

# Ergebnisse neuer klinischer Studien

- Bericht vom Münchner Kongress der European Society of Cardiology 2008 -

## BEAUTIFUL-Studie

- Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [K. Fox et al., Lancet 2008; 372:807-16].
- Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial [K. Fox et al., Lancet 2008; 372:817-21].

### Hypothesen

- Ivabradin kann durch Senkung der Herzfrequenz ohne andere kardiovaskuläre Effekte in Ergänzung zur Standardtherapie eine Senkung der Letalität und Morbidität bewirken.
- Im Placeboarm der Studie wurde untersucht, ob eine erhöhte Herzfrequenz (> 70/min bei Sinusrhythmus) ein Marker für kardiovaskuläre Letalität und Morbidität ist.

### Einschlusskriterien

- Patienten mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit, Ejektionsfraktion < 40 %, enddiastolischem linksventrikulärem Durchmesser > 56 mm (Echokardiographie) und einem Sinusrhythmus mit einer Ruhe-Herzfrequenz von > 60/min.

### Ergebnisse

- Primärer Endpunkt: Gesamtheit von kardiovaskulärem Tod, Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt und wegen neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz. Follow-up: 19 Monate (Median).
- BEAUTIFUL, gesamt: 10.917 Patienten wurden randomisiert. Mittlere Dosierung von Ivabradin: 6,18 mg 2x/Tag. Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin im Mittel um 6 Schläge/min. 87 % der Patienten erhielten auch einen Betablocker. 1.233 (22,5 %) der Ivabradin- und 1.239 (22,8 %) der Placebogruppe hatten ein Ereignis des primären Endpunktes. In einer Subgruppe mit einer Ruhe-Herzfrequenz von > 70/min vor Randomisierung ergab sich ebenfalls kein Unterschied im primären Endpunkt. In dieser Gruppe Reduktion der sekundären Endpunkte Krankenhausaufnahme wegen tödlichem oder nicht tödlichem Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation.
- Placebogruppe: 2.693 Patienten mit einer Ruhe-Herzfrequenz > 70/min und 2.745 Patienten mit einer Ruhe-Herzfrequenz < 70/min. Bei erhöhter Ruhe-Herzfrequenz erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod (34 %), Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz (53 %) oder Myokardinfarkt (46 %) bzw. koronare Revaskularisation (38 %). Anstieg der Herzfrequenz um 5 Schläge/min führte zu 8 % erhöhter Rate an kardiovaskulärem Tod.

### Schlussfolgerungen

- Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin reduziert nicht die kardiovaskuläre Letalität oder Morbidität in der Gesamtgruppe.
- In einer Untergruppe der Patienten mit einer Ruhe-Herzfrequenz > 70/min konnte eine Reduktion der Inzidenz koronarer Ereignisse festgestellt werden.
- Patienten mit koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter globaler LV-Funktion mit einer Ruhe-Herzfrequenz von > 70/min weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf.

## GISSI-HF-Studie

- Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [GISSI-HF investigators, Lancet 2008 Aug 29; Epub ahead of print, PMID: 18757090].
- Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [GISSI-HF investigators, Lancet 2008 Aug 29; Epub ahead of print, PMID: 18757089].

### Hypothesen

- n-3 PUFA und Statine weisen günstige antiinflammatorische Effekte bei koronarer Herzkrankheit auf, sie können die Häufigkeit von kardialen Arrhythmien und plötzlichem Herztod senken.
- n-3 PUFA und Rosuvastatin weisen einen günstigen Effekt auf Letalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf (15 % Reduktion der Letalität bei angenommener Letalität von 25 % in 3 Jahren in der Placebogruppe).

### Einschlusskriterien

- Chronische Herzinsuffizienz NYHA II - IV unabhängig von der Ursache der Herzinsuffizienz oder der Ejektionsfraktion.

### Ergebnisse

- Primäre Endpunkte: Zeit bis zum Tod, Zeit bis zum Tod oder bis zur Krankenhausaufnahme aus kardiovaskulärer Ursache. Follow-up: 3,9 Jahre (Median).
- n-3 PUFA:
  - 6.975 Patienten wurden randomisiert und mit 1 g n-3 PUFA täglich behandelt. Ursache der Herzinsuffizienz war bei ca. 50 % der Patienten eine KHK.
  - 955 (27 %) starben in der n-3 PUFA-Gruppe und 1.014 (29 %) in der Placebogruppe; 1.981 Patienten (59 %) in der n-3 PUFA-Gruppe und 2.053 Patienten (59 %) in der Placebogruppe starben oder wurden im Krankenhaus aufgenommen. Unterschiede waren überwiegend durch eine niedrige Anzahl von arrhythmogenen Ereignissen bedingt.
- Rosuvastatin:
  - 4.574 Patienten wurden randomisiert und mit 10 mg Rosuvastatin täglich behandelt. Ursache der Herzinsuffizienz war bei ca. 40 % der Patienten eine KHK.
  - 657 (29 %) starben in der Rosuvastatin-Gruppe und 644 (28 %) in der Placebogruppe; 1.305 (57 %) Patienten in der Rosuvastatin Gruppe und 1.283 (56 %) Patienten in der Placebogruppe starben oder wurden im Krankenhaus aufgenommen.

### Schlussfolgerungen

- n-3 PUFA weist einen geringeren Effekt als erwartet bei Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienzmedikation auf (Risikoreduktion 7 - 9 %). 1g n-3 PUFA pro Tag weisen nur geringe Nebenwirkungen auf.
- Rosuvastatin weist keinen Effekt auf die Endpunkte bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf. Ein Einsatz insbesondere bei Patienten mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz ist nicht belegt.

# Ergebnisse neuer klinischer Studien

- Bericht vom Münchner Kongress der European Society of Cardiology 2008 -

## SYNTAX-Studie:

### Randomisierte Kohorte

- The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase [A. T. Ong et al., Am Heart J 2006; 151(6):1194-204].
- Congress Report:  
<http://www.escardio.org/congresses/esc2008/congress-reports/Pages/1690-1693-mohr-serruys-hamm-jones.aspx>.

### Hypothese

- Die PCI ist der Koronarchirurgie im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt („MACCE“, Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) nicht unterlegen:  
Tod, cerebrovaskuläre Ereignisse / Schlaganfall, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisierung.

### Einschlusskriterien

- Patienten mit Hauptstammstenose und / oder koronarer 3-Gefäßerkrankung, die vom Herzteam (Kardiologe und Herzchirurg) als geeignet für Chirurgie und PCI angesehen wurden.
- Patienten, die für einen der beiden Behandlungsarme nicht in Frage kamen, wurden in einem Register verfolgt.

### Ausschlusskriterien

- Frühere Interventionen,
- begleitende Herzchirurgie (z. B. Herzklappenersatz),
- akuter Myokardinfarkt.

### Ergebnisse

- 1.800 Patienten aus 62 EU- und 23 US-Zentren wurden randomisiert; 1.275 Patienten wurden im Register verfolgt (n = 198 PCI).
- Der primäre Endpunkt trat bei 17,8 % der PCI- und bei 12,1 % der Bypass-Patienten auf (p = 0,0015).
- Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen beruht im Wesentlichen auf der höheren Revaskularisierungsrate der PCI-Patienten (13,7 % vs. 5,9 %, p < 0,001), während die cerebrovaskuläre Ereignisrate geringer war (0,6 % vs. 2,2 %).
- Die übrigen Komponenten des primären Endpunktes sowie die Raten der Reokklusionen bzw. symptomatischer Bypass-Verchlüsse waren gleich.

### Schlussfolgerungen

- Beide Verfahren weisen eine vergleichbare Sicherheit auf. Obwohl der primäre Endpunkt zugunsten der Bypass-OP ausfällt, bietet die Studie erstmals gute Daten für die Differentialindikation beider Verfahren.

## SYNTAX-Studie:

### Registerarm

The SYnergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery Study.

### Hypothese

- Beobachtung und Beschreibung der Patienten, die entweder nur einer PCI oder nur einer Bypass-Operation zugänglich sind.

### Einschlusskriterien

- Die Patienten, die vom Herzteam für eines der beiden Verfahren (PCI bzw. Bypass-OP) als ungeeignet eingestuft und daher nicht randomisiert wurden, wurden in das Register eingeschlossen.

### Ergebnisse

- PCI:
  - n = 198;
  - n = 191 vollständig im 12-Monats-Follow-up;
  - Hauptgrund für die Zuordnung in das PCI-Register: Komorbidität (70,7 %);
  - Ereignisse im PCI-Register:
    - 7,3 % Letalität,
    - kein Schlaganfall,
    - 20,4 % MACCE.
- Bypass-OP:
  - n = 1.077, n = 649 für Follow-up randomisiert;
  - n = 633 vollständig im 12-Monats-Follow-Up;
  - Hauptgrund für die Zuordnung in das OP-Register: Komplexe Anatomie (70,9 %);
  - Ereignisse im OP-Register:
    - 0,6 % Letalität,
    - 1,2 % Schlaganfälle,
    - 8,8 % MACCE.

### Schlussfolgerungen

- Mindestens ein Drittel der gescreenten Patienten konnte nicht randomisiert werden, sondern waren reine Bypass-Kandidaten. Bei diesen Patienten konnten exzellente Operations-Ergebnisse erzielt werden. Für die wenigen schwerkranken, inoperablen Patienten stellt die PCI eine vernünftige Alternative dar.