



# REPAIR-AMI, ASTAMI, FIELD, PROACTIVE, SURVIVE

## Highlights vom Kongress der American Heart Association (AHA)

**UWE BEISE**

Der Jahreskongress der American Heart Association ist einer der grössten Kongresse weltweit. Er fand Mitte November in Dallas statt. Basler Kardiologen, die an dem Megakongress teilnahmen, haben im Rahmen der CardioAcademy einige Highlights präsentiert.

Die stärksten Forschungsanstrengungen liegen derzeit offenbar auf dem Gebiet der Stammzelltherapie. Allein 3100 Präsentationen und 150 Redebeiträge standen unter diesem Thema, wie Dr. Thomas Dieterle berichtete. Mit der REPAIR-AMI-Studie ist auf dem AHA-Kongress der erste grosse kardiologische Doppelblindversuch mit adulten Stammzellen vorgestellt worden. An der Studie, die von Frankfurter Kardiologen geleitet wurde, nahmen 204 Patienten mit akutem Myokardinfarkt an insgesamt 17 Zentren teil, darunter auch die Zürcher Kardiologie. Die Patienten wurden wenige Tage nach einem akutem Vorderwandinfarkt zunächst mit einem Stent versorgt, anschliessend in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Hälfte erhielt

eine Infusion von 230 Millionen Stammzellen, die aus dem Knochenmark der Betroffenen entnommen wurden. Der Vergleichsgruppe wurde ein Placebo in die Koronargefässe infundiert. Primärer Endpunkt war die Auswurffraktion des Herzens nach vier Wochen. Die Studie kam insgesamt zu einem positiven Ausgang: Patienten, deren linksventrikuläre Auswurffraktion zu Beginn unter 49 Prozent betrug, profitierten signifikant. Dieser Parameter verbesserte sich unter der Stammzelltherapie um 7,5 Prozent, unter Placebo registrierten die Untersucher einen Anstieg um 2,5 Prozent. Lediglich Patienten ohne nennenswert eingeschränkte Herzleistung brachte die Therapie keinen Nutzen. Wichtig für den Therapieerfolg war offenbar nicht nur die kardiale Ausgangsleistung, sondern auch der Zeitpunkt der Therapie. Die besten Aussichten scheinen zu bestehen, wenn die Stammzellen spätestens fünf Tage nach dem kardialen Infarkt infundiert werden. Mit Blick auf die klinischen Ereignisse – Entwicklung einer Herzinsuffizienz, Hospitalisation, Revaskularisation – gab es nach vier Monaten teilweise eine Tendenz zugunsten der Stammzelltherapierten, insgesamt aber keinen durchschlagenden Erfolg.

Die von REPAIR-AMI ausgehenden Erfolgsmeldungen sind unterdessen relati-

**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.**

viert worden. Eine norwegische Arbeitsgruppe konnte die positiven Resultate nicht bestätigen. In der so genannten ASTAMI-Studie waren 100 Infarktpatienten nach einem ähnlichen Prinzip behandelt worden. Allerdings waren hier nur 87 Millionen Stammzellen infundiert worden. Im Ergebnis schnitten die Stammzelltherapierten weder in Bezug auf kardiale Folgeereignisse noch hinsichtlich der Auswurffraktion besser ab als Patienten der Placebogruppe. Ebenso wenig vermochte die SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) einen Vorteil zugunsten der Behandlungsgruppe ergeben. Warum die Resultate so unterschiedlich ausfielen, ist letztlich unklar. Dass die geringere Zahl der infundierten Stammzellen eine Rolle gespielt haben könnte, ist denkbar, aber unbewiesen.

Ein Hauptproblem der Stammzelltherapie besteht laut Dieterle immer noch darin,

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.

## REPAIR-AMI, ASTAMI, FIELD, PROACTIVE, SURVIVE

### Highlights vom Kongress der American Heart Association (AHA)

dass man nicht genau weiss, «was die infundierten Stammzellen vor Ort eigentlich beim Menschen genau machen». Tierexperimentelle Studien haben allerdings gezeigt, dass Stammzellen überleben, wenn auch nur zu geringem Prozentsatz, dass sie einen myokardialen Phänotyp und kardiale Oberflächenmarker entwickeln und die regionale Myokardfunktion verbessern. Man hat beispielsweise Schweinen angefärbte Stammzellen infundiert und gesehen, dass sie sich ansiedeln, Oberflächenmarker exprimieren und funktional und elektrophysiologisch kompetent sind. Aber es blieben noch viele Fragen, meinte Dieterle: Wenig sei bis jetzt bekannt über die autokrinen und parakrinen Effekte der Stammzellen, die viele Experten für die entscheidenden halten. Auch besteht nach wie vor eine Diskussion darüber, welche Zelltypen die geeigneten sind: Zellen aus dem Knochenmark, endotheliale oder myokardiale Progenitorzellen.

Bis heute sind die optimalen Stammzellen nur theoretisch definiert: Sie sollen leicht gewinnbar sein, in grossen Mengen und rasch verfügbar sein, sie sollen keine Immunreaktion, Tumoren oder Arrhythmien hervorrufen und nicht zuletzt wirksam sein. Auf der Suche nach der perfekten Stammzelltherapie scheinen die Forscher derzeit noch am Anfang eines längeren Wegs zu stehen.

#### Bringt Fischöl einen Zusatznutzen?

Kein kardiologischer Kongress ohne neue Lipidsenker-Studien. Das galt auch für den AHA-Kongress. Dr. Raban Jeger stellte die MEGA-Studie vor, die ihren Namen schon aufgrund der Teilnehmerzahl rechtfertigt. Eigentlich bietet der Studienansatz wenig Neues, das Besondere an ihr ist gleichwohl die untersuchte Population. Die Studie wurde nämlich in Japan durchgeführt, einer Region, in der die koronare Herzkrankheit deutlich seltener vorkommt als bei uns, mutmasslich aufgrund des hohen Fischkonsums der Bevölkerung, also durch die Aufnahme grosser Mengen

mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren. Fast 8000 Teilnehmer im Durchschnittsalter von 58 Jahren nahmen teil, zwei Drittel waren Frauen. Alle wiesen eine Hypercholesterinämie auf, aber keine koronare Herzkrankheit. Es handelte sich also typologisch um eine Primärpräventionsstudie, die allerdings nicht verblindet war. Die eine Hälfte wurde mit einer Diät behandelt, die andere erhielt Pravastatin (z.B. Selipran®) in einer niedrigen Dosis von 10 bis 20 mg pro Tag. Als die Ergebnisse nach einer Behandlungszeit von gut fünf Jahren eröffnet wurden, ergab sich folgendes Bild: Unter Pravastatin-Therapie sank das LDL-Cholesterin um 18 Prozent, unter der Diät um 3 Prozent. Die KHK-Inzidenz konnte durch das Statin um ein Drittel gesenkt werden. In Absolutzahlen liest sich das Ergebnis wie folgt: Eine KHK trat bei 3,3 pro 1000 Personen pro Jahr unter Pravastatin auf, bei 5 von 1000 Personen pro Jahr in der Diätgruppe. Die Mortalität konnte mit der Statinbehandlung in diesem Zeitraum aber nicht gesenkt werden. Wie Jeger mitteilte, wurde die Studie als Meilenstein-Studie für Japan gewertet. Sie bestätigt den Nutzen der Statintherapie, wie er in zahlreichen anderen Studien in anderen Ländern bereits unter Beweis gestellt wurde.

Eine weitere japanische Studie unter dem Akronym JELIS untersuchte den Nutzen von Fischöl mit dem Hauptbestandteil

Eicosapentaensäure (EPA). An der Grossstudie nahmen etwa 19000 Menschen mit Hyperlipidämie teil, von denen ein (geringerer) Teil eine KHK aufwies, der grössere Teil an keiner kardialen Erkrankung litt. Es handelte sich also um eine Primär- und Sekundärpräventionsstudie. Die TeilnehmerInnen erhielten entweder 1800 EPA pro Tag plus Statin (Pravastatin oder Simvastatin, z.B. Zocor®) oder Fischöl allein. Das Follow-up betrug knapp fünf Jahre. Das LDL-Cholesterin lag zu Beginn bei durchschnittlich 4,7 mmol/l, das Gesamtcholesterin bei 7,1 mmol/l.

Am Ende der Studie war das LDL-Cholesterin in beiden Gruppen um etwa 25 Prozent abgesunken. Der primäre Endpunkt – Major Adverse Coronary Events (MACE) – trat unter Fischöltherapie um 19 Relativprozent seltener ein als unter alleiniger Statinbehandlung. Dies war vor allem auf die geringere Zahl von Patienten mit instabiler Angina pectoris zurückzuführen. Die Autoren der Studie schliessen auf einen zusätzlichen Benefit durch Fischölpräparate, der unabhängig von der Cholesterinsenkung zu erklären sei. Jeger meinte, dass der Nutzen womöglich in unseren Breiten noch grösser sein könnte, da unsere Ernährung weit weniger fischhaltig ist. Allerdings räumte er ein, dass dies bis jetzt nicht geprüft sei.

Professor Pfisterer hingegen machte ein grosses Fragezeichen hinter die Interpre-

### Akronyme

**ASTAMI:** Autologous Mononuclear Bone Marrow Cells in Acute Anterior Wall Myocardial Infarction

**MEGA:** Management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese

**JELIS:** Japan EPA Lipid Intervention Study

**FIELD:** Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

**SURVIVE:** Survival Of Patients With Acute Heart Failure In Need Of Intravenous Inotropic Support

**PROACTIVE:** Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events

## Nachgefragt

### bei Professor Dr. med. Matthias Pfisterer

**ARS MEDICI:** Der AHA-Kongress lockt alljährlich zehntausende Kollegen aus aller Welt an. Was bringen eigentlich solche Grossveranstaltungen für die TeilnehmerInnen?

**Pfisterer:** Solche Grossveranstaltungen bringen ein sehr grosses Spektrum an neuen Studien und Erkenntnissen sowie wesentliche Übersichtsreferate. Damit kann jeder Teilnehmer nach Belieben sein Programm zusammenstellen, und zwar einerseits Themen seines Spezialinteresses nachgehen und andererseits auch in anderen Gebieten «schnuppern». Dies erlaubt auch eine Diskussion zwischen Grundlagen- und klinischen Forschern. Dazu erlaubt ein solcher Anlass viele Meetings «am Rande», etwa zur Besprechung von Studien, neuen Guidelines und so weiter.

**ARS MEDICI:** Grosse Hoffnungen ruhen in der Kardiologie offenbar auf der Stammzelltherapie. Wie schätzen Sie den derzeitigen Stand dieser Forschungsrichtung ein, auch mit Blick auf die divergierenden Studienergebnisse. Denken Sie, dass in Zukunft nennenswerte klinische Erfolge auf diesem Sektor zu verzeichnen sein werden? Wird auch in Ihrer Abteilung mit Stammzellen experimentiert?

**Pfisterer:** Es ist sehr zu hoffen, dass klinische Erfolge durch die Stammzelltherapie möglich werden, damit das grosse Problem der Herzinsuffizienz nach durchgemachtem Herzinfarkt und vielleicht auch nach anderen Herzkrankheiten reduziert werden kann. Zurzeit ist dies allerdings weit gehend noch Hoffnung, denn die ersten klinischen Resultate sind noch zu wenig klar, als dass diese Therapie bereits für die Routine geeignet wäre. Tatsächlich wird auch in unserer Abteilung mit Stammzellen experimentiert, ja die Stammzellforschung ist ein Schwerpunkt der Basler Universität. Ein Mitarbeiter unserer Gruppe hat eben im «Circulation Research» eine viel beachtete Arbeit zu diesem Thema publiziert, in welcher das Vorhandensein und Verhalten von solchen Stammzellen im Myokard nachgewiesen und beschrieben werden konnte.

**ARS MEDICI:** Sie haben die Aussagekraft der JELIS-Studie hinsichtlich der primär- und sekundärpräventiven Wirksamkeit von Fischölpräparaten in Frage gestellt. Warum?

**Pfisterer:** Es gibt viele Hinweise, dass Fischöle günstiger sind als die bei uns üblicherweise verwendeten Fette, doch sollte eine primärpräventive Behandlung, das heisst eine Behandlung von



Professor Dr. med. Matthias Pfisterer

gesunden Leuten eine klare Verbesserung der Prognose bringen, damit sie generell empfohlen werden kann; dies ist für das Fischöl in dieser Studie nicht der Fall. Entsprechend würde ich das Fischöl meinen Patienten nicht verschreiben, doch würde ich sie auch nicht davon abhalten, es einzunehmen, wenn sie dies wünschen oder gut finden.

**ARS MEDICI:** Die PROACTIVE-Studie ist in den (Fach)medien weit gehend positiv bewertet worden. Allerdings waren die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunktes negativ. Lediglich der sekundäre Endpunkt zeigte einen klaren Vorteil für Pioglitazon, der aber durch ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz erkauft wird. Wie beurteilen Sie die Ergebnisse der Studie?

**Pfisterer:** Statistisch und wissenschaftlich gesehen darf eine Studie, bei welcher der primäre Endpunkt negativ ausfällt, nicht zum Beweis für Effekte auf sekundäre Endpunkte herangezogen werden. Wenn doch klare Effekte bezüglich sekundärer Endpunkte auftreten, so kann dies höchstens als Hinweis genommen werden, dass eine solche Wirkung möglich wäre. Es sollte unbedingt eine entsprechende zweite Studie durchgeführt werden mit der spezifischen Frage nach dieser «Sekundärwirkung». Es gibt genügend Beispiele in der Literatur, die zeigen, dass dann solche spezifische Studien halt doch wieder negativ ausfallen und dass das «Sekundärresultat» der ersten Studie eine «Eintagsfliege» war!

tation. Vor allem bemängelte er, dass es sich um eine offene Studie gehandelt habe. Zudem sei der angebliche Nutzen im Wesentlichen auf einen weichen Endpunkt zurückzuführen, die instabile Angina pectoris. «Gerade in der primären Prävention brauchen wir aber harte Endpunkte und belastbare Ergebnisse», meinte er.

### Fenofibrat bei Typ-2-Diabetikern?

Während die Statinstudien fast durchgängig positive Resultate erbringen, stehen andere Lipidsenker etwas im Schatten. Doch womöglich sind Fibrate gerade bei Diabetikern eine Alternative. Das zu überprüfen, war Gegenstand der FIELD-Studie.

In ihr wurde Fenofibrat, das bei uns beispielsweise als C-Dur® im Handel ist, bei fast 10 000 Typ-2-Diabetikern im Alter zwischen 50 und 75 Jahren getestet. Ein Teil der Patienten wies zu Studienbeginn bereits kardiale Schäden auf, die Mehrheit war aber herzgesund. Keiner war zu Studienbeginn mit Statinen behandelt worden. Die Cholesterinwerte streuten breit



## REPAIR-AMI, ASTAMI, FIELD, PROACTIVE, SURVIVE Highlights vom Kongress der American Heart Association (AHA)

zwischen 3,0 und 5,6 mmol/l, die Plasma-Triglyzeridwerte lagen zwischen 1,0 und 1,5 mmol/l. Die Hälfte der Teilnehmer erhielt Plazebo, die andere mikronisiertes Fenofibrat in einer Tagesdosis von 200 mg. Nach fünfjähriger Studiendauer sind nun Ergebnisse präsentiert worden, die nicht überzeugen. Hinsichtlich des primären Endpunktes – koronarer Herztod oder nicht tödlicher Infarkt – liess sich kein Einfluss des Fibrats sichern. Zwar waren nicht tödliche Infarkte für sich genommen unter Fenofibrat deutlich seltener, andererseits war die kardiale Sterblichkeit insgesamt leicht erhöht. Positiv fiel auf, dass Revaskularisationen unter der Fibrattherapie seltener erforderlich wurden, ins Gewicht fiel dies bei der Gesamtschätzung jedoch kaum. Die FIELD-Studie wurde auf dem Kongress und auch von den Basler Kardiologen letztlich als Negativstudie gewertet.

### Pioglitazon – weniger kardiovaskuläre Ereignisse, aber häufiger Herzinsuffizienz

Bis jetzt gibt es keine Langzeitstudie, die zeigen konnte, dass orale Antidiabetika kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern vermögen. Diese unbefriedigende Situation könnte sich durch die Anwendung von Pioglitazon (Actos®) verbessern, einer Substanz, der neben der Blutzuckersenkung weitere günstige Eigenschaften zugesprochen werden, so etwa die Erhöhung von HDL-Cholesterin und die Senkung von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden. Zudem sollen antiinflammatorische Effekte diese Substanz auszeichnen. Ziel der Studie, die Thomas Dieterle referierte, war es, den Einfluss von Pioglitazon auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität bei Typ-2-Diabetikern zu prüfen und zugleich die Sicherheit der Substanz zu testen. Untersucht wurden in einer Subgruppenanalyse der PROACTIVE-Studie 2500 Typ-2-Diabetiker mit vorangegangenen Myokardinfarkt. Zu Studienbeginn

nahmen die meisten Teilnehmer(innen) Sulfonylharnstoffe oder Metformin ein, einige auch zusätzlich Insulin. Nach Randomisierung erhielt die eine Hälfte zusätzlich zu dieser Behandlung bis zu 45 mg Pioglitazon, die andere Hälfte Plazebo. Nach fast drei Jahren Studiendauer ergaben sich folgende Resultate: Das HbA<sub>1c</sub> sank von 7,9 Prozent im Median um 0,8 Prozent unter Pioglitazon, unter Plazebo um 0,4 Prozent. Der kardiale Endpunkt, bestehend aus einer Kombination aus kardialen Tod, nicht-tödlichem Infarkt, akutem Koronarsyndrom und Koronarrevaskularisation, trat mit 14,6 Prozent in der Pioglitazon-Gruppe signifikant seltener auf als in der Plazebo-Gruppe (17,9%). Keine Unterschiede fanden sich bezüglich der Gesamtmortalität (6,7 vs. 7,7%). Es zeigte sich eine Tendenz zu vermehrter Herzinsuffizienz unter Pioglitazon (7,5 % vs. 5,2 %), wobei hinsichtlich ernsthafter unerwünschter Ereignisse ansonsten kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar war. Inwieweit Pioglitazon unter dem präventiven Gesichtspunkt einen Fortschritt darstellt, dürfte vorläufig umstritten bleiben.

### Levosimedan – doch nicht besser als Dobutamin?

Bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz ist man auf die Infusion einer positiv inotropen Substanz wie Dobutamin angewiesen. Eine bessere Alternative, so schien es zumindest bislang, könnte Levosimedan (Simdax®) werden. Es handelt sich dabei um eine neue Substanzklasse, die Kalziumsensitizer. Nachdem die Substanz bislang unter anderem in der so genannten REVIVE-Studie positiv getestet wurde, ist nun ein Rückschlag zu verzeichnen. Die in Dallas vorgestellte SURVIVE-Studie zeigt, dass das Mortalitätsrisiko im Vergleich mit Dobutamin nicht sinkt. Es handelt sich um die erste Vergleichsstudie mit Levosimedan über einen längeren Zeitraum.

Wie Thomas Dieterle in Basel berichtete, nahmen an der Studie 1327 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz teil. Die Auswurffraktion war mit unter 30 Prozent deutlich eingeschränkt, die Infusion einer positiv inotropen Substanz war indiziert. Die Patienten erhielten neben der Standardtherapie eine Bolusinjektion von 12 µg/kg Levosimedan, gefolgt von einer Infusion in einer Dosis von 0,1 bis 0,2 µg/kg Körpergewicht pro Minute über maximal 24 Stunden. Der Vergleichsgruppe wurde Dobutamin in einer Dosis von 5 µg/kg Körpergewicht pro Minute für mindestens 24 Stunden infundiert. Die Mortalität betrug nach sechs Monaten 26 respektive 28 Prozent, ein Unterschied, der statistisch nicht signifikant war. Auch einen kurzzeitigen Überlebensvorteil konnten die Untersucher nicht feststellen: Nach fünf Tagen und nach einem Monat fand sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den Therapiegruppen.

Uwe Beise