchern geht von der Annahme aus, dass das Rauchen von weniger als 10 Zigaretten pro Tag oder von e-Zigaretten bedenkenlos sei. Zwei aktuelle Studien nehmen sich dieser Fragestellung an.

In einer prospektiven Kohortenstudie von 290 215 Erwachsenen (NUH-AARP Diet and Health Study) wurde die Assoziation von Mortalität (allgemein und ursachenspezifisch) und Langzeit-Rauchen beim Konsum von weniger als 1 bis 10 Zigaretten pro Tag (ZPT) untersucht (1). Die Individuen, welche konsistent weniger als 1 resp. 1 bis 10 ZPT rauchten und nicht früher mehr geraucht hatten, wiesen eine um 64 resp. 87% erhöhte allgemeine Mortalität auf (HR 1.64; 95% CI, 1.07–2.51 resp. HR, 1.87; 95% CI, 1.64–2.13) und auch die Raucher-assoziierte Mortalität insbesondere infolge Lungenkrebs war beträchtlich erhöht (HR, 9.12; 95% CI, 2.92–28.47, resp. HR, 11.61; 95% CI, 8.25–16.35). Selbst wenn Raucher von konsistent wenigen ZPT mit 50 Jahren aufhören zu rauchen bleibt ihr Risiko signifikant erhöht, aber mit einer HR von rund 1.4 in deutlich geringerem Ausmass.

Über die Effekte des Konsums von elektronischen Zigaretten wurden bisher wenige Studien durchgeführt. Bei 2086 jugendlichen Teilnehmern an der Southern California Children's Health Study wurde

die Assoziation von bronchitischen Symptomen (Husten, Auswurf, Bronchitis) und Giemen mit dem Konsum von e-Zigaretten untersucht (2). Bei ehemaligen e-Zigaretten-Rauchern war das Risiko für bronchitische Symptome annähernd verdoppelt und für aktuelle Raucher 2.02-fach erhöht (OR 1.85; 95% CI, 1.37–2.49 resp. OR 2.02; 95% CI, 1.42–2.88), wobei auch eine Abhängigkeit von der Dosis aufgewiesen werden konnte. Da viele e-Zigaretten-Raucher vorgängig normale Zigaretten konsumiert haben, wurden entsprechende Korrekturen durchgeführt, nach denen das Risiko für bronchitische Symptome erhöht blieb, wie auch für Personen ohne vorgängigen Zigarettenkonsum. Einzig das Symptom Giemen wurde nur nach konventionellem Zigarettenkonsum beschrieben.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass beim Rauchen offensichtlich keine Grenze besteht, unterhalb welcher kein Risiko bestehen würde. Kurzfristig ist auch der Konsum von e-Zigaretten mit bronchitischen Symptomen assoziiert, Langzeitdaten müssen abgewartet werden. Die in Zukunft auf den Markt kommenden Nikotin-Produkte, die mit einem reduzierten Risiko einhergehen sollen, z.B. durch Erhitzung von Nikotin auf lediglich rund 300 Grad, werden sich in entsprechenden Studien der Realität zu stellen haben.

▼ HKS

Quelle:

1. Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Inoue-Choi M. et al. JAMA Intern Med. 2016 Dec 5. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.7511.
2. Electronic-cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. McConnell R. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Nov 2. [Epub ahead of print].

Das Risiko steigt altersabhängig

Wie steht es mit der gastrointestinalen Sicherheit der direkten oralen Antikoagulantien?

Auch unter den direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) wird ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von gastrointestinalen (GI) Blutungen beobachtet.

Über das relative Risiko verschiedener Produkte ist wenig bekannt. Forscher der Mayo Clinic, Rochester, haben eine retrospektive Studie an in 3 Kohorten aufgeteilten Daten von privat- und Medicare-versicherten Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern durchgeführt, welche zwischen 1. Oktober 2010 und 28. Februar 2015 mit Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban behandelt worden sind. Es konnten Daten von 31 574 Patienten über Rivaroxaban vs. Dabigatran, von 13 084 Patienten über Apixaban vs. Dabigatran und von 13 130 Patienten über Apixaban vs. Rivaroxaban verglichen werden. Die Auswertung erfolgte mittels Cox-Regression, welche erlaubt, den Einfluss der Behandlungsart auf das Risiko zu berechnen. Die Patientencharakteristika waren in den Kohorten ausgeglichen. GI Blutungen traten unter Rivaroxaban häufiger auf als unter Dabigatran (HR 1.20; 95% CI, 1.00–1.45), jedoch seltener unter Apixaban als unter Dabigatran (HR 0.39; 95% CI, 0.27–0.58; $P < .001$) und

als unter Rivaroxaban (HR 0.33; 95% CI, 0.22–0.49; $P < .001$). Das GI Blutungsrisiko war bei Patienten mit 75 Jahren und älter erhöht. Dabei war es bei den hoch betagten unter Apixaban sowohl seltener als unter Dabigatran (HR 0.45; 95% CI, 0.29–0.71) als auch unter Rivaroxaban (HR 0.39; 95% CI, 0.25–0.61). Im Median dauerte es weniger als 90 Tage bis zur GI Blutung unter Apixaban und Rivaroxaban und weniger als 120 Tage unter Dabigatran.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass in ihrer Bevölkerungs-basierten Studie Apixaban in allen Altersgruppen das günstigste gastrointestinale Sicherheitsprofil aufwies und dass das GI Blutungsrisiko mit dem Alter ansteigt und bei Personen über 75 Jahren am grössten ist. Bemerkenswert, dass die beiden Präparate, die zweimal pro Tag dosiert werden müssen, auch in dieser Studie besser abschneiden als das Präparat mit einmal täglicher Dosierung. Es scheint sich herauszukristallisieren, dass Patientenkomfort und ev. auch Compliance mit Sicherheit konkurrenzieren.

▼ HKS

Quelle: Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: a Large Population-based Study. Abraham NS et al. Gastroenterology. 2016 Dec 30. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018. [Epub ahead of print]

GLAGOV-Studie

IVUS-Untersuchung zeigt Plaqueregression mit PCSK9-Inhibitor

GLAGOV (Global Assessment of Plaque ReGression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound) ist eine placebokontrollierte Studie, die 968 Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung einschloss und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Statin-Monotherapie oder einer Statin-Therapie plus Evolocumab (20 mg/Monat subkutan injiziert) zuteilte. Zu Beginn der Studie wurde eine invasive Koronarangiografie, die eine intravaskuläre Ultraschallmessung (IVUS) einschloss durchgeführt und damit die intrakoronare Plaquelast bestimmt. Nach 18 Monaten wurde diese IVUS-Messung wiederholt und der primäre Endpunkt (prozentuale Änderung der Plaquelast) und der sekundäre Endpunkt (Änderung des totalen Plaquevolumens) bestimmt. Ein weiterer Endpunkt war der prozentuale Anteil an Patienten, die eine Regression bzw. Zunahme ihrer Plaquelast erfahren hatten.

Wie in anderen Untersuchungen mit Evolocumab wurde eine eindrucksvolle Reduktion des LDL-Cholesterins unter Evolocumab zusätzlich zur Statintherapie im Vergleich zur Statin-Monotherapie (Placebo) gefunden (0.95 mmol/l vs. 2.4 mmol/l; $p < 0,001$). Die Plaquelast stieg um 0,05% in der Placebogruppe und fiel um 0,95% ($p < 0,0001$) in der Evolocumab-Gruppe. Auch beim sekundären Endpunkt (Änderung des totalen Plaquevolumens) konnte eine signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie von 5,8 mm² im

Vergleich zu -0,9 mm² unter der Statin-Monotherapie erreicht werden ($p < 0,0001$).

Der Anteil an Patienten, die eine Plaque-Regression erreichten, war in der Evolocumab-Gruppe signifikant grösser als in der Placebogruppe (64,3 vs. 47,3%). Es wurde über den Zeitraum von 18 Monaten keine relevante Zunahme von Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Statin-Monotherapie beobachtet.

Die Studie wurde zwar mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv durchgeführt und die Beobachtungszeit war relativ kurz, zudem ist es keine klinische Endpunktstudie. Viele vorangegangene IVUS-Studien konnten indessen eine klinische Relevanz für die untersuchten primären und sekundären Endpunkte nachweisen. Die Ergebnisse erscheinen dementsprechend vielversprechend und geben Anlass zu Hoffnung, dass die PCSK9-Hemmer das Potenzial haben, auch klinische Endpunkte positiv beeinflussen zu können. Entsprechende Anhaltspunkte gibt es aus retrospektiven Analysen von Studien mit PCSK9-Inhibitoren. Die finalen Outcome-Resultate der FOURIER-Studie an 27 500 Patienten unter Evolocumab werden für die erste Hälfte des nächsten Jahres erwartet.

▼ WFR

Quelle: Nicholls SJ et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 2373-2384