

European Heart Congress 2013 in Amsterdam

Eine Auswahl von Clinical HOT LINE SESSIONS

zusammengestellt von Professor Dr. med. Andreas Mügge, Bochum

Der diesjährige Europäische Kongress der Kardiologie wurde in Amsterdam abgehalten. Bereits am zweiten Kongresstag waren alle Programmhefte vergriffen, und aufgrund der hohen Nachfrage (! ca. 30.000 Teilnehmer) auch keine Kongress-Umhängetaschen mehr erhältlich. Diese (kleine) Panne wurde durch die Lebendigkeit und kulturellen Vielfalt in den Strassen von Amsterdam, den unbedingt sehenswerten Museen, als auch gelungenem wissenschaftlichen Kongress mehr als kompensiert. Die folgende Zusammenstellung ist eine Auswahl an klinischen Studien, die im Rahmen von HOT LINE Sessions präsentiert wurden. Diese Auswahl ist subjektiv, und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The TAO randomized clinical trial

Präsentiert von P. G. Steg (Paris)

Die optimale medikamentöse Therapie bei Patienten mit einem NSTEMI akuten Koronarsyndrom ist weiterhin unklar. Otamixaban ist ein neuer Faktor Xa Hemmer, der intravenös appliziert wird und sehr rasch zu wirken beginnt. In der randomisierten, Doppel-blinden TAO Studie wurden 13.229 Patienten mit einem NSTEMI-ACS eingeschlossen, bei denen eine invasive PTCA Strategie geplant war. Die Kontrollgruppe erhielt unfractioniertes Heparin, und begleitend zur PTCA den GP IIb/IIIa Hemmer Eptifibat. Die Behandlungsgruppe erhielt stattdessen Otamixaban (Bolus 0.08 mg/kg gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit den Dosierungen 0.100 oder 0.140 mg/kg/Stunde). Primärer Endpunkt der Studie waren der Tod jedlicher Ursache oder neuer Herzinfarkt innerhalb eines Beobachtungsfensters von 7 Tagen.

Der primäre Endpunkt war nahezu identisch in beiden Gruppen (Kontrolle 5.7%, Otamixaban 5.5%; $p=0.93$). Blutungskomplikationen (schwere und leichte Blutungen nach der TIMI Klassifikationen) waren dagegen mehr als zweifach häufig in der Otamixaban-Gruppe (3.1% versus 1.5%, $p<0.001$).

Das Fazit der Autoren ist, dass die intravenöse Antikoagulation mit Otamixaban bei Patienten mit einem NSTEMI-ACS, bei denen eine frühe invasive Strategie geplant ist, keinen klinischen Nutzen im Vergleich zum bisherigen Vorgehen hat.

(Steg PG et al., JAMA 2013 Sept 1, epub ahead of print)

TASTE: Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. A multicenter, prospective, registry based randomized clinical trial

Präsentiert von O. Fröbert (Orebro, Schweden)

Die intrakoronare Thrombusaspiration vor einer Rekanalisation im Rahmen einer Nofall-PTCA beim akuten Myokardinfarkt kann die distale Embolisation reduzieren und Reperfusion verbessern. In den 2012 ESC STEMI Leitlinien hat diese Technik mittlerweile eine Ila B Empfehlung erhalten. In der TASTE Studie soll geklärt werden, ob diese Technik auch die Mortalität senken kann.

Eingeschlossen wurden 7244 Patienten mit einem STEMI, die randomisiert entweder eine PTCA alleine erhielten oder bei denen unmittelbar vor der PTCA eine Thrombusaspiration durchgeführt wurde. Endpunkte waren die 30 Tage Mortalität und der kombinierte Endpunkt Tod und Herzinfarkt.

Die Mortalität lag nach 30 Tagen bei 3.0% in der PTCA Gruppe, und 2.8% in der PTCA+Thrombus-aspirations-Gruppe ($p=0.63$). Subgruppenanalysen von besonderen Risikogruppen (Diabetiker, Raucher, besonders große Thrombuslast) zeigten keinen Unterschied. Die Rate von Krankenhausaufnahmen wegen Re-Infarkt lag bei 0.5% (Thrombusaspiration) und 0.9% (PTCA alleine) ($p=0.09$).

Fazit der Autoren ist, dass eine Thrombusaspiration bei STEMI Patienten nicht zu einer Senkung der 30 Tage Mortalität führt. Die Autoren spekulieren, dass ein positiver Effekt erst später nachweisbar sein wird.

(Fröbert O et al., NEJM 2013 Aug 31, epub ahead of print)

RE-ALIGN: Dabigatran in patients with a mechanical heart valve

Präsentiert von F. van De Werf (Leuven, Belgien)

Patienten mit mechanischen Herzklappen bedürfen in der Regel eine lebenslange orale Antikoagulation. Dabigatran ist ein direkter oraler Thrombin-Inhibitor. In der RE-ALIGN wurde untersucht, ob dieses Medikament anstelle des Vitamin K Antagonisten Warfarin wirksamer und weniger Nebenwirkungsbehaftet zur Antikoagulation bei Herzklappenpatienten verwendet werden kann.

Geplant war der Einschluss von 405 Patienten mit einer mechanischen Prothese in Aorten- und/oder Mitralfunktion. Die Studie wurde nach Einschluss von 252 Patienten aufgrund von erhöhten Raten an Thromboembolien und Blutungskomplikationen in der Dabigatran-Gruppe vorzeitig gestoppt. 79% der Patienten wurden innerhalb der ersten Woche nach Herz-OP eingeschlossen.

In einer 2:1 Randomisierung erhielten die Patienten entweder Dabigatran (150 – 300 mg 2 x täglich, angepasst an die Nierenfunktion) oder Warfarin (INR 2-3 oder 2.5-3.5, in Anhängigkeit vom Thromboserisiko). Die angestrebte Dabigatran Blutspiegel sollten über 50 ng/ml liegen. Der primäre Endpunkt war der erreichte Dabigatran Blutspiegel. Dosisanpassungen oder ein Pausieren von Dabigatran war in 32% der Patienten erforderlich, einhergehend mit einer Schlaganfallrate von 5% (0% in der Warfarin Gruppe) und Blutungskomplikationen (Perikardergüsse) in 4% (2% in der Warfarin-Gruppe).

Fazit der Autoren ist, dass Dabigatran bei Patienten mit mechanischen Kunstklappen im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten zu einer erhöhten Komplikationsrate führt.

(Eikelboom JW et al., NEJM 2013 Aug 31, epub ahead of print)

ACCOAST: A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pre-treatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

Präsentiert von G. Montalescot (Paris)

Thienopyridine werden in der Vorbehandlung von Patienten mit einem NSTEMI/ACS empfohlen, jedoch liegt noch keine gesicherte Evidenz für diese Empfehlung vor. In der multizentrischen ACCOAST Studie wurden 4033 Patienten mit einem NSTEMI/ACS eingeschlossen, die 2-48 h nach stationärer Aufnahme für eine invasive Diagnostik/Therapie vorgesehen wurden. Die Patienten erhielten entweder Prasugrel (Ladungsdosis 30 mg) oder Placebo zum Zeitpunkt der Diagnose (=Vorbehandlungsgruppe). Wenn dann aufgrund der Koronarangiografie eine PTCA indiziert war, wurden weitere 30 mg Prasugrel oral verabreicht, 60 mg dagegen in der Kontroll-Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Notwendigkeit einer Notfall-Revaskularisierung oder der Notfall-Einsatz von Glykoprotein IIb/IIIa Hemmern in einer bail out Situation innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung.

Die Vorbehandlung mit Prasugrel führte zu keiner Verbesserung des primären Endpunktes (Hazard Ratio 1.02; p=0.81). Dagegen war die Rate an Blutungskomplikationen (größere Blutungen nach der TIMI Klassifikation, inklusive solche, die mit einer dringlichen ACVB-OP assoziiert waren) signifikant erhöht (2.6% versus 1.4%; HR 1.90; p=0.006). Ähnliche Ergebnisse bestätigten sich auch zum Zeitpunkt 30 Tage.

Fazit der Autoren: Eine Vorbehandlung mit Prasugrel führt in Patienten mit einem NSTEMI/ACS und geplanter invasiver Diagnostik/Therapie zu keiner Reduktion von kardiovaskulären Komplikationen, stattdessen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für Blutungskomplikationen.

(Montalescot G et al., NEJM 2013 Sept 12, epub ahead of print)

IN-TIME Study - The Influence of Implant-Based Home Monitoring on the Clinical Management of Heart Failure Patients with an Impaired Left Ventricular Function

Präsentiert von G. Hindricks (Leipzig)

IN-TIME ist eine multizentrische, randomisierte Studie, in der 664 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II oder III) und eingeschränkter linksventrikulärer Herzfunktion ($EF \leq 35\%$) eingeschlossen wurden. In der Mehrzahl der Fälle (69%) lag eine ischämische Herzkrankheit vor. Alle Patienten erhielten ein Implantat mit Telemonitoring-Funktion (58% CRT-D, 42% Zwei-Kammer-System). In einer Run-In Phase über einen Zeitraum von 1 Monat wurde die Telemonitoring Funktion in allen Patienten überprüft (tägliche Datenübermittlung, oder Übermittlung von Rhythmusereignissen oder technischen Besonderheiten). Anschließend erfolgte eine Randomisierung in eine Telemonitoring-Gruppe (n=333) oder Standard-Gruppe (n=331). In der Standard-Gruppe wurden die Telemonitoringdaten ebenfalls zentral übermittelt, aber nicht den

behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt. In der Telemonitoringgruppe wurden alle relevanten Daten den behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt. Die behandelnden Ärzte konnten dann vermehrt Kontrolluntersuchungen oder Therapieänderungen einleiten. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Mortalität, Krankenhausaufenthalte infolge einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz, und subjektiver Herzinsuffizienzeinschätzung in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.

Hauptergebnis ist eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes in der Telemonitoringgruppe (18.9% versus 27.5%; $p < 0.05$). Die Gesamt-Todesrate als auch der Rate an kardiovaskulärem Tod waren ebenfalls signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrollgruppe (3.4% versus 8.7%; $p < 0.012$).

Fazit der Autoren ist, dass diese Studie nahelegt, Trigger, Ereignisse und Medikamentenänderungen in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Detail zu registrieren und zu analysieren, um zukünftig besser die hohe Mortalität dieser Patienten senken zu können.

EXAMINE: EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome

Präsentiert von W.B White (Farmington, USA)

In EXAMINE wurden 5380 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und kürzlichem Koronarsyndrom (Herzinfarkt, Krankenhausbehandlung bei instabiler Angina pectoris) eingeschlossen. Sie wurden randomisiert behandelt mit dem neuen DDP-4 Hemmer Alogliptin oder erhielten Placebo (Standard Diabetes Behandlung). Primärer Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, und Schlaganfall innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten.

Der primäre Endpunkt wurde in 11.3% in der Alogliptin-Gruppe, und in 11.8% in der Vergleichsgruppe erreicht ($p < 0.001$ für Nicht-Unterlegenheit). In der Alogliptin-Gruppe wurde der HBA1c Wert um durchschnittlich 0.33% gesenkt (in der Kontrollgruppe + 0.03%). Die Rate an Hypoglykämien, Krebs, Pankreatitis oder Initiierung einer Dialyse waren in beiden Gruppen ähnlich.

Fazit der Autoren ist, dass Metformin weiterhin das First-Line Medikament in der Behandlung von Diabetes Patienten ist, Alogliptin sich aber als ein Second Line Medikament etablieren könnte.

SAVOR-TIMI 53: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 Study

Präsentiert von D. Bhatt (Newton, USA)

Bisher ist es nicht überzeugend gelungen, bei Patienten mit Diabetes mellitus über eine anti-diabetische Therapie die Rate an kardiovaskulären Komplikationen zu senken. In der SAVOR TIMI 53 Studie wurde untersucht, ob der DDP-4 Hemmer Saxagliptin nicht nur die Blutzuckerkontrolle positiv beeinflusst, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko senkt.

In dieser Phase IV Studie wurden 16.492 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen, die entweder bereits kardiovaskuläre Ereignisse in der Anamnese aufweisen, oder bei denen das kardiovaskuläre Risiko als hoch eingestuft wurde. Die Patienten wurden randomisiert für Saxagliptin (5 mg/d bzw. 2.5 mg bei Niereninsuffizienz) oder Placebo, und über einen Median von 2.1 Jahren beobachtet. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Der Endpunkt wurde in 7.3% in der Saxagliptin-Gruppe und 7.2% in der Placebogruppe ($p = 0.99$ für Überlegenheit, $p < 0.001$ für Nicht-Unterlegenheit) erreicht. Der sekundäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausbehandlung bei instabiler Angina pectoris, Revaskularisierung oder Herzinsuffizienz) wurde in 12.8% der Saxagliptin-Gruppe und 12.4% der Placebogruppe erreicht ($p = 0.66$). In der Saxagliptin-Gruppe wurden signifikant mehr Fälle mit einer Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz beobachtet (3.5% versus 2.8%; $p = 0.007$).

Fazit der Autoren ist, dass Saxagliptin, obwohl es die Blutzuckereinstellung verbessert, nicht zu einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität führt.

(Scirica BM et al., NEJM 2013 Sept 2 epub ahead of print)

ASSURE: Effect of an Oral Agent Inducing Apo A-I Synthesis on Progression of Coronary Atherosclerosis: Results of the ASSURE Study

Präsentiert von S. R. Nicholls (Adelaide, Australien)

Eine Stimulation des Apolipoproteins A-1 (apoA-1) Synthese führt zu einer vermehrten Bildung von großen HDL-Cholesterin Partikeln. RVX-208 ist das erste oral verfügbare Medikament, dass die apoA-1 Synthese und damit Blutkonzentration an HDL-Cholesterin stimuliert.

ASSURE ist eine randomisierte, Doppel-blinde Studie, in der 324 Patienten mit angiografisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und einem niedrigen HDL-Cholesterinwert eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten Atorvastatin (10-40 mg/d) oder Rosuvastatin (5-20 mg/d). Zusätzlich wurde randomisiert für RVX-208 (2x100mg/d; n=244) oder Placebo (n=80), die Behandlungszeit betrug 26 Wochen. Der Schweregrad der KHK wurde mittels sintravaskulärem Ultraschall vor und nach der Behandlung quantifiziert.

Die HDL-Cholesterinspiegel stiegen in der RVX-208 Gruppe um durchschnittlich 10.8% an, in der Placebogruppe um 7.7% ($p=0.72$), der LDL-Cholesterinwert sank in der RVX-Gruppe und Placebogruppe um 16% bzw. 17.6% ab ($p=0.72$). Der Einfluss auf RVX-208 auf die Blutspiegel an apoA-1 unterschied sich nicht von Placebo. Der intravaskuläre Ultraschall ergab keinen signifikanten Unterschied in der Plaqueprogression.

Fazit der Autoren ist, dass überraschenderweise RVX-208 nicht wirksam die apoA-1 Synthese und damit HDL-Cholesterinblutspiegel anheben konnte. Damit bleibt es weiterhin offen, ob eine HDL-Anhebung die Plaqueprogression bei KHK positiv senken kann.

AQUARIUS: Effect of the Renin Inhibitor Aliskiren on Progression of Coronary Atherosclerosis: AQUARIUS Study Results

Präsentiert von S. J. Nicholls (Adelaide, Australien)

Die Studie untersucht den Einfluss des Reninhemmers Aliskiren auf die Progression einer koronaren Herzkrankheit. AQUARIUS ist eine randomisierte, Doppel-blinde multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden 613 Patienten mit KHK, Blutdruckwerten systolisch von 125-139 mmHg (diastolisch < 90 mmHg) und mindestens zwei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Teilnehmer erhielten Aliskiren 150 mg/d für eine Woche um die Verträglichkeit zu erfassen. In dieser Zeit wurde eine Herzkatheteruntersuchung mit intrakoronarem Ultraschall (IVUS) durchgeführt. Anschließend wurden die Patienten randomisiert für 300 mg Aliskiren pro Tag oder Placebo für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 104 Wochen. Nach mehr als 72 Wochen Behandlung wurde der IVUS wiederholt. Der primäre Endpunkt war ein IVUS Parameter (% Atherom Volumen PAV), ebenfalls der sekundäre Endpunkt (total Atheroma Volumen TAV). Insgesamt konnten die Daten von 458 Patienten analysiert werden.

PAV nahm durchschnittlich in der Aliskiren-Gruppe um 0.33% ab, und stieg durchschnittlich um 0.11% in der Placebo-Gruppe an ($p=0.08$). TAV nahm in der Aliskiren-Gruppe um 4.1 mm^3 ab, in der Placebo-Gruppe um 2.1 mm^3 ($p=0.18$). Eine Regression von PAV wurde in 56.9% der Aliskiren-Patienten beobachtet, und in 48.9% der Kontrollpatienten ($p=0.08$). TAV nahm in 64.4% (Aliskiren) und in 57.5% (Placebo) ab ($p=0.13$).

Fazit der Autoren ist, dass Aliskiren die Progression der KHK nicht signifikant verlangsamen kann, zumindest nicht in einem Hoch-Risiko-Kollektiv.

(Nicholls S.J. et al., JAMA 2013; 310:1135-44)

ORIGIN: Association between Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Events with Titrated Insulin Glargine or Standard Care

Präsentiert von L. Mellbin (Stockholm)

Eingeschlossen wurden 12.537 Patienten mit abnormaler Glukosetoleranz oder frühem Typ 2 Diabetes mellitus und einem kardiovaskulären Risiko (entweder nachgewiesene Arteriosklerose oder Nachweis von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren). Die Patienten wurden randomisiert eingestellt auf Basal Insulin Glargin (Nüchternglukose ≤ 95 mg/dl) oder auf ein Standard Regime (häufig Sulfonylharnstoffe). Eine Hypoglykämie wurde definiert als typische Symptome assoziiert mit einem Blutglukosewert ≤ 54 mg/dl. Eine schwere Hypoglykämie wurde definiert als Notwendigkeit einer externen Hilfe mit prompter Besserung der Symptomatik nach Glukose-Substitution oder eine Blutglukose ≤ 36 mg/dl. Das Outcome wurde analysiert hinsichtlich des a.) Kombinationsendpunktes kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall, b.) Gesamt mortalität, c.) kardiovaskuläre Mortalität, und d.) Tod durch Rhythmusstörungen.

In einer Beobachtungsphase von im Median 6.2 Jahren wurde bei 3518 Patienten (41.7%) mindestens eine Episode einer Hypoglykämie in der Insulin-Gruppe und bei 904 Patienten (14.4%) in der Vergleichsgruppe registriert. Eine schwere Hypoglykämie trat in 5.7% der Patienten der Insulingruppe auf, in der Vergleichsgruppe bei 1.8%.

Nach Adjustierung eines Hypoglykämie *propensity scores* war eine nicht-schwere Hypoglykämie nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Eine schwere Hypoglykämie korrelierte jedoch mit einem erhöhten Risiko für den Kombinationsendpunkt (HR 1.58; $p < 0.001$), Mortalität (HR 1.74; $p < 0.001$), kardiovaskulären Tod (HR 1.71; $p < 0.001$) und Tod durch Rhythmusstörungen (HR 1.77; $p = 0.007$). Darüber hinaus waren nächtliche Episoden einer Hypoglykämie, auch nicht-schwere, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, allerdings nicht mit einem kardiovaskulären Tod oder Rhythmustod. Alle untersuchten Endpunkte waren 2-3 fach häufiger bei schwerer Hypoglykämie in der Standard-Behandlungsgruppe als in der Insulin-Behandlungsgruppe.

Fazit der Autoren ist, dass eine schwere Hypoglykämie zu einer erhöhten Komplikationsrate in kardiovaskulären Risikopatienten mit einer Glukosestoffwechselstörung führt. Dieses Risiko scheint relativ geringer ausgeprägt zu sein, wenn die Blutzuckereinstellung mit Insulin Glargine erfolgt als wenn mit sonst üblichen Antidiabetika therapiert wird.

(ORIGIN Trial Investigators: Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events ? A report from the ORIGIN trial. Eur Heart J 2013 Sept 2, epub ahead of print)

CHAMPION: Cangrelor for Percutaneous Coronary Intervention

Präsentiert von C. Hamm (Bad Nauheim)

Cangrelor ist ein reversibler, intravenös zu applizierender P2Y₁₂-Rezeptorantagonist, der zu einer raschen Plättchenhemmung führt. Vorgestellt wurde eine Meta-Analyse von 3 randomisierten Studien (CHAMPION PCI, CHAMPION PLATFORM, and CHAMPION PHOENIX), die den Nutzen von Cangrelor im Vergleich zu Clopidogrel zur Verhinderung von thrombotischen Komplikationen nach einer PTCA untersuchten. Die PTCA wurde durchgeführt bei Patienten mit einem STEMI (11.6%), mit einem NSTEMI-ACS (57.4%) und stabiler KHK (31.0%). Nach einer Intention-to-Treat Auswertung konnten in der Meta-Analyse 24.910 Patienten berücksichtigt werden. Primärer Endpunkt war ein Kompositum aus Tod, Herzinfarkt, Notwendigkeit einer Revaskularisierung oder Stentthrombose nach 48 Stunden.

Unter Cangrelor wurde der primäre Endpunkt um relativ 19% gesenkt (Cangrelor 3.8%, Clopidogrel 4.7%; $p = 0.0007$). Eine Stentthrombose war ebenfalls seltener unter Cangrelor (0.5% versus 0.8%, RRR 41%; $p = 0.0008$). Schwere Blutungskomplikationen (nicht-ACVB-OP assoziiert, schwere/lebensbedrohliche Blutungen nach der GUSTO Klassifikation) waren nicht häufiger als unter Clopidogrel (0.2% versus 0.2%). Leichte und milde Blutungen (nach TIMI bzw. GUSTO Kriterien, z.B. Hämatome) waren in der Cangrelor-Gruppe dagegen häufiger.

Fazit der Autoren ist, dass Cangrelor periprozedurale thrombotische Komplikationen bei einer PTCA senkt, jedoch auf Kosten einer erhöhten Rate an leichten/milden Blutungskomplikationen.

(Steg P.G. et al.. Lancet. 2013; Sept 2, epub ahead of print)