



# CARE-HF-Extension, CIBIS III, BASKET, NORVIT

## Highlights vom Europäischen Kardiologenkongress

**KARL EBERIUS**

Der Europäische Kardiologenkongress ist Europas grösster Medizinkongress. Rund 17 000 Ärzte wurden dieses Jahr in Stockholm gezählt. Dazu mehrere tausend Aussteller und zahlreiche Vertreter der Presse. Ein Team um Professor Dr. med. Bernhard Meier, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitätsspital Bern, hat im Rahmen der CardioAcademy ausgewählte Highlights des Mega-Kongresses vorgestellt.

Wer selbst schon einmal beim Europäischen Kardiologenkongress dabei gewesen ist, weiss, wie viele hochwertige Veranstaltungen dort jedes Jahr zur Auswahl stehen. Mit besonderer Spannung wurden in diesem Jahr neue Daten zur Resyn-

chronisationstherapie erwartet. Bereits vor einem halben Jahr hatte ja die CARE-HF-Studie nachgewiesen, dass die Resynchronisationstherapie bei Herzinsuffizienzpatienten äusserst wirkungsvoll ist: Während die Gesamtmortalität der ausschliesslich medikamentös behandelten Herzinsuffizienzpatienten nach einem durchschnittlichen Follow-up von zweieinhalb Jahren 29,7 Prozent betrug, belief sich die Sterblichkeitsrate unter der Resynchronisationstherapie nur auf 20,0 Prozent und war damit deutlich besser gewesen. Insgesamt hatten an der randomisiert prospektiv durchgeführten Studie rund 800 Herzinsuffizienzpatienten im Stadium NYHA III und IV teilgenommen.

### Nun endgültiger Durchbruch der Resynchronisationstherapie?

Weitere Beweise für den Nutzen der Resynchronisationstherapie liefert nun die CARE-HF-Extension-Studie, die auf dem Stockholmer Kardiologenkongress vorgestellt wurde und eine Verlängerung der ursprünglichen CARE-HF-Studie um weitere sechs Monate auf insgesamt drei Jahre darstellt (36,4 Monate). Die Auswertung ergab, dass sich die Todesfälle in der Medikamentengruppe nun auf 38,1 Prozent (154 Patienten) summieren, während es in der Resynchronisationsgruppe nur 24,7 Prozent sind (101 Patienten). Unter

**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.**

dem Strich hat die Studienverlängerung also den Nutzen der Resynchronisationstherapie eindrücklich bestätigt. Interessant ist dabei der Nebenaspekt, dass der plötzliche Herztod in der Resynchronisationsgruppe mit 7,8 Prozent deutlich seltener auftrat als in der Medikamentengruppe, die auf 13,4 Prozent kam, obwohl die implantierten Geräte keinen Defibrillator enthielten.

### Remodelling des Ventrikels

Auf welche Weise die Resynchronisationstherapie letztendlich die Mortalität senkt, ist noch nicht vollständig geklärt. Interessante Hinweise geben jedoch die echokardiografischen Untersuchungen, die nach einem Follow-up von 29 Monaten eine deutliche Reduktion des durchschnittlichen enddiastolischen Volumens von 309 auf 221 cm<sup>3</sup> zeigen. Zudem verringerte sich das endsystolische Volumen

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.

## CARE-HF-Extension, CIBIS III, BASKET, NORVIT Highlights vom Europäischen Kardiologenkongress



Professor Dr. med. Etienne Delacrétaz



PD Dr. med. Paul Mohacsi



PD Dr. med. Stephan Windecker

von 233 auf 149 cm<sup>3</sup>, und die linksventrikuläre Auswurfleistung stieg von 25 auf 36 Prozent. «Langfristig führt die Resynchronisation also zu einem Remodelling des linken Ventrikels», so Professor Dr. med. Etienne Delacrétaz, der die Studie auf der CardioAcademy in Bern kommentierte. Nach seiner Ansicht könnten die echokardiografisch nachgewiesenen Veränderungen auch durchaus die Erklärung dafür sein, warum Herzinsuffizienzpatienten mit der Resynchronisationstherapie nicht nur weniger Symptome haben, sondern auch signifikant länger leben.

### Welche Patienten brauchen die Resynchronisationstherapie?

Für die tägliche Praxis ist nun vor allem die Frage interessant, welche Herzinsuffizienzpatienten für die Resynchronisationstherapie in Frage kommen. In diesem Zusammenhang machte Delacrétaz auf die Guidelines der American Heart Association aufmerksam, die erst kürzlich im Fachmagazin «Circulation» publiziert wurden. Demnach ist die Therapie bei folgenden Herzinsuffizienzpatienten zu befürworten:

- Herzinsuffizienz im Stadium III oder IV
- Patienten, die trotz einer optimalen medikamentösen Behandlung therapieresistent sind. («Optimal» heisst laut Delacrétaz, dass u.a. Betablocker, ACE-Hemmer und Diuretika maximal aufdosiert sein müssen.)

- Die linksventrikuläre Auswurfleistung muss 35 Prozent oder weniger betragen
- Bezüglich des Linksschenkelblocks wird eine QRS-Dauer von mindestens 120 ms gefordert
- Ausserdem müssen sich die Patienten im Sinusrhythmus befinden.

### Bei Herzinsuffizienz mit Betablocker beginnen?

Darüber hinaus lieferte der Stockholmer Kardiologenkongress eine weitere interessante Neuigkeit zur Herzinsuffizienz. Schon lange empfehlen die europäischen Guidelines, bei der medikamentösen Therapie primär einen ACE-Hemmer einzusetzen und erst danach einen Betablocker aufzutitrieren. Zweifel an dieser einseitigen Empfehlung weckt nun allerdings die CIBIS-III-Studie, die auf der CardioAcademy in Bern von Privatdozent Dr. med. Paul Mohacsi kommentiert wurde. Denn in der Untersuchung fanden sich keine Nachteile für die umgekehrte Medikamentenreihenfolge, also zuerst einen Betablocker aufzudosieren und anschliessend den ACE-Hemmer zu geben.

Teilgenommen hatten an der Studie insgesamt 1010 Herzinsuffizienzpatienten der NYHA-Stadien II und III mit einer Auswurfleistung des linken Ventrikels von weniger als 35 Prozent. Die Hälfte der Studienteilnehmer erhielt in den ersten sechs Monaten Bisoprolol und anschliessend zusätzlich Enalapril. Bei der zweiten Hälfte

wurde umgekehrt verfahren und zuerst der ACE-Hemmer und danach der Betablocker auftitriert.

Interessanterweise zeigten sich zwischen den beiden Gruppen nach 18 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede beim primären Endpunkt, der sich aus einer Kombination von Mortalität und Hospitalisation zusammensetzte: Wurde zuerst der Betablocker verabreicht, erreichten in einer so genannten Per-Protokoll-Auswertung 163 Patienten den Endpunkt gegenüber fast identischen 165 bei der primären Gabe des ACE-Hemmers. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch in einer Intention-to-treat-Analyse: 178 Patienten erreichten den Endpunkt, wenn zuerst der Betablocker gegeben wurde, und 186 Patienten, wenn zuerst der ACE-Hemmer zum Einsatz kam, was ebenfalls keinen signifikanten Unterschied darstellte. Zudem fanden sich keine Unterschiede, was die Sicherheit der beiden Strategien betraf.

### Akronyme

**CARE-HF** – Cardiac Resynchronization in Heart Failure

**CIBIS-III** – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III

**BASKET** – Basel stent cost effectiveness trial

**NORVIT** – Norwegian Vitamin Trial

# Nachgefragt

bei Professor Dr. med. Bernhard Meier

**ARS MEDICI:** Herr Professor Meier, was war die wichtigste Studie auf dem aktuellen Europäischen Kardiologenkongress?

**Meier:** Auf dem diesjährigen ESC-Kongress gab es wieder mehrere bahnbrechende Studien. Am bedeutendsten sind aus meiner Sicht die neuen Daten der CARE-HF-Extension-Studie zur Resynchronisationstherapie der Herzinsuffizienz. Die ursprüngliche CARE-HF-Studie hatte ja bereits gezeigt, dass die Implantation eines solchen Gerätes nicht nur die Beschwerden deutlich reduziert, sondern auch signifikant die Mortalität senkt. In der Care-HF-Extension-Studie, bei der das Follow-up um weitere sechs Monate auf insgesamt drei Jahre verlängert wurde, bestätigen sich diese Daten jetzt nicht nur, sondern der Nutzen der Resynchronisationstherapie hat sogar noch weiter zugenommen.

**ARS MEDICI:** Ist die Verlängerung um gerade einmal sechs Monate auf drei Jahre wirklich so bedeutend?

**Meier:** Ja, denn die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Patienten ist relativ kurz. Bei der Resynchronisationstherapie geht es überdies um sehr viel Geld. In Zukunft wird es in spezialisierten Zentren sehr viele Eingriffe dieser Art geben, was eine ungeheuerliche Kostenlawine erwarten lässt, insbesondere wenn man bedenkt, wie viele Menschen unter einer Herzinsuffizienz leiden. Verständlicherweise wurden daher die ersten Daten der CARE-HF-Studie noch sehr skeptisch aufgenommen und teilweise auch etwas heruntergespielt. Insofern ist die Bestätigung durch die erweiterte CARE-HF-Studie sehr hoch einzuschätzen. Die Investigatoren kommen mit neuen Daten zurück, die den Erfolg nicht nur untermauern, sondern sogar ein noch besseres Abschneiden zeigen. Das ist, glaube ich, wirklich sensationell.

**ARS MEDICI:** Empfehlen Sie Ihren Patienten also die Resynchronisationstherapie?

**Meier:** Angesichts dieser Daten muss man Betroffenen zur Resynchronisationstherapie raten. Allerdings würde ich niemanden dazu überreden, was ja bei manchen anderen medizinischen Therapien durchaus notwendig und sinnvoll sein kann.

**ARS MEDICI:** Würden Sie sich auch selbst ein solches Gerät implantieren lassen?

**Meier:** Ich selbst gehöre wahrscheinlich zu den wenigen, die trotz der guten Beweislage immer noch etwas zweifeln. Ich würde mir nach wie vor keines implantieren lassen, obwohl die neuen Daten beeindruckend sind. Was mich erstaunt, ist, wie wenig Komplikationen bei diesem Verfahren auftreten. Die Implantation ist technisch insgesamt sehr anspruchsvoll. Man muss die Elektroden an der richtigen Stelle positionieren. Es kann zu Perforationen kommen. Die Sonde kann sich wieder lösen. Da ist es durchaus vorstellbar, dass irgendwann Probleme auftreten, die sich heute noch nicht abschätzen lassen



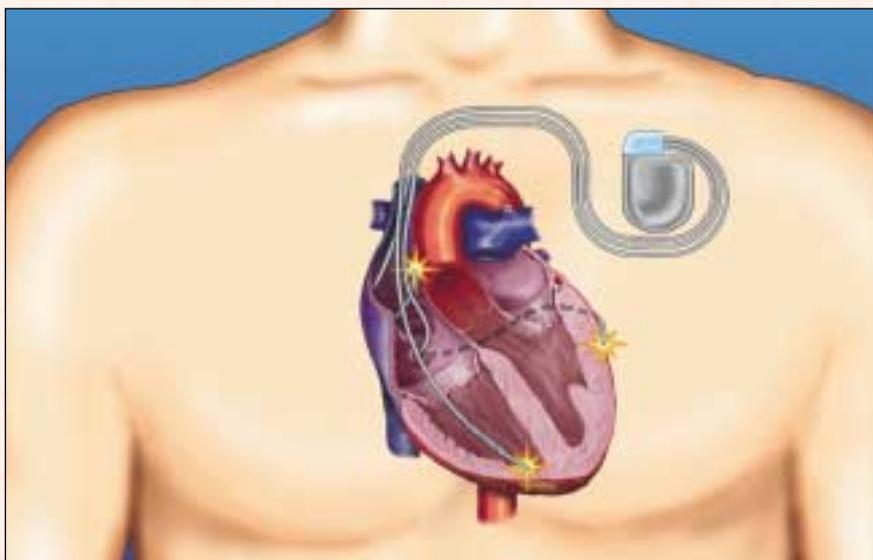
Professor Dr. med. Bernhard Meier

und die dann vielleicht wieder ein paar Wolken vor die Sonne schieben. Es wird interessant sein, wie sich das Verfahren in den nächsten fünf bis zehn Jahren bewährt und ob nicht noch irgendein Pferdefuss auftaucht.

**ARS MEDICI:** Welche weiteren wichtigen Erkenntnisse liefert der diesjährige ESC-Kongress für die tägliche Praxis?

**Meier:** Für viel Aufsehen hat auch die NORVIT-Studie gesorgt, die rund 4000 Herzinfarktpatienten mit erhöhten Homozysteinwerten einschloss. Untersucht wurde dabei, inwieweit Vitamin B<sub>6</sub> bzw. Folsäure ein Herzinfarktrezidiv oder einen Schlaganfall verhindern kann. Die Gabe solcher Präparate ist weit verbreitet. Allerdings war das Ergebnis aus Sicht der Vitaminbefürworter enttäuschend. Zwar reduzierten sich die erhöhten Homozysteinspiegel, die bisher als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung galten, um 30 Prozent, doch zu einer gleichzeitigen Verringerung des Herzinfarkt- und Schlaganfallrisikos kam es nicht. Im Gegenteil: Die Einnahme von Folsäure oder Vitamin B<sub>6</sub> erhöhte die Gefahr sogar etwas. Bei Patienten, die sowohl Folsäure als auch Vitamin B<sub>6</sub> einnahmen, stieg das Risiko um insgesamt 20 Prozent. Ausserdem liess sich bei Patienten, die Folsäure einnahmen, eine Zunahme der Tumorfrequenz beobachten. Präparate mit Vitamin B<sub>6</sub> und Folsäure sollten daher heute nicht mehr zur Senkung des kardiovaskulären Risikos zum Einsatz kommen. Ausserdem muss die Hypothese überdacht werden, dass Homozystein einen Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung darstellt.

## CARE-HF-Extension, CIBIS III, BASKET, NORVIT Highlights vom Europäischen Kardiologenkongress



Resynchronisationstherapie als Hilfe für Herzinsuffizienzpatienten: Im fortgeschrittenen Stadium einer Herzinsuffizienz kontrahieren sich linker und rechter Ventrikel häufig nicht mehr synchron. Schuld ist oft ein Linksschenkelblock, der im EKG einfach an der erhöhten QRS-Dauer zu erkennen ist. Bei solchen Patienten kann die Resynchronisationstherapie für eindrucksvolle Erfolge sorgen. Das Gerät, das gerade einmal so gross wie eine flache Streichholzschachtel ist, wird unterhalb des Schlüsselbeins implantiert und über drei Elektroden mit dem Herz vernetzt. Die erste Elektrode wird im rechten Vorhof platziert, eine weitere in der rechten Kammer. Die dritte Elektrode wird in eine Herzkranzvene geschoben, um den linken Ventrikel zu erreichen. Mit geringen elektrischen Stimuli ist es nun möglich, beide Kammern wieder synchron schlagen zu lassen und langfristig die Auswurfleistung zu erhöhen. (Abbildung: Medtronic)

Nach Ansicht von Mohacci kann die Empfehlung, mit dem ACE-Hemmer zu beginnen, nun wahrscheinlich in Klammern gesetzt werden. «Letztendlich werden die Klinik und unser Gespür entscheiden, welche Patienten wir zuerst betablockieren und welche Patienten wir den Guidelines entsprechend zuerst mit einem ACE-Hemmer behandeln.» Für die primäre Gabe des Betablockers könnten zum Beispiel Arrhythmien oder ein erhöhtes Risiko für einen

plötzlichen Herztod sprechen, bei denen die frühe Betablockade dann möglicherweise einen besseren Schutz darstellt.

### Kosten sparen mit beschichteten Stents?

Dass die Kosten auch im Gesundheitssystem eine immer grössere Rolle spielen, ist schon lange kein Geheimnis mehr. In der invasiven Kardiologie zeigt sich dies nicht zuletzt an der Diskussion um die Drug-eluting-Stents, die zwar wirkungsvoller eine Re-Stenose der Herzkranzgefässe verhindern als unbeschichtete Stents, aber auch mit deutlich höheren Anschaffungskosten verbunden sind. Ob beschichtete Stents allerdings wirklich mehr Kosten verursachen, ist umstritten. Denn wegen der geringeren Re-Stenose-raten führen beschichtete Stents seltener zu erneuten Spitalaufenthalten und zu weniger Folgeeingriffen. Dementsprechend

ist bei beschichteten Stents mit geringeren Folgeausgaben zu rechnen.

Um die Frage zu klären, hat nun die BASKET-Studie aus Basel eine genaue Kostenkalkulation gemacht. Insgesamt erhielten in der prospektiv kontrollierten Studie, die auf der CardioAcademy in Bern von Privatdozent Dr. med. Stephan Windecker kommentiert wurde, 826 Patienten randomisiert entweder einen Stent ohne Wirkstoffbeschichtung, einen Drug-eluting-Stent mit Sirolimus oder einen Drug-eluting-Stent mit Paclitaxel. Bei drei Fünftel der Patienten lautete die Indikation zur Stentimplantation akuter Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris. Mehr als zwei Drittel der Studienteilnehmer waren von einer Mehrgefässerkrankung betroffen.

Erwartungsgemäss zeigte sich dann, dass die Drug-eluting-Stents aus medizinischer Sicht besser abschnitten: Während bei den unbeschichteten Stents 12,1 Prozent der Patienten nach der Implantation verstorben waren, einen Herzinfarkt erlitten oder revascularisiert wurden, waren es in der Gruppe mit den beschichteten Stents nur 7,2 Prozent. Zudem führte das bessere Abschneiden der beschichteten Stents wie erwartet zu geringeren Folgekosten.

Dennoch schnitten die beschichteten Stents bei der entscheidenden Frage der Gesamtkosten schlechter ab. Denn pro Patient beliefen sich die Gesamtausgaben bis zum sechsten Monat nach der Stentimplantation auf durchschnittlich 10 544 Euro, während es bei den unbeschichteten Stents wegen der geringeren Anschaffungskosten nur 9639 Euro waren. Eine bessere Kosteneffektivität zeigte sich für die beschichteten Stents allerdings bei Hochrisikopatienten (Alter über 65 Jahre, mehr als ein Segment behandelt, dünne Gefässe  $\leq 2,5$  mm und lange Läsionen  $\geq 20$  mm).

Das abschliessende Fazit von Professor Meier: «Die Studie zeigt, dass man mit beschichteten Stents gegenüber den unbeschichteten zwar kein Geld spart, aber für das mehr ausgegebene Geld eine bessere medizinische Leistung bekommt.» ●

Dr. med. Karl Eberius

### Vorschau

Auf den nächsten Update-Symposien werden die Highlights des AHA-Kongresses 2005 vorgestellt.

Die Veranstaltung findet an folgenden Terminen statt:

Basel: noch nicht bekannt  
 Bern: Mittwoch, 23. November  
 Genf: Dienstag, 22. November  
 Lausanne: Dienstag, 22. November  
 Zürich: Mittwoch, 23. November