



# TNT, REALITY, VERITAS, WHS – Kardiologie aktuell und kommentiert

Anfang März fand der Jahreskongress des American College of Cardiology Association (ACC) in Orlando statt. Im Rahmen der Update-Symposien der CardioAcademy berichteten Basler Kardiologen unter der Leitung von Professor Matthias Pfisterer über wichtige Erkenntnisse der Tagung.

Wer von den kardiologischen Grosskongressen heimkehrt, hat in der Regel aktuelle, gerade eröffnete Studienergebnisse im Gepäck. So war es auch anlässlich des ACC. Eine von ihnen, die TNT-Studie, versuchte die Frage zu klären, ob es für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) von zusätzlichem Nutzen ist, Statine hoch dosiert zu verabreichen. Dr. Piero Bonetti stellte die Studie, die zeitgleich zum Kongress auch online im «New England Journal of Medicine online» erschien, in Basel vor. An verschiedenen Zentren hatte man insgesamt 18 000 Patienten mit stabiler KHK gescreent. Acht Wochen lang entzog man ihnen den Lipidsenker und setzte im Anschluss daran alle TeilnehmerInnen auf eine Atorvastatin-Dosis von 10 mg pro Tag. Die rund 10 000 Patienten, die unter

dieser Therapie ein LDL-Cholesterin von maximal 130 mg/dl erreichten, wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine erhielt fortan 10 mg Atorvastatin (Sortis®), die andere die Hochdosis von 80 mg Atorvastatin pro Tag. Wie Bonetti berichtete, war nach knapp fünf Jahren das LDL-Cholesterin unter 10 mg Atorvastatin auf durchschnittlich 100 mg/dl gesenkt worden, unter der aggressiven Therapie fiel der Wert auf durchschnittlich 77 mg/dl ab. Klinisch hatte dies messbare Auswirkungen, wie Bonetti anhand der Resultate zeigte: Bei den hoch dosiert Behandelten fiel die Rate der kardiovaskulären Ereignisse um 22 Prozent geringer aus als in der Vergleichsgruppe, in einer ähnlichen Grössenordnung sank auch das Schlaganfallrisiko. Trotz dieser eindeutig positiven Ergebnisse sorgte ein anderer Umstand für Diskussionen: Es stellte sich nämlich heraus, dass die Patienten unter 80 mg Atorvastatin insgesamt nicht länger lebten, das heisst der kardiovaskuläre Benefit wurde durch eine erhöhte nicht kardiale Sterblichkeit zunichte gemacht. Allerdings, so Bonetti, liess sich hierfür keine bestimmte Ursache ausmachen. So waren beispielsweise Krebserkrankungen unter der hohen Atorvastatin-Dosis nicht häufiger. Dafür fiel die Nebenwirkungsrate wie erwartet etwas höher aus: Es mussten mehr Patienten unter der Hochdosis die

**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.**

Studie abbrechen, öfter war eine persistierende GOT/GPT-Erhöhung festzustellen. Absolut gesehen waren von dieser Nebenwirkung aber nur sehr wenige Patienten betroffen, betonte Bonetti. Myalgien traten übrigens nicht dosisabhängig auf, ebenso wenig Rhabdomyolysen, von denen insgesamt fünf Patienten betroffen waren, davon drei in der Niedrigdosis. Laut Bonetti kann man grob von folgender Regel ausgehen: Wer eine niedrige Dosis Atorvastatin gut verträgt, der toleriert mit grosser Wahrscheinlichkeit auch die hohe Dosis. Auf die Frage eines Symposiumsteilnehmers, wie «die Leberschädigung» zu beurteilen sei, entgegnete Bonetti, dass eine Transaminaseerhöhung nicht automatisch mit einer Leberschädigung gleichzusetzen sei. Es gebe zwar die Möglichkeit eines Leberversagens, die Wahrscheinlichkeit sei aber «sehr, sehr gering». Professor Pfisterer pflichtete dem

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.

## TNT, REALITY, VERITAS, WHS – Kardiologie aktuell und kommentiert

bei und warnte davor, die Nebenwirkungen überzuinterpretieren. Allerdings sprach er sich auch nicht eindeutig für die Hochdosis-Therapie aus. Entscheidend sei, dass KHK-Patienten überhaupt ein Statin erhielten.

### Herzinsuffizienz: der Nutzen des CRT-Schrittmachers

Gewisse Fortschritte sind in der Therapie der Herzinsuffizienz zu vermelden. Das gilt zumindest für die Patienten, die eine linksventrikuläre Pumpfunktionsstörung mit einem Linksschenkelblock (LSB) und einer Dyssynchronie der Ventrikelkontraktion aufweisen. In der CARE-HF-Studie wurde nun geprüft, inwieweit die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) diesen Menschen hilft. An der Studie nahmen Patienten mit einer schwer eingeschränkten Pumpfunktion (NYHA III und IV) teil, alle wiesen einen kompletten LSB auf, ausgeschlossen waren Patienten mit Vorhofflimmern und jene, die ohnehin einen Schrittmacher benötigten – etwa wegen eines AV-Blocks. Alle Patienten waren auf eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie eingestellt.

Im Rahmen der vorhofbasierten CRT wird eine Elektrode im rechten Vorhof, eine zweite an der Spitze des rechten Ventrikels und eine dritte im Koronarsinus oder einer lateralen Vene eingesetzt. Die insgesamt 813 Patienten wurden an 81 Zentren behandelt, darunter einige auch in Lausanne. Das Follow-up betrug durchschnittlich 29 Monate. Die Resultate zeigen laut Bonetti, dass die Resynchronisation offenbar Erfolg versprechend ist. Ungeplante Hospitalisationen und Mortalität – der erste kombinierte primäre Endpunkt – gingen um 37 Prozent zurück, die Gesamtmortalität – der zweite primäre Endpunkt – um 36 Prozent. Auch die Symptome (z.B. Atemnot) und die Lebensqualität der schwer herzkranken Patienten verbesserten sich. Zwar traten unter CRT auch etwas häufiger Nebenwirkungen auf, dennoch, so das Fazit der Studienautoren, sollte die CRT als Routinemethode bei diesen Patienten zusätzlich zur medikamentösen Therapie erwogen werden.



Professor Dr. med. Matthias Pfisterer leitete die CardioAcademy-Tagung

### Tezosentan – ein kurzes Gastspiel

Keine positiven Ergebnisse brachten hingegen Versuche mit dem Endothelantagonisten Tezosentan, wie Dr. Michael Levkovits zu berichten wusste. Die Substanz hatte gewisse Hoffnungen erweckt, nachdem sie in kleinen Studien positive hämodynamische Effekte gezeigt hatten. In der VERITAS-Studie wurde das Medikament nun erstmals auf harte klinische Endpunkte hin untersucht, und es schlug tatsächlich die Stunde der Wahrheit. 15 000 akut herzinsuffiziente Patienten, die allesamt schwer herzkrank waren, das heisst nach der NYHA-Klassifikation 4 eingestuft worden waren, nahmen an der Studie teil. Die Versuchsanordnung zielte auf akute Behandlungseffekte, nämlich das Ausmass von Dyspnoe innerhalb von 24 Stunden nach i.v.-Applikation des Medikaments sowie die Todesrate nach 14 Tagen. Zwar erwies sich die Substanz als gut verträglich, andererseits aber im Vergleich mit Placebo als weitgehend wirkungslos. Nach Auffassung von Levkovits dürfte die Studie das frühe Ende dieser Substanz bedeutet haben. Man rechnet also nicht mit weiteren Studien.

### Acetylsalicylsäure zur Primärprävention?

Insgesamt wenig erfreulich lesen sich auch die Ergebnisse der Women's Health Study,

einer randomisierten Doppelblindstudie, die der Frage nachging, inwieweit niedrig dosiertes Aspirin (100 mg/Tag) und Vitamin E bei Frauen zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen geeignet sind. Für die Langzeituntersuchung, die Dr. Lucas Jörg vorstellte, hatte man insgesamt rund 40 000 Frauen im Alter über 45 Jahre rekrutiert, die zu Beginn keine KHK und auch keine anderen chronischen Erkrankungen aufwiesen. Insgesamt wurden während der zehnjährigen Beobachtungsphase – zur Evaluation dienten ein jährlich auszufüllender Fragebogen mit Angaben über Erkrankungen, Risikofaktoren und Compliance sowie klinische Krankenakten – 999 kardiovaskuläre Ereignisse registriert. 477 entfielen auf die Aspirin-Gruppe, 522 auf die Placebogruppe. Dieser Rückgang um 9 Prozent war aber statistisch nicht signifikant. Myokardinfarkte waren in beiden Gruppen gleich häufig. Hingegen gelang es, die Schlaganfallrate nennenswert zu reduzieren. Allerdings wurde dieser Benefit – für die Gesamtheit betrachtet – zahlenmässig etwa aufgewogen durch die Zahl schwerer Blutungskomplikationen, die eine Transfusion erforderlich machten.

Günstige Effekte wurden hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen bei den über 65-Jährigen gefunden. Dennoch handelt es sich, anders als zum Teil dargestellt, nach Meinung von Pfisterer insgesamt um eine Negativstudie. Schliesslich handle es sich nur um eine nachträglich durchgeführte Subgruppenanalyse, und die Frauen über 65 Jahre stellten lediglich 10 Prozent der Gesamtpopulation dar, meinte er. Sein Fazit: Bei Frauen unter 65 Jahren ist sicher kein Nutzen vorhanden, aber auch bei den älteren muss sehr sorgfältig abgewogen werden. «Auch die Frauen, welche möglicherweise profitieren, sind nämlich dem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt», meinte Pfisterer.

Wie Aspirin, so verfehlte auch Vitamin E seine primärpräventive Wirkung. Damit reiht sich die WHS weitgehend nahtlos in andere Negativstudien ein. Die Annahme, man könne durch Gabe des Vitamins die Oxidation von LDL-Partikeln verhindern

## TNT, REALITY, VERITAS, WHS – Kardiologie aktuell und kommentiert

und auf diese Weise dem Fortschreiten der Arteriosklerose Einhalt gebieten, scheint damit hinfällig. In der WHS zeigten sich keine signifikanten Einflüsse auf Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Das gilt auch für Untergruppen wie Raucher oder Diabetiker. Das Fazit von Levkovits lautete: «Ein gesunder Lebensstil, eine ausgewogene Ernährung und konsequente Ausschaltung von Risikofaktoren ist die derzeit beste Primärprävention.»

### Drug-eluting Stents so gut wie Bypassoperation

Eine grosse Bedeutung haben in der Zwischenzeit medikamentenbeschichtete Stents erlangt. Nach den aktuellen Erkenntnissen stehen die mit ihnen erzielbaren Resultate denen einer Bypassoperation nicht nach, möglicherweise erweisen sich die Stents sogar als überlegen. Das gilt für die bisherigen konventionellen Metallstents nicht, wie die vor einigen Jahren abgeschlossene ARTS-I-Studie gezeigt hat. Hierbei erwies sich die Bypassoperation bei Patienten mit Mehrrestenosen als überlegen, da weniger Restenosen auftraten als mit der Stentbehandlung. Dieselben Zentren haben daraufhin eine Folgestudie, die ARTS-II,

initiiert, in der ein vergleichbares Protokoll zur Anwendung kam, allerdings der Sirolimus-freisetzende Cypher®-Stent eingesetzt wurde. Zudem waren die Patienten schwerer erkrankt, sie wiesen häufiger eine Dreiasterkrankung auf, litten häufiger an Diabetes, Hypertonie und waren zudem älter. Im Durchschnitt wurden 3,7 Cypher-Stents pro Patient implantiert. An der ARTS-II-Studie nahmen 607 Patienten in 45 europäischen Zentren teil. Wie Professor Pfisterer berichtete, war der primäre Endpunkt der Studie, die ein Jahr andauerte, kardiovaskuläre Ereignisse (MACCE, Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) sowie eine erneut notwendige Behandlung oder Revaskularisierung innerhalb eines Jahres. Trotz der im Vergleich zur ARTS-I-Studie komplizierteren Krankheitsbilder der ARTS-II-Patienten war die MACCE-Rate für Patienten mit dem Cypher-Stent nicht schlechter als bei den mit einem Bypass versorgten Patienten der ARTS-I-Studie (10,4% in ARTS-II vs. 11,6% in ARTS-I/Bypass). Die Rate war deutlich besser im Vergleich mit den Patienten, die in ARTS-I mit einem konventionellen Stent behandelt worden waren. Nach Einschätzung von Pfisterer müssen die medikamentfreisetzenden Stents damit als mindestens ebenbürtig angesehen werden. Allerdings gab er auch zu beden-

ken, dass aufgrund gewisser Selektionsunterschiede die Ergebnisse der beiden ARTS-Studien nicht umstandslos miteinander vergleichbar seien: «Schliesslich handelt es sich nicht um eine gleichzeitige randomisierte Vergleichsstudie, sondern um einen historischen Vergleich», meinte Pfisterer.

### Taxus oder Cypher – welcher Stent ist besser?

Den Markt der medikamentenbeschichteten Stents teilen sich derzeit Taxus®, der Paclitaxel freisetzt, und der Sirolimus-Stent Cypher. Inzwischen liegen erste Head-to-head-Studien vor, in denen die beiden Stents direkt miteinander verglichen wurden. Hierzu gehört die REALITY-Studie, die Pfisterer kurz vorstellte. REALITY wurde als prospektive, randomisierte Multizenterstudie an 90 Zentren in 27 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen waren 1353 Patienten, die insgesamt 1911 Koronarläsionen aufwiesen. Es musste sich um neu diagnostizierte Läsionen handeln, und die Patienten durften maximal zwei Stenosen aufweisen. Hinsichtlich der klinischen Ereignisse gab es aber keinen Unterschied zwischen den Stents. Einzig bei der subakuten Stentthrombose, einem Parameter, der laut Pfisterer schwer einzuschätzen ist, weil er kaum medikamentös beeinflusst werden dürfte, schnitt der Cypher besser ab als der Taxus (0,8% vs. 1,8%). Eine weitere Vergleichsstudie ist die in Bern und Zürich durchgeführte SIRTAX, eine randomisierte, einfach verblindete Studie mit 1012 Patienten, die Dr. Windecker aus Bern in Orlando präsentiert hatte. Sie verglich die beiden Stents anhand angiografischer und klinischer Parameter. Der Follow-up betrug neun Monate. Es zeigte sich, dass unter dem Taxus mehr klinische Ereignisse auftraten und doppelt so häufig eine erneute Dilatation wegen einer Restenose notwendig wurde. Insgesamt sprachen die Resultate hinsichtlich Restenose, klinischer Ereignisse und invasiv gemessener Parameter etwas zugunsten von Cypher. Die Diskussion in Atlanta zeigte laut Pfisterer, dass beide Stents sicher und effektiv sind und

## Akronyme

**\*CLARITY-TIMI 28** – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 28 Trial

**COMMIT/CCS 2** – Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial i.v. per akut nicht

**VERITAS**: Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tesozentan in Acute heart failure Study

**CARE-HF**: Cardiac Resynchronisation – Heart Failure

**TNT**: Treatment to Target

**WHS**: Women's Health Study

**ARTS II**: The Arterial Revascularization Therapy Study II

## TNT, REALITY, VERITAS, WHS – Kardiologie aktuell und kommentiert

dass möglicherweise ein kleiner Vorteil zugunsten von Cypher besteht.

### Nutzen von Clopidogrel beim akuten Infarkt?

Die Zusatzbehandlung mit Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt und ST-Strecken-Hebung trägt anscheinend dazu bei, die Koronararterien besser offen zu halten. Das zeigen die beim ACC vorgestellten Ergebnisse der CLARITY-TIMI-28-Studie bei knapp 3500 Patienten mit Herzinfarkt und ST-Strecken-Hebung. An der Untersuchung nahmen Patienten zwischen 18 und 75 Jahren teil, die höchstens seit zwölf Stunden charakteristische Infarktsymptome aufwiesen. Alle kamen in den Genuss einer Standardtherapie mit Fibrinolytika, Heparin, das je nach Körpergewicht dosiert wurde, und Acetylsalicylsäure. Je nach Gruppenzuteilung erhielten sie einen 300-mg-Bolus Clopidogrel, gefolgt von täglich 75 mg des Wirkstoffes oder aber Plazebo. Bei der Zusatzbehandlung mit dem Plättchenhemmer war die Rate des primären kombinierten Endpunktes – verbleibende verschlossene Koronararterien, Reinfarkte oder Tod – um 36 Relativprozent niedriger als bei den Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie Plazebo erhalten hatten: Diese erlitten zu 22 Prozent ein solches Ereignis, unter der Clopidogrel-Therapie waren es 15 Prozent. Einen Reinfarkt hatten 3,6 Prozent der mit Plazebo Behandelten, unter der Clopidogrel-Zusatztherapie waren es 2,5 Prozent. Die Sterberate war in den Vergleichsgruppen mit 2,2 und 2,6 Prozent allerdings nicht signifikant verschieden. Bei den angiografischen Untersuchungen zeigte sich, dass die Blutflussrate unter Clopidogrel im Vergleich zu Plazebo signifikant erhöht war.

Die Blutungsrate, die als primärer Endpunkt für die Sicherheit ausgewählt wurde, war bei Clopidogrel nicht erhöht. In beiden Gruppen war die 30-Tage-Sterberate mit 3 Prozent für Herzinfarktpatienten ungewöhnlich niedrig gewesen. Pfisterer meinte, die Studie habe zumindest gezeigt, dass man keine Blutungskomplikationen fürchten müsse, wenn man zusätzlich zur Lyse Clopidogrel verabreicht.

Bestätigt werden die Ergebnisse durch eine Megastudie aus China, die COMMIT/CCS 2, in die 45 000 Patienten mit Herzinfarkt oder Verdacht auf Herzinfarkt eingeschlossen wurden. Sie erhielten binnen 24 Stunden zur Standardtherapie 75 mg Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) oder Plazebo. Die kombinierte Rate von Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall im Monat danach war mit 9,3 Prozent im Vergleich zum Standard mit 10,1 Prozent etwas verringert. Auch hier erhöhte sich die Blutungsrate durch den Zusatz von Clopidogrel nicht. Gemäss Pfisterer zeige sich, was grosse Teilnehmerzahlen hinsichtlich Signifikanz von Ergebnissen bewirkten. Die Absenkung des relativen Risikos um 7 Prozent sei aber nur ein geringer Benefit.

### Betablocker bei akutem Infarkt?

Nach Ergebnissen von Studien aus den Achtzigerjahren scheinen Betablocker in der Akutbehandlung beim Myokardinfarkt von Nutzen zu sein. Doch nicht alle Fragen konnten in diesen älteren Studien aus heutiger Sicht ausreichend beantwortet werden. Entsprechend ist die Bereitschaft, Infarktpatienten schon frühzeitig mit Betablockern zu behandeln, recht uneinheitlich. Ausser der Wirksamkeit von Clopidogrel beim akuten Myokardinfarkt haben Forscher in der COMMIT/CCS-2-Studie deshalb auch den

### Vorschau

Auf den nächsten Update-Symposien werden die Highlights des European Society of Cardiology Congress 2005 vorgestellt.

Die Veranstaltung findet an folgenden Terminen statt:

Bern: Donnerstag, 22. September  
 Lausanne: Dienstag, 27. September  
 Basel: Donnerstag, 29. September  
 Zürich: Donnerstag, 6. Oktober  
 Genf: noch nicht bekannt

Effekt einer frühen Therapie mit Metoprolol – zunächst intravenös, dann oral verabreicht – im Vergleich zu Plazebo untersucht. Tatsächlich wurde durch diese Behandlung die Inzidenz von Reinfarkten in der Phase der stationären Behandlung reduziert (von 2,5 auf 2,0 %). Auch die Zahl der Kammerflimmer-Episoden wurde durch Metoprolol signifikant um 17 Relativprozent verringert (von 3,0 auf 2,5 %). Trotz dieser günstigen Effekte waren die Mortalitätsraten in der Metoprolol- und Plazebogruppe aber praktisch gleich (7,7 vs. 7,8%). Der Grund: Auf der Negativseite der Betablocker-Therapie schlug eine deutliche Zunahme kardiogener Schocks mit Todesfolge zu Buche, die vor allem in den ersten zwölf Stunden beobachtet wurden. Eine genaue Analyse ergab, dass vor allem instabile Patienten mit Anzeichen für eine eingeschränkte Ventrikelfunktion ein deutlich erhöhtes Risiko für diese tödliche Komplikation hatten. Professor Pfisterer meinte, dass es wahrscheinlich angeraten sei, zunächst einen Tag bis zur klinischen Stabilisierung abzuwarten, um dann gegebenenfalls mit der oralen Betablocker-Therapie zu beginnen. ●

*Uwe Beise*