

Aber welche Kontraindikation ist „absolut“?

Diese Definition einer „Kontraindikation“ stellen die beiden Kommentatoren in ihrem Editorial allerdings zur Diskussion: „Häufig sind Kontraindikationen gegen orale Antikoagulanzen relativ und subjektiv.“ Nur sehr wenige Kontraindikationen seien wirklich „absolut“ wie intrakranielle Tumore oder intrazerebrale Blutungen aufgrund einer Amyloidangiopathie.

In der aktuellen Studie waren Blutbildstörungen der häufigste Grund für eine Kontraindikation (75%). Aber selbst solche vermeintlich dauerhaften Kontraindikationen sind nach Ansicht der Studienautoren um Prof. Benjamin Steinberg nicht immer 100% in Stein gemeißelt: Die aktuellen Ergebnisse würden verdeutlichen, dass selbst Kontraindikationen wie hämatologische Erkrankungen und intrakranielle Blutungen weniger strikt gehandhabt werden sollten.

#### *Nutzen gegen das Risiko abwägen*

John und Sharma teilen diese Ansicht und nennen als praktisches Beispiel die Sichelzellanämie. Bei dieser Hämoglobinopathie sei das thrombotische Risiko hoch, das Blutungsrisiko hingegen niedrig. „Somit tut der Hämatologe besser daran, das thrombotische Risiko gegen das Blutungsrisiko abzuwägen, statt vorschnell das Label ‚Kontraindikation wegen Blutbildstörung‘ festzulegen“, schreiben sie. Zudem würden manche Situationen wie großvolumige gastrointestinale Blutungen nur zweitweise eine Kontraindikation gegen eine OAK darstellen.

„Die große Herausforderung ist deshalb, die relativen von den absoluten Kontraindikationen für OAK klar abzugrenzen, um jene Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu identifizieren, bei denen der Nutzen einer OAK das Blutungsrisiko überwiegt“, lautet ihr Fazit. LAA-Verschluss eine Alternative, aber nicht routinemäßig. Wenn tatsächlich eine Kontraindikation für eine Langzeit-Antikoagulation vorliegt, gibt es heute mit dem katheterbasierten Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA) eine „mechanische“ Alternative zur medikamentösen Schlaganfallprophylaxe (in der ESC-Leitlinie von 2016 als Klasse IIb-Empfehlung aufgeführt). Die Editorial-Verfasser bezweifeln allerdings, dass der LAA-Verschluss eine OAK momentan routinemäßig ersetzen kann. Das Risiko für Device-bezogene Thrombosebildung sei mit einer in Studien gezeigten jährlichen Rate von 7,2% hoch. Zudem stehe ein direkter Vergleich der Occluder mit den NOAKs noch aus.

Studie mit Limitationen. Grundsätzlich ist bei Interpretation einer solchen retrospektiven Analyse Vorsicht geboten. Auch wenn auf diverse Faktoren adjustiert wurde, bringt sie Limitationen mit sich. So hatten die Patienten, die trotz Kontraindikation OAK erhalten haben, deutlich bessere Voraussetzungen als jene ohne medikamentöse Schlaganfallprophylaxe: Sie waren jünger, hatten im der Vergangenheit seltener schwere Blutungsereignisse, einen geringeren CHA2DS2-VASc-Score usw.. Eine differenzierte Auswertung des Outcomes in Abhängigkeit der jeweiligen Kontraindikation gab es nicht.

#### **Chilipfeffer im Essen: Ist scharfes Würzen von kardioprotektiver Wirkung?**

Dirk Einecke

Wer seine Mahlzeiten regelmäßig mit Chilipfeffer würzt, verringert so möglicherweise sein Risiko, an kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen zu sterben, legen Ergebnisse einer Studie aus Italien nahe. Die aktuelle Studie lässt unter anderem durch das Ausmaß des gefundenen Assoziation des scharfen Würzens mit einer kardiovaskulären Risikoreduktion aufhorchen. Bisherige Studien aus China oder aus den USA hatten eine um 14% bzw. 13% geringere Gesamtsterblichkeit berichtet, wenn Personen ihr Essen scharf zu würzen pflegten. Assoziation mit einer um 23% niedrigerer Gesamtsterblichkeit. Die italienische Autorengruppe berichtet nun über eine um 23% geringere Gesamtsterblichkeit. Die kardiovaskuläre und die zerebrovaskuläre Sterblichkeit lagen sogar um 34% bzw. 61% niedriger, das Risiko einer ischämischen Herzerkrankung sank um 44% - jeweils im Vergleich zu Personen, die niemals oder selten Chilipfeffer verwendeten. Die Autoren hatten für ihre Studie 22 811 erwachsenen Bewohner der süditalienischen Region Molise nach den Essensgewohnheiten befragt und anschließend 8,2 Jahre nachverfolgt. Verglichen wurde das Schicksal von 23,4% der Patienten aus der Studienpopulation, die ihr Essen regelmäßig mit Chilipfeffer würzten, im Vergleich zu 33,7%, die nie oder nur selten Schärfe in ihre Mahlzeiten brachten. Auf die Krebssterblichkeit hatten die Chilischoten keinen Einfluss. Bei der Auswertung korrigierten die Studienautoren für viele andere Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Adhärenz zu einer mediterranen Ernährungsweise. Keiner dieser Faktoren schien einen Einfluss auf die protektiven Wirkungen des Chilipfeffers zu haben.

Vorsicht mit retrospektiven Analysen

Die Frage ist nun, ob man tatsächlich mit so einer simplen Maßnahme wie dem scharfen Würzen das kardiovaskuläre Risiko in einem solch relevanten Ausmaß reduzieren kann? Die wesentliche Kritik an dieser sowie an älteren Studien zu dem Thema besteht darin, dass es sich um retrospektive Assoziationsstudien handelt. Zur definitiven Klärung der Frage werden wir auf prospektive Interventionsstudien warten müssen, schreibt Dr. David Spence vom Stroke Prevention and Atherosclerosis Research Center in London, Ontario/Kanada, in einem begleitenden Editorial.

Biologisch plausibler Effekt

Biologisch scheint der protektive Effekt scharfer Gewürze aber zumindest teilweise plausibel, weil für den wesentlichen Wirkstoff der Chilischote Capsaicin in experimentellen wie klinischen Studien günstige Effekte auf Funktionen des Herzkreislaufsystems und auf metabolische Vorgänge sowie antiinflammatorische Wirkungen nachgewiesen wurden.

Entscheidend scheint aber das komplette Ernährungsmuster und weniger eine einzelne Nahrungskomponente zu sein, schreibt Spence. Besonders günstig sei eine mediterrane Kost, reich an Früchten, Obst, Fisch und Vollkorn. Mit einer Prise Tabasco wird man aus dem amerikanischen Fastfood kein gesundes Essen zaubern können.

Kardiologisches Zentrum



CHRISTLICHES KRANKENHAUS  
QUAKENBRÜCK



ST. ANNA KLINIK  
LÖNNINGEN

## Newsletter Kardiologie



**Ausgabe: Februar 2020**

- ~ *Zerebroprotektive Wirkung von Ticagrelor nach Schlaganfall oder TIA*
- ~ *Ein Dilemma: Bessere Prognose mit Antikoagulation – trotz Kontraindikation*
- ~ *Chilipfeffer im Essen: Ist scharfes Würzen von kardioprotektiver Wirkung?*

**Wissenschaftliche Leitung:**

**Fadi Al Abdullah, MD**

Chefarzt des Kardiologischen Zentrums  
Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie, Spezielle Rhythmologie,  
Interventionelle Kardiologie, Hypertensiologie-DHL

## Zerebroprotektive Wirkung von Ticagrelor nach Schlaganfall oder TIA

Ticagrelor in Kombination mit ASS scheint Patienten mit akutem Schlaganfall oder TIA vor erneuten Schlaganfällen schützen zu können. Darauf lässt eine „Top-Line“-Ankündigung des Sponsors der THALES-Studie schließen. Allerdings ist ein erhöhtes Blutungsrisiko in Rechnung zu stellen.

In der randomisierten placebokontrollierten THALES-Studie konnte mit Ticagrelor additiv zu ASS eine „statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion“ des Risiko für den primären Endpunkt erzielt werden, informiert das Unternehmen AstraZeneca als Studiensponsor in einer aktuellen Pressemitteilung. Wie bei der Ankündigung sogenannter „Top-Line“-Ergebnisse üblich werden noch keine detaillierten Informationen zum Studienausgang geliefert. Die kompletten Ergebnisse der multinationalen Studie sollen in nächster Zeit bei einem noch nicht genannten medizinischen Kongress vorgestellt werden.

THALES ist aufgrund der Erfahrung konzipiert worden, dass bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) das Risiko für ein ischämisches Rezidivereignis in den ersten Tagen und Wochen nach dem Akutereignis sehr hoch ist. Schon einmal ist in einer großen Studie der Versuch unternommen worden, in dieser kritischen Phase die medikamentöse Sekundärprävention durch Thrombozytenhemmung mit Ticagrelor zu verbessern.

### Erfahrungen aus der SOCRATES-Studie

In der SOCRATES-Studie sind bei mehr als 13.000 Patienten mit Symptomen einer zerebralen Ischämie zwei plättchenhemmende Monotherapien – nämlich Ticagrelor versus ASS – bezüglich ihrer präventiven Wirkung auf ischämische Rezidivereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt, Tod) im Zeitraum der ersten 90 Tage verglichen worden. Für den kombinierten Studienendpunkt konnte in der 2016 publizierten Studie allerdings nur eine nicht signifikante Risikoreduktion ( $p=0,07$ ) durch Ticagrelor im Vergleich zu ASS nachgewiesen werden. Sekundäre Analysen brachten bei alleiniger Betrachtung von Schlaganfall-Rezidiven (fast 90% aller primären Endpunktereignisse) dann aber eine signifikante Risikoreduktion durch Ticagrelor zum Vorschein. Das war der Ausgangspunkt für einen neuen Vergleich in der THALES-Studie - jedoch unter veränderten Vorzeichen. Diesmal sollte nicht Ticagrelor mit ASS, sondern eine duale Ticagrelor/ASS-Kombination mit einer ASS-Monotherapie verglichen werden.

Dafür sind mehr als 11.000 Patienten mit weniger schwerem ischämischen Schlaganfall (minor ischemic stroke) oder „Hochrisiko“-TIA in die Studie aufgenommen worden.

### Nutzen/Risiko-Profil noch unklar

Primärer Studienendpunkt war diesmal - bei Nicht-Berücksichtigung von Herzinfarkten - die Kombination der Ereignisse Schlaganfall und Tod in den ersten 30 Tagen nach dem Indexereignis. Hier hat es laut „Top-Line“-Ankündigung eine signifikante Reduktion durch duale Plättchenhemmung mit Ticagrelor/ASS versus ASS allein gegeben, für die - so lässt sich vermuten - wohl die Abnahme von Schlaganfall-Rezidiven ausschlaggebend war.

Dass eine duale Plättchenhemmung (DAPT) mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist, ist aus Studien bei Patienten mit Koronarerkrankung bestens bekannt. Auch in der THALES-Studie sei in der Gruppe mit Ticagrelor/ASS-Therapie eine erwartete Zunahme von Blutungskomplikationen beobachtet worden, teilt AstraZeneca in der Presseinformation mit. Primärer Sicherheitsendpunkt der Studie sind schwere Blutungen gemäß GUSTO-Definition.

Ungeachtet des positiven Ergebnisses bezüglich der Wirksamkeit lässt sich derzeit somit nicht absehen, welches Nutzen/Risiko-Profil für Ticagrelor am Ende aus der Reduktion ischämischer Ereignisse einerseits und der Zunahme von Blutungskomplikationen andererseits in THALES resultiert und ob dieses Profil günstig genug ist, um eine Übernahme in die Routinepraxis zu rechtfertigen. Aufschluss darüber wird erst bei Kenntnis der kompletten Ergebnisse zu erhalten sein.

### Ein Dilemma: Bessere Prognose mit Antikoagulation – trotz Kontraindikation *Veronika Schlimpert*

Patienten mit Vorhofflimmern haben einer aktuellen Studie zufolge ein geringeres Sterberisiko, wenn sie trotz relativer Kontraindikation orale Antikoagulanzen (OAK) einnehmen – allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos. Ärzte sind in der Bredouille: trotzdem antikoagulieren?

Ärzten bleibt bei einigen Vorhofflimmern-Patienten oft nur die Wahl zwischen Pest und Cholera. Denn ausgerechnet jene Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, sind in der Regel auch besonders gefährdet, einen Schlaganfall zu erleiden.

In einer aktuellen Beobachtungsstudie wurden das prognostische Outcome zweier Behandlungsstrategien gegenübergestellt: eine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe mit OAK trotz blutungsbedingter Kontraindikation vs. keine OAK.

### Geringeres Sterberisiko, aber mehr Blutungen

Demzufolge scheinen Patienten summa summarum über einen Zeitraum von drei Jahren eine bessere Prognose zu haben, wenn sie trotz relativer Kontraindikation mit OAK behandelt werden: Ihr Sterberisiko war um 21% signifikant geringer ( $p<0,001$ ), Schlaganfälle und Klinikeinweisungen kamen ebenfalls marginal seltener vor (adjustierte Hazard Ratio, HR: 0,90 bzw. 0,93;  $p=0,03$  bzw.  $p<0,001$ ).

Die Kehrseite der trotz Kontraindikation durchgeführten OAK-Therapie war wenig überraschend das um 42% höhere Risiko für intrakranielle Blutungen ( $p<0,001$ ).

### Fazit: Gewisse Patienten evtl. trotzdem antikoagulieren

Diese Ergebnisse deuten an, dass eine Subgruppe von Patienten trotz relativer Kontraindikation gegen OAK von einer oralen Antikoagulation profitieren könnte, obwohl sich deren Blutungsrisiko dadurch relativ erhöhe, resümierten Prof. Roy John, New York, und Dr. Deva Sharma, Tennessee, in einem zur Studie begleitenden Editorial. Insgesamt fanden sich in der Stichprobe von US-Versicherten 26.684 Patienten, die aufgrund einer Kontraindikation gegen OAK keine Antikoagulation erhalten haben; 12.454 Patienten wurden trotz vermeintlicher Kontraindikation mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt (zur Studienzeit [2007 bis 2010] waren die NOAKs noch nicht verfügbar). Alle Patienten waren über 65 Jahre alt und wiesen einen CHA2DS2-VASc-Score von  $\geq 2$  auf.

### 5 Kontraindikationen gegen OAK

Als Kontraindikation gegen eine OAK galt das Vorliegen von einer oder mehrerer der folgenden 5 Bedingungen:

- Intrakranielle Tumore,
- schwere, dauerhafte Blutbildstörungen wie Thrombozytopenien, Hämoglobinopathien, Anämien, maligne hämatologische und lymphatische Erkrankungen,
- schwere oder großvolumige gastrointestinale Blutungen,
- intrakranielle Hämorrhagien (traumatisch und nichttraumatisch),
- terminale Niereninsuffizienz.