

American College of Cardiology 2014, Washington

ACC-News



CHOICE-Studie

Erster Direktvergleich zweier TAVI-Klappenprothesen

Die in Deutschland durchgeführte CHOICE-Studie verglich erstmals zwei Klappensysteme, die bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation zum Einsatz kommen. Punktsieger war die ballon-expandierende SAPIEN-XT-Klappe.

Die Ergebnisse der sog. CHOICE-Studie wurden beim ACC-Jahrestagung kurz nach den Ergebnissen der CORE-VALVE-Studie vorgetragen, was die Aufgabe für den Referenten, Dr. Mahamed Abdel-Wahab aus Bad Segeberg bei Hamburg nicht einfacher machte.

Zur Erinnerung: Es gibt inzwischen zwei direkte Vergleichsstudien zwischen TAVI und dem herzchirurgischen Klappenersatz: Zum einen die PARTNER A-Studie, bei der die ballonexpandierende SAPIEN-Klappe zum Einsatz kam. In diesen Studien zeigten sich interventioneller und chirurgischer Eingriff bei Hochrisiko-Patienten als gleichwertig.

Zum anderen die CORE-VALVE-Studie, in der TAVI mit der selbstexpandierenden CORE-VALVE-Klappe bei Patienten mit mittelhohen Risiken der Herzchirurgie überlegen war.

Doch aus den indirekten Vergleichen dieser beiden Studien lässt sich nicht der Rückschluss ziehen, dass die CORE-VALVE-Klappe besser sei als die SAPIEN-Klappe.

In der CHOICE-Studie wurde zudem eine neuere Generation, nämlich die SAPIEN XT-Klappe, mit der CORE-VALVE-Klappe verglichen. An der Studie nahmen 241 ältere und nicht operable Patienten mit schwerer Aortenstenose teil. Primärer Endpunkt war der technische Implantationserfolg, was anhand von etablierten Standardkriterien beurteilt wurde.

In dieser Kategorie schnitt nun die SAPIEN-XT-Klappe mit 95,9% vs. 77,5% „device success“ besser ab als die CORE-VALVE-Prothese. In der CORE-Valve-Gruppe wurden häufiger leichtgradige Regurgitationen (18,3 vs. 4,1%) beobachtet. ES musste auch häufiger eine weitere Klappe implantiert werden (5,8% vs. 0,5%). Es benötigten auch mehr Patienten einen Herzschrittmacher (37,3% vs. 17,3%). Die 30-Tage-Mortalität war in beiden Gruppen mit etwa 4% gleich. Nun bleibt abzuwarten, ob sich die unterschiedlichen Komplikationsraten mittelfristig prognostisch bemerkbar machen.

▼ WFR

Quelle: American College of Cardiology, 63th Annual Scientific Session, Washington DC, 29-31.03.2014; D. H. Adams, et al.; N Engl J Med 2014; 370: 1790-8; JAMA 2014 online

Neuer potenter LDL-Cholesterinsenker

Erste Phase-3 Ergebnisse mit PCSK9-Inhibitoren

Wie erste beim ACC-Jahreskongress 2014 vorgestellte Phase-3-Studien zeigen, stehen mit den PCSK9-Inhibitoren neuartige Lipidsenker in den Startlöchern, der in verschiedenen Situationen additiv zu bisherigen Therapien für eine deutliche zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung sorgt.

Bei Evolocumab der Firma Amgen handelt es sich um einen Inhibitor des Enzyms Proproteinase Subtilisin /Kexin Typ 9 (PCSK9), welches in der Leber den Abbau des LDL-Rezeptors steuert. Wird dieses Enzym gehemmt, stehen mehr Rezeptoren zur Verfügung, die LDL-Cholesterin aus dem Blutstrom entfernen können. Die Firmen Sanofi und Regeneron haben mit Alirocumab einen anderen PCSK9-Inhibitor in der Pipeline, zu dem beim ACC ebenfalls erste Phase-3-Daten vorgestellt wurden.

Additive Wirkung zu Statinen

Exemplarisch werden die Ergebnisse der DESCARTES-Studie mit Evolocumab berichtet, die zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert wurden. An der 1-Jahres-Studie nahmen 901 Patienten mit Hypercholesterinämie teil, die nach Massgabe der Leitlinie ATP III behandelt wurden. Sie erhielten entweder nur Diät, Diät plus Atorvastatin 10 mg/d, Atorvastatin 80 mg/d, oder Atorvastatin 80 mg plus Ezetimib 10 mg/d für 12 Wochen.

Alle Patienten, die unter dieser Therapie nach 12 Wochen noch LDL-Cholesterin-Werte über 75 mg/dl aufwiesen, wurden nach 2:1-Randomisierung mit Evolocumab (420 mg s.c. alle 4 Wochen) oder Placebo behandelt.

Primärer Endpunkt war die LDL-Senkung nach 12 Monaten. Sie betrug über alle Gruppen unter Berücksichtigung des Placebo

boeffektes 57% unter Evolocumab. Dies galt für alle untersuchten Background-Therapien: Egal ob Diät, Diät plus Statin, hochdosiertes Statin mit oder ohne Ezetimib; Evolocumab reduzierte das LDL-Cholesterin in allen Gruppen nochmal um 48% bis 61%. Auch die Werte für Apolipoprotein B, Non-HDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) und die Triglyzeride wurden signifikant gesenkt. Häufigste Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfektionen, und Rückenschmerzen.

In der LAPLACE-2-Studie wurden Evolocumab und Ezetimib bei 1896 Patienten mit Hypercholesterinämie verglichen, die bereits auf Statin-Therapien unterschiedlicher Intensität (von 5 mg/d Rosuvastatin bis 80 mg/d Atorvastatin) eingestellt waren. Nach 12 Wochen hatte Evolocumab das LDL – additiv zur Statintherapie – um nochmals 63% bis 75% versus Placebo reduziert, Ezetimib um 19% bis 32%. 86% bis 95% der Patienten der Evolocumab-Gruppe erreichten LDL-Ziele unter 70 mg/dl.

Wirkung bei Statin-Unverträglichkeit

Die GAUSS-2-Studie untersuchte Evolocumab und Ezetimib bei 307 Patienten mit Statin-Unverträglichkeit. Bei LDL-Ausgangswerten von im Schnitt 193 mg/dl senkte Evolocumab das LDL im Schnitt um 53% bis 56%, Ezetimib um 15% bis 18%. 12% der Studienpatienten berichteten Muskelschmerzen unter Evolocumab. Alle hatten zuvor entsprechende Beschwerden unter Statinen gehabt.

In der MENDEL-2-Studie wurde Evolocumab und Ezetimib bei 614 Patienten ohne Statin-Unverträglichkeit in Monotherapie getestet. Auch hier senkte Evolocumab – etwa wie in allen anderen Studien – das LDL um 55% bis 57%.

Wirkung bei familiärer Hypercholesterinämie

RUTHERFORD-2 untersuchte Evolocumab bei 329 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die bereits alle Statine und zu ca. 60% Ezetimib einnahmen und unter dieser Therapie LDL-Werte über 150 mg/dl aufwiesen. Auch bei diesen Patienten senkte Evolocumab das LDL im Schnitt um ca. 60% nach 12 Wochen.

Auch zu Alirocumab wurde beim ACC mit der ODYSSEY-MONO-Studie eine erste Phase-3-Studie vorgestellt, die den PCSK9-Inhibitor mit Ezetimib bei 103 Patienten verglichen, die im Schnitt LDL-Ausgangswerte von 141 mg/dl aufwiesen. Nach 24 Wochen war das LDL unter Alirocumab um 47% und unter Ezetimib um 16% gesunken. Im ODYSSEY-Studienprogramm mit Alirocumab werden insgesamt 23500 Patienten behandelt.

Beide PCSK9-Inhibitoren werden subkutan verabreicht, entweder alle 2 oder alle 4 Wochen.

▼ WFR

Quelle: American College of Cardiology, 63th Annual Scientific Session, Washington DC, 29-31.03.2014; D.J. Blom, et al.; N Engl J Med 2014; 370: 1809-19

CORE-VALVE-Studie

TAVI toppt Herzchirurgie bei den Überlebensraten nach einem Jahr

Gute Nachricht für ältere Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose: Erstmals zeigte sich der interventionelle Klappenersatz (TAVI) gegenüber dem konventionellen operativen Eingriff in einer Vergleichsstudie als überlegen.

Aortenklappenerkrankungen sind eine degenerative Erkrankung des höheren Lebensalters mit schlechter Prognose, sobald sie symptomatisch werden. Standardtherapie war bisher der operative Aortenklappenersatz. Doch viele alte Patienten sind multimorbide und weisen zu hohe Operationsrisiken auf. Für sie wurde vor einigen Jahren eine schonendere Therapiealternative entwickelt: TAVI, der interventionelle Aortenklappenersatz.

Zunächst wurde der Eingriff via Herzkatheter bei Patienten vorgenommen, die nicht mehr operabel waren. In dieser Situation offerierte er den Patienten deutlich bessere Überlebenschancen als ein konservatives Vorgehen.

Als nächstes wagten sich die Interventionalisten an Patienten mit hohem Operationsrisiko und verglichen TAVI in dieser Situation mit der offenen Operation. Ergebnis dieser sog. PARTNER-A-Studie, bei der die ballonexpandierende EDWARDS SAPIEN-Klappe eingesetzt worden war: TAVI erwies sich der Operation als nicht-unterlegen. Nach einem Jahr waren 24,3% der Patienten mit TAVI und 26,8% der Patienten mit Herzchirurgie verstorben.

Nun wurden die Ergebnisse einer erneuten Vergleichsstudie zwischen TAVI und Herzchirurgie beim Jahreskongress des ACC

und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert. Dieses Mal kam die selbstexpandierende CORE VALVE-Klappe der Firma Medtronic zum Einsatz. Im Vergleich zur Vorstudie (PARTNER A) waren die Patienten nicht so krank, sie wiesen kein hohes, sondern ein mittelhohes Operationsrisiko auf. Dies dokumentieren auch die höheren 1-Jahres-Überlebensraten.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch ein Herzteam. 795 Patienten mit schwerer korrekturpflichtiger Aortenstenose wurden randomisiert und in 45 US-Zentren behandelt.

Endpunkt war die Mortalität nach einem Jahr. Diese war, überraschenderweise, in der TAVI-Gruppe mit 14,2% signifikant niedriger als in der chirurgisch behandelten Gruppe mit 19,1%. Sowohl in der intention-to-treat- als auch in der as-treated-Analyse war TAVI überlegen.

Die Rate moderater bis schwerer Regurgitationen in der TAVI-Gruppe belief sich auf 6,1%, 19,8% der TAVI-Patienten benötigten einen Herzschrittmacher.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass TAVI künftig für immer mehr Patienten eine attraktive Therapiealternative darstellen wird, zumal sich die Technik weiter verbessert und die Erfahrung der den Eingriff durchführenden Ärzte immer grösser wird.

▼ WFR

Quelle: American College of Cardiology, 63th Annual Scientific Session, Washington DC, 29-31.03.2014; D. H. Adams, et al.; N Engl J Med 2014; 370: 1790-8