



PROVE-IT, WATCH, DINAMIT, SCD-HeFT – Kardiologie aktuell und kommentiert

UWE BEISE

Die CardioAcademy hat ihre Update-Symposien fortgesetzt mit Berichten vom Kongress des American College of Cardiology (ACC), der vom 7. bis 10. März 2004 in New Orleans stattfand. Eine Woche nach dem Ende des ACC stellten in Bern Kardiologen unter Leitung von Professor Bernhard Meier, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitäts-spital Bern, die Highlights der amerikanischen Tagung vor.

Gefährliche Blutdrucksenkung

Bernhard Meier wartete gleich mit einem überraschenden Studienergebnis auf, das der Berner «Emigrant» Professor Franz Messerli in New Orleans, seiner derzeitigen Wirkungsstätte, präsentiert hatte. Demnach ist es – zumindest bei Patienten mit

einer koronaren Herzkrankheit (KHK) – nicht ratsam, den diastolischen Blutdruck so weit wie möglich zu senken. Im Gegenteil scheint es so zu sein, dass bei einem Absinken des diastolischen Druckes unter 85 mmHg das Risiko, zu versterben, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, zunimmt, «besonders massiv bei Werten unter 75 mmHg». Messerli hatte diese Erkenntnis als einen Nebenbefund aus der INVEST-Studie herausgearbeitet. An dieser Untersuchung nahmen über 20000 Patienten mit KHK und Hypertonie teil, die entweder Verapamil SR oder Trandolapril zur Blutdrucksenkung einnahmen.

Nach Auffassung von Meier sind die Befunde nur zum Teil plausibel. Da das Herz beziehungsweise die Koronarien in der Diastole durchblutet werden, seien Koronarprobleme bei zu starkem Druckabfall pathophysiologisch durchaus nachvollziehbar. Warum aber auch das Schlaganfallrisiko bei sehr niedrigem diastolischem Blutdruck steigt, ist demgegenüber nicht ohne weiteres einsichtig. Angesichts der grossen Teilnehmerzahl äusserte Meier aber keine Zweifel an der Gültigkeit der Studienergebnisse. Sein Fazit lautete deshalb: Es ist gut und richtig, den diastolischen Blutdruck unter 100 mmHg zu senken, «darüber hinaus müssen wir unsere Patienten aber nicht quälen, um möglichste niedrige Werte zu erreichen».

Unter dem Signet CardioAcademy berichten wir im Sinne einer Medienpartnerschaft von den im Anschluss an wichtige internationale Kongresse von CardioAcademy in verschiedenen Schweizer Städten organisierten Update-Symposien.

Lipidsenkung – je stärker, desto besser

Das gerade Gegenteil scheint hinsichtlich der Lipidsenkung zu gelten. Hier scheint sich zu bewahrheiten, dass eine intensive, hochdosierte Statinbehandlung einen zusätzlichen Nutzen einbringt. Ans Tageslicht hat dies die PROVE-IT Studie gebracht, deren Ergebnisse Privatdozent Stephan Windecker in Bern zusammenfasste. Eigentlich war die Untersuchung initiiert worden, um die Äquipotenz einer Standarddosis von 40 mg Pravastatin gegenüber der Hochdosis von 80 mg Atorvastatin unter Beweis zu stellen.

An der Studie nahmen 4162 Patienten teil, die innerhalb der letzten 10 Tage ein akutes Koronarsyndrom erlitten hatten. Zu je einem Drittel wiesen die Teilnehmer(innen) eine instabile Angina pectoris, einen Nicht-ST-Hebungs-Infarkt oder einen

Die Beiträge unter dem Signet CardioAcademy entstehen in Kooperation von ARS MEDICI mit CardioAcademy. Die in CardioAcademy zusammengeschlossenen Kardiologen übernehmen die volle Verantwortung für die Inhalte der Update-Symposien und autorisieren die Berichterstattung darüber. Sie sind frei in der Auswahl der Themen und haben sich einer unabhängigen Fortbildung verpflichtet.

CardioAcademy ist eine Initiative der Firma Pfizer und wird von ihr finanziell getragen. Die redaktionelle Berichterstattung wird von Pfizer finanziell unterstützt. Auf die Auswahl der Themen und den Text nimmt die Firma keinen Einfluss.

PROVE-IT, WATCH, DINAMIT, SCD-HeFT – Kardiologie aktuell und kommentiert

Weitere Studienergebnisse – in Stichworten

Infarktmortalität rückläufig

Die Infarktmortalität ist von 1994 bis 2002 deutlich gesunken – bei Frauen um 34 Prozent, bei Männern um 23 Prozent, bei Diabetikerinnen sogar um 45 Prozent. Das geht aus einem von Genentech finanzierten amerikanischen Infarktregister hervor, in dem Daten von 1,5 Millionen Patienten gesammelt sind. Professor Meier wertete dies als Erfolg der konsequenteren medikamentösen und invasiven Therapie. «Besonders stark profitierten Patienten mit einem hohen Risiko von der modernen Medizin.»



Perkutane Mitralklappenreparatur

Eine Mitralklappeninsuffizienz kann auch auf perkutanem Weg korrigiert werden. Bislang wurden 10 Patienten mit einem perkutan einsetzbaren Clip von Avale behandelt, analog zur chirurgischen Alfieri-Technik. Bei 7 Patienten gelang der Eingriff technisch, bei zwei war die Koadaptation ungenügend, und bei einem glitt der Clip vom Segel ab, was zu einem Prolaps führte. Ansonsten gab es keine Komplikationen. Mit der Methode könnte im Katheterlabor bei ausgewählten Patienten die Mitralklappeninsuffizienz zumindest gelindert werden.



Neues Krankheitsbild: Pulmonalvenenstenose nach Ablation

Als iatrogene Folge einer Vorhofflimmerablation kann eine Pulmonalvenenstenose auftreten. Bei der Intervention, die bei medikamentös nicht korrigierbarem Vorhofflimmern indiziert ist, werden die Gebiete, in denen das Flimmern generiert wird, vercocht. Infolge des Eingriffs kann sich dabei an der Mündung der Pulmonalvenen eine Stenose entwickeln. Die Patienten klagen über Husten, Dyspnoe und erleiden sonst nicht erklärbare Lungeninfekte. Die Stenose kann offenbar nur schwer mit einem Stent behoben werden. Die Restenoseeraterate beträgt nach kurzer Zeit über 50 Prozent.



Rimonabant – ein neues «Wundermittel»?

Für Furore sorgt der Cannaboid-Rezeptorblocker Rimonabant. Mit der neuen Substanz lässt sich offenbar das Gewicht von Adipösen deutlich senken. In der RIO-Lipids-Studie konnte in einem Jahr eine Gewichtsabnahme um 15 Pfund erzielt werden. Das Medikament senkt zudem die Triglyzeride, erhöht HDL und soll auch bei der Raucherentwöhnung helfen. An der STRATUS-Studie nahmen 800 Raucher teil, die bereits mehrmals erfolglos versucht hatten, das Rauchen aufzugeben. Nach 10-wöchiger Therapie mit Rimonabant waren noch 36 Prozent nikotinfrei.

Infarkt mit ST-Hebung auf. Alle Patienten erhielten die übliche medikamentöse und invasive Standardtherapie (bei 70 Prozent wurde eine Revaskularisierung vorgenommen). Im Anschluss daran erfolgte die Randomisierung. Die eine Hälfte der Teilnehmer erhielt die Pravastatin-Standardtherapie, die andere die Hochdosistherapie mit Atorvastatin. Die Studienteilnehmer wiesen dabei zu Studienbeginn gesamthaft keine besonders hohen Cholesterinwerte auf – diese lagen im Bereich zwischen 5 und 6 mmol/l (200 und 240 mg).

Bei der Auswertung nach zwei Jahren zeigte sich, dass es gelungen war, mit der

Standarddosis von 40 mg Pravastatin das LDL-Cholesterin auf durchschnittlich 95 mg/dl (2,46 mmol/l) zu senken, also knapp unter den zurzeit geltenden Ziel-LDL. Mit Atorvastatin führte die Senkung hingegen deutlich darüber hinaus – auf einen durchschnittlichen LDL von 62 mg/dl (1,6 mmol/l). Die zusätzliche Cholesterinsenkung schlug dabei nicht nur als reine Laborkosmetik zu Buche, sie fand auch in einer besseren Wirksamkeit ihren Niederschlag: Den primären Endpunkt – eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris mit Rehospitalisation, Revaskularisierung und Hirnschlag – erreichten unter Pravastatin 26,5 Prozent,

unter Atorvastatin jedoch nur 22,4 Prozent der Patienten. Absolut sank damit das Risiko unter der hohen Statindosis um 4 Prozent, relativ gesehen um 16 Prozent. «Wir wissen nun, dass wir die bisherigen Richtwerte unterbieten sollten», meinte Windecker. Allerdings wisse man derzeit noch nicht, auf welchen Wert man das Ziel-LDL nun neu definieren sollte. Windecker machte darauf aufmerksam, dass die Unterschiede in den Behandlungsgruppen bereits sehr früh, nach 30 Tagen, erkennbar waren «und sich die Schere dann immer weiter öffnete». Das galt prinzipiell für alle ausgewerteten Subgruppen und für alle einzelnen Endpunkte

PROVE-IT, WATCH, DINAMIT, SCD-HeFT – Kardiologie aktuell und kommentiert

mit Ausnahme der Schlaganfälle. Allerdings fielen die Vorteile der intensiven Lipidsenkung in der (relativ kleinen) Gruppe der über 65-Jährigen und bei den mit Statinen vorbehandelten Patienten nur gering aus (relative Risikoreduktion 4,2 bzw. 4,8%). Das frühe Ansprechen der Hochdosistherapie könnte nach Auffassung des Berner Kardiologen für eine plaque-stabilisierende Wirkung von Statinen sprechen. Bisherige Untersuchungen bei Patienten mit chronischer KHK hatten gezeigt, dass sich die Statintherapie erst nach 1 bis 2 Jahren in ihrem Nutzen bemerkbar macht.

Angesichts des Therapieerfolgs stellt sich jedoch die Frage, wie sicher hoch dosierte Statine sind. In der PROVE-IT waren unter 80 mg Pravastatin häufiger erhöhte Leberwerte registriert worden. Allerdings traten schwere Nebenwirkungen, etwa die gefürchtete Rhabdomyolyse, nicht häufiger auf als unter 40 mg Atorvastatin, was Windecker dazu veranlasste, der Hochdosistherapie eine gute Sicherheit zu bescheinigen.

Die Überlegenheit und Sicherheit einer Statin-Hochdosistherapie bestätigte sich anscheinend auch bei Patienten mit einer KHK. Das ergab die ALLIANCE-Studie, an der knapp 2500 Patienten teilnahmen. Unter 80 mg Atorvastatin fiel die Infarktrate im Laufe von vier Jahren um 47 Prozent geringer aus als unter 40 mg Pravastatin. Das Risiko, den primären Endpunkt – eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, plötzlichem Herztod, instabiler Angina pectoris – zu erreichen, war unter der intensiven Lipidtherapie um 17 Prozent verringert. Meier sprach von «sensationellen Befunden», die nun unmittelbar in die Praxis umgesetzt werden könnten. «Wir können die Lipide bei Risikopatienten nicht tief genug absenken», meinte er. Zugleich gab er aber zu bedenken, dass die Unterschiede zwischen Pravastatin und Atorvastatin bei über 65-Jährigen und bei jenen mit besonders niedrigen Cholesterin-Ausgangswerten nur marginal ausgefallen waren, weshalb diese Patienten womöglich nicht unbedingt aggressiv lipidsenkend behandelt werden müssten.

Welches ist die beste anti-thrombotische Therapie?

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, eine antithrombotische Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durchzuführen. Allein ungeklärt ist bis heute, ob sich eines der Behandlungsregime durch eine bessere Wirksamkeit hervorhebt. Um diese Frage ging es in der WATCH-Studie. An ihr nahmen fast 1600 Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Auswurffraktion von unter 35 Prozent teil. Wie Privatdozent Roger Hullin berichtete, erhielten die Teilnehmer(innen) entweder Warfarin – eingestellt auf INR zwischen 2,5 und 3,0 –, Acetylsalicylsäure (ASS) (162 mg/dl tgl.) oder Clopidogrel (75 mg tgl.). Nach einem Follow-up von 23 Monaten ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf das Risiko, zu versterben, einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden. Allerdings mussten Patienten in der Aspirin-Gruppe häufiger hospitalisiert werden. Im Prinzip, so das Fazit von Hullin, könne man alle drei Medikamente gleichwertig einsetzen. Auf Kostenaspekte ging der Referent nicht ein.

ICD – bei chronischer KHK sinnvoll, beim akuten Infarkt nicht

Bei Herzpatienten, die ein hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod haben, besteht die Möglichkeit, einen Cardioverter-Defibrillator (ICD) zu implantieren. Der ICD erkennt Kammertachykardien oder Kammerflimmern und beendet diese lebensbedrohlichen Arrhythmien durch Abgabe eines Elektroschocks. Zusätzlich bieten die ICD die Möglichkeit einer antibradykarden Stimulation. Obwohl an der Funktionstüchtigkeit des implantierbaren Defibrillators keine Zweifel bestehen, ist derzeit nicht ganz klar, welche Patienten von der Therapie wirklich profitieren.

In New Orleans trugen zwei neue Studien zu etwas mehr Klarheit in dieser Frage bei. Eine von ihnen ist der SCD-HeFT. Mit einer wahren Energieleistung war es den Studienautoren gelungen, die erst wenige

Tage zuvor beendeten Auswertungen zu präsentieren. Die Studie war 1997 begonnen worden, erst im Oktober hatte der letzte Patient sein Follow-up beendet. Im Rahmen der Studie, die Roger Hullin vorstellte, waren 2500 Patienten mit ischämischer oder nichtischämischer (dilatativer) Kardiomyopathie ausgewählt worden. Alle wiesen eine linksventrikuläre Auswurffraktion von unter 35 Prozent auf. 70 Prozent waren funktionell der NYHA Klasse II, 30 Prozent der NYHA Klasse III zugeordnet. Die Patienten erhielten eine umfangreiche medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, waren gut versorgt mit ACE-Hemmern, Betablockern, A-II-Antagonisten, ASS, Statinen oder Spirinolacton. Auf dieser Grundlage ging es nun darum, die Wirksamkeit des Antiarrhythmikums Amiodaron mit der eines ICD zu vergleichen. Amiodaron wurde in einer fixen gewichtsadaptierten Dosis verabreicht, der ICD war konservativ programmiert worden, das heisst, er gab bei einer Herzfrequenz von 180/min einen Schock ab, ohne für eine Überstimulation zu sorgen. Das Ergebnis der Intention-to-treat-Analyse nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 45 Monaten fiel eindeutig aus: Während es mit dem ICD gelang, die Mortalität gegenüber Placebo zu senken, gelang dies mit Amiodaron nicht. Um 7,2 Prozent (relativ) sank die Mortalität pro Jahr in der ICD-Gruppe. Die genaue Analyse zeigte dabei, dass nur

Im Text erwähnte Studien

ALLIANCE: Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events
DINAMIT: Defibrillator In Acute Myocardial Infarction Trial
INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril Study
PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
STRATUS: Studies with Rimonabant and Tobacco Use
RIO-Lipids: Rimonabant in Obesity
SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
WATCH: Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure

Patienten der NYHA-Klasse II vom ICD profitierten, nicht dagegen Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Unter Amiodaron verschlechterten sich die Patienten der NYHA-Klasse III sogar. Hullin hob hervor, dass kein Studienteilnehmer für die Analyse verloren ging. Während also Patienten mit einer chronischen KHK beziehungsweise Herzinsuffizienz von einem ICD profitieren, scheint dies bei Patienten nach einem akuten Herzinfarkt nicht der Fall zu sein. Das jedenfalls ergab die DINAMIT-Studie, deren Resultate Stephan Windecker referierte. An der Studie nahmen über 4000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom teil, die eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction aufwiesen. Innerhalb von 30 Tagen wurde der einen Patientengruppe ein Defibrillator implantiert, der andere Teil wurde weiter nur konventionell medikamentös behandelt. Als primäre Endpunkte hatten die Studienleiter die Gesamtmortalität festgelegt, sekundäre Endpunkte waren Lebensqualität und Tod durch Herzrhythmusstörungen. Nach 4-jähriger Beobachtungszeit zeigte sich laut Windecker, dass die ICD-Therapie keinen Überlebensvorteil bietet. Zwar konnte ein plötzlicher Herztod mit dem ICD weitgehend verhindert werden, die Patienten verstarben dafür aber häufiger an anderen, zumeist kardialen Ursachen, etwa an einem Reinfarkt. Die Studie zeigt also, dass diese Hochrisikopatienten vom ICD nicht profitieren, schlussfolgerte Windecker. Es sei deshalb nicht erforderlich Patienten nach einem akuten Infarkt einen ICD zu implantieren. Vielmehr komme es darauf an, sie zunächst medikamentös zu stabilisieren. Ein Defibrillator könne dann allenfalls später erwogen werden. Tatsächlich zeigt sich in der Praxis offenbar immer wieder, dass sich selbst Patienten mit grossem Infarkt und schlechter Auswurfraction mit der Zeit erfreulich entwickeln und einen annähernd normalen Ventrikel entwickeln, weshalb eine Zurückhaltung hinsichtlich der ICD-Implantation schon gerechtfertigt erscheint. Roger Hullin wies zudem darauf hin, dass nur 20 Prozent aller Infarktpatienten eine Herzinsuffizienz entwickeln, davon erleiden 30 Prozent einen plötzlichen Herztod, mit anderen Worten: nur etwa 6 Prozent aller Infarktpatienten sind wirklich gefährdet.

●
Uwe Beise