

COURAGE, EVEREST, SPICE, SWISSI ...

Highlights vom 56. Jahreskongress des American College of Cardiology

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.

UWE BEISE

Die Jahreskongresse des American College of Cardiology (ACC) gehören zu den grössten kardiologischen Tagungen weltweit. In diesem Jahr fanden sich Ende März zehntausende Kardiologen in New Orleans ein. Unter den Teilnehmern war auch eine kleine Gruppe von Basler Kardiologen um Professor Matthias Pfisterer. Anlässlich eines Symposiums der CardioAcademy stellten sie in Basel einige wichtige Ergebnisse des Kongresses vor.

Es ist üblich, dass auf den grossen Kardiologiekongressen aktuelle Studienergebnisse eröffnet und diskutiert werden. Das war auch in New Orleans nicht anders, allerdings waren diesmal einige Enttäuschungen darunter.

Tolvaptan – nur ein neues «teures» Diuretikum?

Das betrifft etwa den Vasopressinblocker Tolvaptan, der die in ihn gesetzten Erwartungen offenbar nicht erfüllen kann. Getestet wurde die Substanz in den EVEREST-Studien, die Dr. Rolf Handschin auf dem CardioAcademy-Symposium vorstellte. An den Untersuchungen hatten insgesamt über 4100 Patienten in Amerika und Europa teilgenommen, die an einer akuten Herzinsuffizienz litten. Innerhalb von 48 Stunden nach Einweisung in die Klinik wurden sie zusätzlich zur Standardtherapie auf 30 mg Tolvaptan oder Plazebo randomisiert. Tatsächlich schienen die Patienten sehr rasch von dem Vasopressinblocker zu profitieren. Bereits nach einem Tag sank das Körpergewicht – als Ausdruck abnehmender Flüssigkeitseinlagerung. Auch litten die Patienten im Vergleich mit Plazebo weniger stark unter Dyspnoe, zumindest am Tag 1 nach Therapiebeginn.

Akronyme

COURAGE

Clinical Outcomes Utilizing Revascularisation and Aggressive Drug Evaluation

EVEREST

Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan

ILLUSTRATE

The Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation trial

RADIANCE

Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New CETP Inhibitor

SPICE

Survival and Prognosis: Investigation of Crataegus Extract WS 1442 in CHF

SWISSI I

The Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type I

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.

ARS MEDICI: Auf dem ACC-Kongress wurde eine Reihe enttäuschend verlaufener Studien vorgestellt. Es hat seit einiger Zeit den Anschein, als seien bei chronischen Erkrankungen wie der KHK die medikamentösen Möglichkeiten bereits weitgehend ausgereizt. Täuscht dieser Eindruck?

Bernheim: In der Tat scheinen die untersuchten modernen Therapieansätze wenig zusätzlichen Benefit für die Patienten zu bringen. Heutzutage werden neue Medikamente immer seltener gegen Placebo getestet. Stattdessen müssen sie dem Vergleich mit etablierten Therapien standhalten. Dadurch wird der Nachweis eines ergänzenden Effektes durch neue Medikamente erschwert. Allerdings ergibt eine moderne Therapie auch nur dann einen Sinn, wenn sie der herkömmlichen Behandlungsform in irgendeiner Form überlegen ist oder sie effizient ergänzt. Für die klinische Testung neuer Medikamente sind gut durchgeführte, randomisierte Studien, wie die am ACC-Kongress präsentierten, notwendig und deren Ergebnisse wichtig, auch wenn sie negativ ausfallen.

ARS MEDICI: Nach den Ergebnissen mit dem CEPT-Inhibitor Torcetrapib stellt sich die Frage, ob das therapeutische Konzept der HDL-Cholesterinerhöhung tatsächlich etwas taugt? Wirken Lipidsenker Ihrer Meinung nach überhaupt in erster Linie durch Einwirkung auf das Cholesterin, oder sind nicht vielmehr andere Substanzeigenschaften (etwa der Statine) für die positiven Wirkungen verantwortlich?

Bernheim: Der ausbleibende Effekt von Torcetrapib sollte nicht generell das Konzept der lipidsenkenden Therapie auf den Kopf stellen. Wie am ACC-Kongress diskutiert wurde, könnte der blutdrucksteigernde Effekt von Torcetrapib eine Rolle dabei spielen, dass das Medikament unter dem Strich keinen Benefit erbringt. Ausserdem ist nicht auszuschliessen, dass das Präparat einen toxischen Effekt auf das Endothel ausübt. Man weiss also nicht, ob andere CEPT-Inhibitoren nicht besser als Torcetrapib abschneiden würden. Allerdings muss man sich schon die Frage stellen, ob bei der Behandlung der Hypercholesterinämie wirklich eine maximale HDL-Cholesterin-Erhöhung angestrebt werden soll. Ein Teil des Effektes der Statine ist sicherlich auf die Verbesserung der Cholesterinwerte zurückzuführen. Der Vorteil dieser Präparatgruppe besteht jedoch darin, dass sie zusätzlich einen cholesterinunabhängigen protektiven Effekt auf das Endothelium der Arterien auszuüben scheinen.

ARS MEDICI: Ein immer wieder eingesetzter Surrogatparameter zum Nachweis einer medikamentösen Wirkung ist die Ultraschallmessung in den Koronarien beziehungsweise der Karotisarterie? Was kann man mit diesem Verfahren überhaupt erkennen, und welche Aussagen lassen sich aus den Ergebnissen ableiten?

Bernheim: Bei der Ultraschallmessung in den Koronarien wird eine Ultraschallsonde mittels Katheter in die Gefässe eingeführt. Damit lassen sich Gefässinnendurchmesser, Wanddicke, Atheromvolumen sowie Verteilung und Beschaffenheit der arterio-



Dr. med. Alain Bernheim



Prof. Dr. med. Matthias Pfisterer

sklerotischen Plaques bestimmen. Die Untersuchung liefert nicht nur Hinweise über das Ausmass der Arteriosklerose im betroffenen Gefäss, sondern auch über die Stabilität der arteriosklerotischen Plaques. Auch im Bereich der Karotiden lassen sich Arterienwanddicke und Gefässwandbeschaffenheit gut darstellen, wobei hier die Ultraschalluntersuchung von aussen erfolgt. Beide Methoden zeigen in Zentren, welche über die notwendige Erfahrung verfügen, eine relativ gute Reproduzierbarkeit, weshalb sie für eine Verlaufsbeobachtung der Arteriosklerose im Rahmen von Interventionsstudien geeignet sind.

ARS MEDICI: Wir haben gesehen, dass perkutane Koronarinterventionen bei stabiler KHK anscheinend die Prognose der Patienten nicht verbessern, jedoch die Symptome lindern helfen. Bei welchen Patienten raten Sie letztlich zur Dilatation, bei welchen nicht?

Pfisterer: Wir raten dann zur koronaren Revaskularisation, wenn die Patienten trotz medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben oder eine relevante Ischämie weiterhin nachgewiesen werden kann. Dazu braucht es in der Regel ein bildgebendes Verfahren wie Myokardperfusions-Szintigrafie, Stressechokardiografie oder Stress-MRI).

ARS MEDICI: Aufgrund der SWISSI-Ergebnisse empfehlen Sie, auch Patienten mit einer nachgewiesenen stummen Ischämie antianginös zu behandeln. Reicht eine offene Studie mit 58 Patienten wirklich für eine solche Empfehlung? Wie war die Resonanz auf die Studie in New Orleans?

Pfisterer: Natürlich sind die Zahlen von SWISSI 1 zu klein für eine feste Empfehlung; aber solange keine grösseren Zahlen vorhanden sind – und das wird möglicherweise noch sehr lange so sein –, sind diese Daten mit einem nahezu kompletten Zehn-Jahres-Follow-up besser als keine Daten. Intuitiv würden wir heute Patienten mit relevanter stummer Ischämie auch behandeln, wobei für die Motivation der Patienten nun sogar die Ergebnisse von SWISSI helfen. Entsprechend stiessen die Resultate dieser Studie in New Orleans auf grosses Interesse.

... bei Prof. Matthias Pfisterer und Dr. Alain Bernheim

Allerdings versprechen diese symptomatischen Effekte langfristig offenbar keinen Benefit. Die Patienten wurden nach Klinikentlassung durchschnittlich fast zehn Monate weiterbehandelt, ohne dass sich die Prognose günstig beeinflussen liess. Hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts aus Gesamtmortalität, kardialen Tod und erneuter Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigten sich keine Unterschiede zu Placebo. Fazit der Studienautoren: Die geringen symptomatischen Effekte zu Therapiebeginn rechtfertigen nicht die Fortsetzung der Behandlung, nachdem sich die Patienten von der akuten Dekompensation erholt haben. Diesem Urteil schloss sich Handschin an. Tolvaptan habe nach diesen Daten allenfalls einen Platz bei akuter symptomatischer Herzinsuffizienz, aber wahrscheinlich handle es sich nur um ein neues «teures Diuretikum».

Weissdornextrakt gegen Herzinsuffizienz?

Es kommt gewiss nicht alle Tage vor, dass ein Phytotherapeutikum in einer placebokontrollierten Studie auf harte klinische Endpunkte untersucht wird. Eine solche Ausnahme bildet ein Weissdornextrakt (Crataegus), der von der deutschen Firma Schwabe hergestellt wird und nun im Rahmen der SPICE-Studie nach den strengen Regeln der Kunst getestet wurde. Crataegus soll positiv inotrop, vasodilatierend, antiarrhythmisch, antioxidativ und antiischämisch wirken – Eigenschaften also, die, wie Handschin sagte, bei Herzinsuffizienz allesamt erwünscht sind. Als aktive Wirkstoffe des Extrakts, der als OTC-Präparat erhältlich ist, gelten unter anderem Flavonoide und Procyanidine.

In die SPICE-Studie wurden rund 2600 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA II und III) eingeschlossen. Die eine Hälfte nahm – zusätzlich zur Standardtherapie – den Weissdornextrakt WS 1442 in einer Dosis von 2 x 450 mg täglich ein, die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Wirksamkeitskriterium war ein primärer kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Hospitalisation wegen dekompensierter Herzinsuffizienz. Auch diese Studie verlief letztlich enttäuschend. Bei Auswertung nach zwei Jahren war zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes kein Unterschied erkennbar. Lediglich in einer Subgruppe von Patienten mit weniger ausgeprägter Herzinsuffizienz – das heisst einer Auswurf-fraktion von über 25 Prozent – waren seltener plötzliche Herztode zu verzeichnen. Insgesamt, so Handschin, müsse die Studie aber als negativ gewertet werden. Er schloss sich damit der Ansicht des renommierten Kardiologen Salim Yusuf an, der in New Orleans ein plakatives Fazit gewählt hatte: «Crataegus ist sicher, aber unwirksam!» Professor Pfisterer meinte, die Autoren hätten versucht, noch das Beste herauszuholen, aber die Interpretation von Subgruppen sei nicht unproblematisch.

Torcetrapib bremst die Arteriosklerose nicht

Mit grossen Erwartungen war Torcetrapib, ein Hemmstoff des Cholesteryl-Ester-Transfer-Proteins (CETP), gestartet. Der CEPT-Inhibitor zeichnet sich dadurch aus, dass er imstande ist,

dass HDL-Cholesterin deutlich zu erhöhen und gleichzeitig das LDL-Cholesterin zu senken – und zwar selbst bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Statinen stehen. Von diesem Medikament versprach man sich daher, dass es der Progression der Arteriosklerose besser Einhalt gebieten könnte. Doch kam für Torcetrapib das rasche Aus. Ende des vergangenen Jahres war in einer Zwischenauswertung der ILLUMINATE-Studie eine erhöhte Mortalität unter Torcetrapib aufgefallen (ARS MEDICI berichtete). Die überraschenden Ergebnisse warfen die Frage auf: Befindet man sich mit der Idee der maximalen HDL-Erhö-hung womöglich doch auf dem falschen Weg, oder ist dieser erste CEPT-Hemmer einfach «nur» toxisch? Insofern sind auch die nun vorgelegten Auswertungen von drei grossen Studien von Interesse, in denen der Effekt von Torcetrapib auf die Progression der Atherosklerose mithilfe von intravaskulären Ultra-schallmessungen in den Koronarien beziehungsweise der Karotisarterie untersucht wurden. Es handelt sich um die Doppel-blindstudien ILLUSTRATE, RADIANCE I und II, die Dr. Alain Bernheim in Basel vorstellte. An den Untersuchungen nahmen Patienten mit unterschiedlichen Formen der Dyslipidämie teil, der Studienaufbau war sonst sehr ähnlich: Jeweils nahmen rund 100 Patienten teil, die zunächst auf Atorvastatin eingestellt wurden und dann zusätzlich entweder 60 mg Torcetrapib oder Placebo erhielten. Messkriterium war das Volumen der arteriosklerotischen Plaques (bzw. die Intima-Media-Dicke). Die Ergebnisse fielen in allen drei Studien praktisch identisch aus: Mit der Kombinationstherapie Atorvastatin/Torcetrapib gelang es wie erwartet, das HDL-Cholesterin deutlich zu steigern. Allein eine günstige Wirkung auf die Blutgefässe liess sich anhand des Atheromvolumens nach zwei Jahren nicht feststellen. Allerdings fand sich insgesamt auch kein eindeutiger Hinweis auf eine Plaqueprogression, welche die Übersterblichkeit in der ILLUMINATE nachträglich hätte plausibel machen können. Auffallend war aber in allen Studien ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 2,8 bis 4,6 mmHg. Ob dieser für den ausbleibenden positiven Effekt verantwortlich gemacht werden kann, ist unklar. Laut Alain Bernheim wurden in New Orleans noch andere Erklärungen in die Diskussion gebracht: Womöglich sind die vermehrten HDL-Partikel nicht funktionstüchtig, oder aber Torcetrapid hat selbst bis anhin nicht näher bekannte toxische Effekte auf das Endothel.

PCI bei stabiler KHK überflüssig?

Für einigen Diskussionsstoff sorgte in New Orleans die COURAGE-Studie. In dieser Untersuchung ging es um die Frage, ob eine perkutane Koronarintervention bei Patienten mit einer stabilen KHK effektiver ist als eine alleinige medikamentöse Therapie.

Die Studienautoren hatten insgesamt 35 000 Patienten gescreent, von denen ganze 7 Prozent letztlich an der Studie teilnahmen. Sie wiesen eine Stenose von über 70 Prozent in mindestens einer Koronararterie auf, und es bestand eine nachweisbare Ischämie. Ausgeschlossen waren schwer symptomatische Patienten, solche mit sehr schlechter Pumpfunktion, mit refraktärer Herzinsuffizienz oder ausgeprägt positivem Stresstest.

Die knapp 2300 Patienten erhielten eine umfassende medikamentöse Therapie – Aspirin oder Clopidogrel, Metoprolol, Amlodipin, Isosorbid-Mononitrat allein oder in Kombination mit Lisinopril oder Losartan. Der Cholesterinwert wurde auf 1,55 bis 2,20 mmol/l eingestellt.

Bei der einen Hälfte der Patienten wurde zusätzlich eine Koronardilatation durchgeführt, wobei fast immer ein Stent eingelegt wurde. Nach fünf Jahren zeigte sich, dass die Koronardilatation im Vergleich zur ausschliesslich medikamentösen Therapie keinen Vorteil hinsichtlich des festgesetzten primären kombinierten Endpunkts – Tod und nichttödlicher Infarkt – erbrachte. Das Gleiche gilt für den sekundären Endpunkt aus Tod, Schlaganfall und Hospitalisation wegen instabiler Angina pectoris.

Die Studie hat insbesondere in den USA ein grosses Echo hervorgerufen, da dort laut Pfisterer etwa 80 Prozent der Patienten mit stabiler KHK invasiv behandelt werden. In der Schweiz seien es etwa 40 Prozent, die Voraussetzungen also andere. Insgesamt seien die Ergebnisse insofern nicht überraschend, als bisher die Koronardilatation nur bei Infarkt und instabiler Angina sich als prognostisch wirksam erwiesen habe. Bei stabiler Angina pectoris könnte die Koronardilatation aber immerhin zuweilen die Symptome lindern, wie auch COURAGE bestätigte. Pfisterer machte auch auf einen Bias aufmerksam, der die Ergebnisse «wahrscheinlich beeinflusst» habe. So waren die Patienten erst nach einer Koronarangiografie, also in Kenntnis der koronaren Situation, randomisiert worden.

Patienten mit stummer Ischämie profitieren von antianginöser Therapie

Zum Abschluss fasste Pfisterer die Ergebnisse der schweizerischen SWISSI-I-Studie zusammen, die er in New Orleans präsentierte hatte. Die Untersuchung hat eine sehr einfache praktische Frage als Ausgangspunkt: Was soll man mit jungen Patienten machen, die beim Check-up ein positives Belastungs-EKG haben, aber völlig symptomfrei sind?

Für SWISSI I rekrutierte man in Luzern, Basel, Zürich und Chur 263 solcher Patienten und überprüfte zunächst mittels bildgebender Stresstests, ob bei ihnen tatsächlich eine Ischämie vorlag. Das war nur bei jedem Zweiten der Fall. Dies sei eine wichtige Erkenntnis, meinte Pfisterer. Ischämiezeichen im EKG müssten also immer objektiviert werden.

Unter den Patienten mit nachgewiesener stummer Ischämie erklärten sich 54 Patienten bereit, an einer offenen Langzeituntersuchung teilzunehmen. Die eine Hälfte wurde eingehend beraten, und es wurden die Risikofaktoren angegangen, die andere Hälfte erhielt zusätzlich eine antianginöse Therapie. Inzwischen liegen die Zehn-Jahres-Ergebnisse vor – und diese seien überraschend eindeutig, meinte Pfisterer: Im Laufe der Studie wiesen nur 12 Prozent der antianginös Behandelten ein definiertes Ereignis (Herztod, Herzinfarkt, instabile Angina mit Bedarf an medikamentöser Therapie oder Revaskularisierung) auf, hingegen über 60 Prozent der Patienten, bei denen lediglich die Risikofaktoren angegangen wurden. Ein Erfolg, der umso mehr erstaunt, als es tatsächlich gut gelang, die Risikofaktoren zu beeinflussen: Über 60 Prozent hörten mit dem Rauchen auf, Bluthochdruck und Dyslipidämie wurden bei fast 90 Prozent behandelt. Pfisterer empfiehlt aufgrund dieser Studiendaten, Patienten mit asymptomatischer Ischämie antianginös zu behandeln. Primär kämen dafür Betablocker in Betracht, meinte er. ■

Uwe Beise