

65. Jahreskongress des American College of Cardiology, Chicago

# Fortschritte und praxisrelevante Updates in der Kardiologie



Vom 2. bis 4. April fand in Chicago das Jahresmeeting des American College of Cardiology statt. Unter den zahlreichen Präsentationen neuer Erkenntnisse ist eine Auswahl im Folgenden wiedergegeben.

## HOPE-3 Studie: Unterstützt eine breitere Verwendung von Statinen bei Patienten mit intermediärem Risiko

Statine können unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse auch bei Patienten mit durchschnittlichem Cholesterinspiegel und Blutdruck, die als «mit intermediärem Risiko» eingestuft werden, signifikant senken. Die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten ist hingegen nur bei hypertensiven Patienten von Vorteil. Dies geht aus 3 separaten Berichten zum HOPE-3 Trial hervor.

### HOPE-3: Blood pressure Lowering in People at Moderate Risk (Dr. Eva M Lonn, Hamilton, Canada).



Dr. Eva Lonn

Diese Studie zeigte, dass die Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit moderatem bis intermediärem Risiko durch die blutdrucksenkenden Medikamente nicht gesenkt wurde. Eine Ausnahme bilden Patienten mit hohem Risiko.

### HOPE-3: Effects of Rosuvastatin on Cardiovascular Disease in Moderate Risk Primary Prevention in Diverse Ethnic Groups (Dr. Jackie Bosch, Hamilton, Canada).



Dr. Jackie Bosch

Rosuvastatin (10 mg/Tag) reduzierte das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Primärprävention bei Patienten mit intermediärem Risiko im Vergleich zu Placebo signifikant, wobei alle ethnischen Gruppen und alle Ausgangswerte von LDL-Cholesterin einen Nutzen zeigten.

### HOPE-3: Effects of Combined Lipid and BP-Lowering on Cardiovascular Disease in a Moderate Risk Global Primary Prevention Population (Prof. Salim Yusuf, Hamilton, Canada)



Prof. Salim Yusuf

Im Vergleich zu Placebo wurde die Rate an kardiovaskulären Ereignissen in dieser Patientenpopulation bei Verwendung von Lipid- und blutdrucksenkenden Medikamenten signifikant gesenkt. «Unser Ansatz, der eine Kombination von moderaten Dosen zweier blutdrucksenkender Medikamente plus ein Statin verwendete, scheint der grösste «Bang» bezüglich Senkung der

Ereignisse mit wenigen Nebenwirkungen zu sein», so der Studienleiter Prof. Salim Yusuf.

## Die PARTNER 2A-Studie: Ähnliche Mortalitätsraten mit TAVI bei Hochrisiko-Patienten wie der chirurgische Herzklappenersatz

Die Studie untersuchte 2032 Patienten mit intermediärem Risiko an 57 Orten in den USA und Canada. Im früheren PARTNER 1 Trial war TAVI einer Standardtherapie bei Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenstenose, die nicht Kandidaten für einen chirurgischen Eingriff waren, überlegen. Dieses Resultat war äquivalent zum Resultat des chirurgischen Eingriffs bei Hochrisiko-Patienten. Die Erfahrungen mit Erstgenerations TAVI Systemen resultierte in rekurrenten periprozeduralen Komplikationen. Bei PARTNER 2A setzten sich die Wissenschaftler um Dr. Martin Leon die Sicherheit und Wirksamkeit des Zweitgenerations SAPIEN XT Systems zum Ziel.



Dr. M. B. Leon

Die Patienten der PARTNER 2A-Studie wurden in zwei Kohorten unterteilt: 76.3% wurden der Kohorte mit transfemoralem Zugang und 23.7% mit transapikalem Zugang zugeteilt. Sie wurden zum Zweitgenerationsklappensystem oder zum chirurgischen Ersatz randomisiert. Die Hypothese war, dass TAVI dem chirurgischen Verfahren nicht unterlegen ist. Die Resultate ergaben für die TAVI-Gruppe und die Chirurgie-Gruppe eine gleiche Mortalitätsrate im primären Endpunkt. Beim transfemoralem Zugang war TAVI mit einem geringeren Risiko für Tod oder invalidisierendem Schlaganfall vergesellschaftet. Beim transapikalen Zugang waren die Outcomes in beiden Gruppen gleich. Die Daten zeigten aber auch, dass schwere vaskuläre Komplikationen in der TAVI-Gruppe nach 30 Tagen häufiger waren als in der Chirurgie-Gruppe. Aber Komplikationen wie lebensbedrohende Blutung, akutes Nierenversagen und Neubeginn von Vorhofflimmern waren weniger häufig in der TAVI-Gruppe.

## GAUSS-3-Studie: Bei Statin-intoleranten Patienten senkt Evolocumab LDL-Cholesterin besser als ein Statin plus Ezetimibe

In der GAUSS-3 Studie zeigte sich, dass Patienten mit Statinintoleranz (meist durch Muskelschmerzen bedingt), mit dem PCSK9 Hemmer Evolocumab eine signifikant grössere LDL-Cholesterinsenkung erreichten, als dies mit Ezetimibe der Fall war.



Dr. Steven Nissen

Die Studie unter der Leitung von Dr. Steven Nissen, Cleveland, untersuchte 491 Patienten mit schlecht kontrolliertem LDL-Cholesterin und einer Vorgeschichte für Muskelschmerzen mit 2 oder mehreren Statinen. Die Patienten hatten LDL-Cholesterinwerte um mehr als 3.9 mmol/l.



In der Phase A der Studie wurden 245 Patienten zu Atorvastatin vor Placebo randomisiert und 246 Patienten erhielten Placebo vor Atorvastatin. Insgesamt 218 Patienten mit bestätigter Statinintoleranz wurden in die Phase B eingeschlossen, wobei 73 Ezetimibe plus subkutanes Placebo erhielten und 145 Evolocumab plus orales Placebo. Bei 209 Patienten (42.6%), die Atorvastatin einnahmen traten die Symptome erneut auf, während dies unter Placebo nicht der Fall war. Während der 24-wöchigen Behandlung zeigten die Patienten, welche Evolocumab erhielten, eine Reduktion von 52.8% für LDL-Cholesterin im Vergleich zu 16.7% Reduktion bei Patienten unter Ezetimibe.

«Diese Resultate ergeben einzigartige Einsicht in das herausfordernde klinische Problem der Muskelsymptome unter Statintherapie» sagte Dr. Nissen. «Evolocumab senkte LDL-Cholesterin substanziell, wobei wenige Patienten Muskelsymptome aufwiesen. Die Studie hat wichtige Implikationen sowohl für die Guidelines als auch für die Zulassungspolitik, weil sie starke Evidenz dafür gibt, dass muskelbedingte Statinintoleranz real und ein reproduzierbares Phänomen ist», so Dr. Nissen.

#### **FIRE and ICE-Studie: Paroxysmales Vorhofflimmern**

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Kryoballoonablation war gleichwertig mit der Radiofrequenzkatheterablation (RFC) für die Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF), wie die Daten der FIRE and ICE-Studie ergaben.



Dr. K.-H. Kuck

«Ich glaube, dass diese großartigen Resultate aus einem praktischen Gesichtspunkt, aus dem Blickpunkt eines Klinikers und insbesondere aus dem Blickpunkt eines Patienten sind, weil sie mehr Patienten einen Zugang zur Katheterablation erlauben, was wir wirklich brauchen», sagte der Hauptautor Dr. Karl-Heinz Kuck, Hamburg. Die

Studie wurde gleichzeitig im *N Engl J Medicine* publiziert.

Nur ungefähr 4% der Medikament-refraktären symptomatischen PAF Patienten, die aber 30% der Patienten mit Vorhofflimmern ausmachen, werden jährlich behandelt. Dies ist vorwiegend auf die Komplexität der RFC Ablation zurückzuführen, während die Kryoballoonablation sehr einfach und ein leicht zu benutzendes Instrument ist. Die Wissenschaftler randomisierten 762 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern in 8 Europäischen Ländern zur Pulmonalvenenisolation durch Cryoballoonablation (Arctic Front catheter) mit Zwerchfell-Nervenstimulation oder Radiofrequenzablation (ThermoCool catheter) mit 3D elektroanatomischem Mapping. Ungefähr 40% der Patienten waren Frauen, gut oberhalb der typischen 20% Einschluss für Ablationsstudien, was die Resultate über die Geschlechter hinaus generalisierbar macht,

so Dr. Kuck. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum ersten Rückfall von Vorhofflimmern > 30s, Vorhofflattern oder atrialer Tachykardie, Gebrauch von antiarrhythmischen Medikamenten oder Vorkommen von Reablation, die in 34.6% der Cryoablationsgruppe und in 35.9% der RFC Patienten vorkam. Die Resultate erfüllten die Non Inferiority Schwelle (Hazard Ratio 0.96;  $p < 0.001$ ), aber Superiorität wurde in keiner Gruppe erreicht ( $p = 0.74$ ).

#### **ACCELERATE-Studie: LDL-Senkung bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko**

In der ACCELERATE-Studie wurde der CETP-Inhibitor Evacetrapib an 12 092 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ACS innerhalb von 30–365 Tagen, Diabetes mit KHK, PAVK, CVK) randomisiert gegen Placebo getestet. Am 12. Oktober 2015 wurde die Studie verfrüht abgeschlossen auf Rat des Data Monitoring Committee wegen klinischer Zwecklosigkeit im primären kompositen Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall, Revaskularisierung oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina).



Prof. S. J. Nicholls

Die durch Prof. Stephen J Nicholls, Adelaide, vorgebrachten Daten stammen aus einer preliminären Analyse nachdem 98.8% der Patienten vor dem endgültigen Datenschluss das Ende der Studienvisiten beendet hatten. Evacetrapib bewirkte eine 130% Erhöhung der HDL-Cholesterinkonzentration und eine 37% Senkung von LDL-Cholesterin gegenüber Placebo. Die Hazard Ratio für den kumulativen Endpunkt betrug aber 1.01 (0.91–1.12;  $p = 0.85$ ). In keinem der sekundären Endpunkte wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo festgestellt. hsCRP nahm aber signifikant zu, ebenso vom Untersucher berichtete Hypertonie (Unterschied 0.9 mm Hg,  $p < 0.001$ ), während neu aufgetretener Diabetes ( $p = 0.06$ ) und ventrikuläre Tachykardie ( $p < 0.05$ ) in der Verumgruppe seltener waren. Insgesamt wurde eine grenzwertige Senkung der Gesamtmortalität in der Evacetrapib-Gruppe beobachtet ( $p = 0.06$ ). «Diese Ergebnisse fordern die Hoffnung, dass die CETP-Hemmung das kardiovaskuläre Restrisiko erfolgreich ansprechen könnte, weiterhin heraus», so die Konklusionen des Referenten.

#### **STEPLATHON-Gesundheitsstudie: Positive reproduzierbare Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf Herz-Kreislauf**

Diese Global Mobile Health (mHealth) Massen-Intervention zeigte, dass interaktive, Mobil-basierte Gesundheitsansätze eine weltweite Umsetzung von Arbeitsplatzprogrammen mit körperlicher Aktivi-

tät ermöglichen und zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität, Reduzierung der Sitzdauer und bescheidenen Gewichtsverlusten beitragen.

Stepathlon ist ein 100 Tage dauerndes, internationales Arbeitsplatz-basiertes Pedometer Programm, welches mit mHealth Technologie durchgeführt wurde.

Am Ende eines jeden 100-Tage-Stepathlon Ereignis wurde gefunden, dass die Gesamtschrittzahl um 3 519 Schritte pro Tag sowohl bei Frauen als auch bei Männern erhöht wurde. Tage mit körperlicher Aktivität stiegen um 0.89 pro Woche an. Sitzende Stunden verringerten sich insgesamt um 0,74 Stunden. Das Gewicht der Teilnehmer wurde um 1.45 kg verringert. Die Verbesserungen wurden bei Frauen und Männern und in allen Alterskohorten gesehen. Die Ergebnisse waren in jedem Land und bei jedem Einkommensniveau ähnlich. Der Schrittzahlanstieg, die Sitzzeitverringerung und die Zunahme der Übungstage wurden alle mit einer Abnahme des Gewichts assoziiert

Die Autoren um **Dr. Anand Ganesan**, Adelaide, postulieren, dass die Stepathlon Studie die Durchführbarkeit und Implementierung eines «low-cost», globalen Pedometer und Wellness-basierten Programms unter Massenbeteiligung am Arbeitsplatz demonstriert, welches elektronisch an eine international ausgerichtete Teilnehmerbasis in der «realen Welt» verteilt wird. Die Wirksamkeit des Programms zeigt sich in seinen statistisch signifikanten und reproduzierbaren Jahresresultaten, die eine Verbesserung bei kurzfristigen Massnahmen zu körperlicher Aktivität, Sitzen und Gewicht bei Männern und Frauen in den verschiedenen Ländern und Einkommensniveaus zeigen. «Das enorme globale Ausmass des Mangels an körperlicher Inaktivität, sesshaftem Verhalten und Übergewicht stellt eine Notwendigkeit für die Massenbeteiligung an Lebensstil-Interventionen, die sowohl in Ländern mit hohem als auch niedrigem bis mittlerem Einkommen umsetzbar sind», so der Referent.



Dr. A. Ganesan

### LATITUDE-TIMI 60: Kein verbessertes kardiovaskuläres Outcome

In der Losmapimod To Inhibit p38 MAP kinase as a therapeutic target and modify outcomes after an acute coronary syndrome (LATITUDE-TIMI 60) Phase 2 Studie verbesserte Losmapimod (GlaxoSmithKline) die Inflammation, was sich aber nicht in verbesserten kardiovaskulären Outcomes bei Patienten mit akutem MI im ersten Teil der Phase 3 Studie LATITUDE-TIMI 60 ausdrückte, die von Frau **Dr. Michelle O'Donoghue**, Boston, präsentiert wurde.



Dr. M. L. O'Donoghue

In einer ersten Phase wurden 3 503 Patienten (medianes Alter 66 Jahre, 30% Frauen, 25% mit STEMI) mit akutem Myokardinfarkt und mindestens einem weiteren Risikofaktor zu 7.5mg Losmapimod zweimal täglich oder Placebo zusätzlich zur von den Guidelines empfohlenen Therapie randomisiert. Die zweite Phase sollte bis zu 22 000 Patienten randomisieren, aber GSK meldete im Oktober 2015, dass diese Phase nicht wie geplant durchgeführt würde. Der primäre Endpunkt war ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, MI oder schwerer rekurrenter Ischämie, die eine Hospita-

lisierung innerhalb von 12 Wochen nach sich zog. Die Untersucher überwachten die Patienten während 12 weiteren Wochen.

Während der Pressekonferenz sagte Dr. Michelle O'Donoghue, die die Studie präsentierte, dass 7% der Placebogruppe und 8.1% der Losmapimod-Gruppe den primären Endpunkt nach 12 Wochen erlitten (HR=1.16; 0.97–1.24). Es gab keinen Unterschied in den wichtigsten sekundären Endpunkten kardiovaskulärer Tod oder MI nach 12 Wochen (HR=1.13; 0.88–1.47). Keine weiteren Endpunkte zeigten einen mit Losmapimod assoziierten Nutzen, so die Untersucher. Nach 24 Wochen betrug die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen 16% in der Losmapimod-Gruppe gegenüber 14.2% in der Placebogruppe. Dr. O'Donoghue sagte, dass eine weitere Untersuchung von Losmapimod bei Patienten mit STEMI in Betracht gezogen werden könnte, da diese gegenüber den NSTEMI-Patienten scheinbar einen Nutzen haben (primärer Endpunkt für STEMI: HR 0.84; 0.51–1.4; primärer Endpunkt für NSTEMI: HR 1.27; 0.96–1.68). Dies würde allerdings eine neue Studie benötigen, so die Referentin.

### STAMPEDE-Studie: Nutzen der bariatrischen Chirurgie bei Diabetes Typ 2

Im finalen, 5 Jahresbericht des STAMPEDE Trials zeigt sich eine nutzbringende Wirkung der bariatrischen Chirurgie auf die Blutglucosekontrolle bei mild bis moderat übergewichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes, die bis zu 5 Jahren persistieren kann, dies mit einem Vorteil gegenüber Diabetes-Medikationen, der über die Zeit zunimmt.



Dr. P. Schauer

Der 5-Jahres Follow up ergab auch, dass mehr als 88% des Magenbypasse und Sleeve Gastrektomie einen gesunden Blutzuckerspiegel ohne Insulin aufrecht erhielten. 29% der Magenbypasspatienten und 23% der Sleeve Gastrektomie-Patienten konnten normale Glucosespiegel aufrecht erhalten, verglichen mit nur 5% der Patienten unter alleiniger Medikation. Der Gewichtsverlust war bei Magenbypass und Sleeve Gastrektomie signifikant grösser und war der Hauptdriver für die Glucosekontrolle. Die Wirkung beider chirurgischer Verfahren zur Normalisierung der Blutglucosewerte nahm aber über die Zeit ab und einige späte Komplikationen wurden bei der Chirurgie festgestellt.

«Unsere Resultate zeigen eine dauerhafte glykämische Kontrolle nach metabolischer Chirurgie, sowie einen dauerhaften Gewichtsverlust und eine Reduktion von Diabetes- und kardiovaskulärer Medikation,» stellte **Dr. Philip Schauer**, Cleveland, der leitende Autor der Studie, fest.

«ACC 16 wird als Lern- und Networking-Gelegenheit des Jahres in der Kardiologie herausragen, mit modernster Wissenschaft und Technologie, die den Weg der Praxis für die Zukunft ebnen wird», dies die Worte von Dr. Kim Allan Williams Sr, dem Präsidenten der ACC anlässlich seiner Eröffnungsansprache. Eine Ankündigung, die keineswegs übertrieben war.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Jahrestagung der American College of Cardiology, Chicago, April 2016