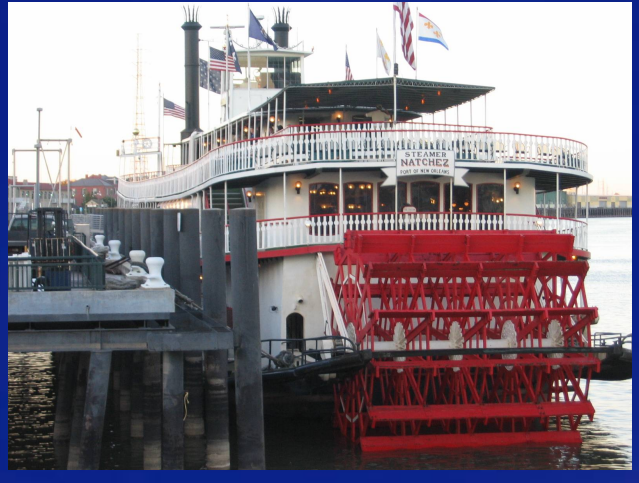
Neue Meilensteinstudien –

was ist wichtig für die Praxis?

Thomas Wetzel
Walter Willgeroth

Gemeinschaftspraxis für Kardiologie, Dortmund



Dortmund, 5. März 2009

Gliederung

Teil 1:

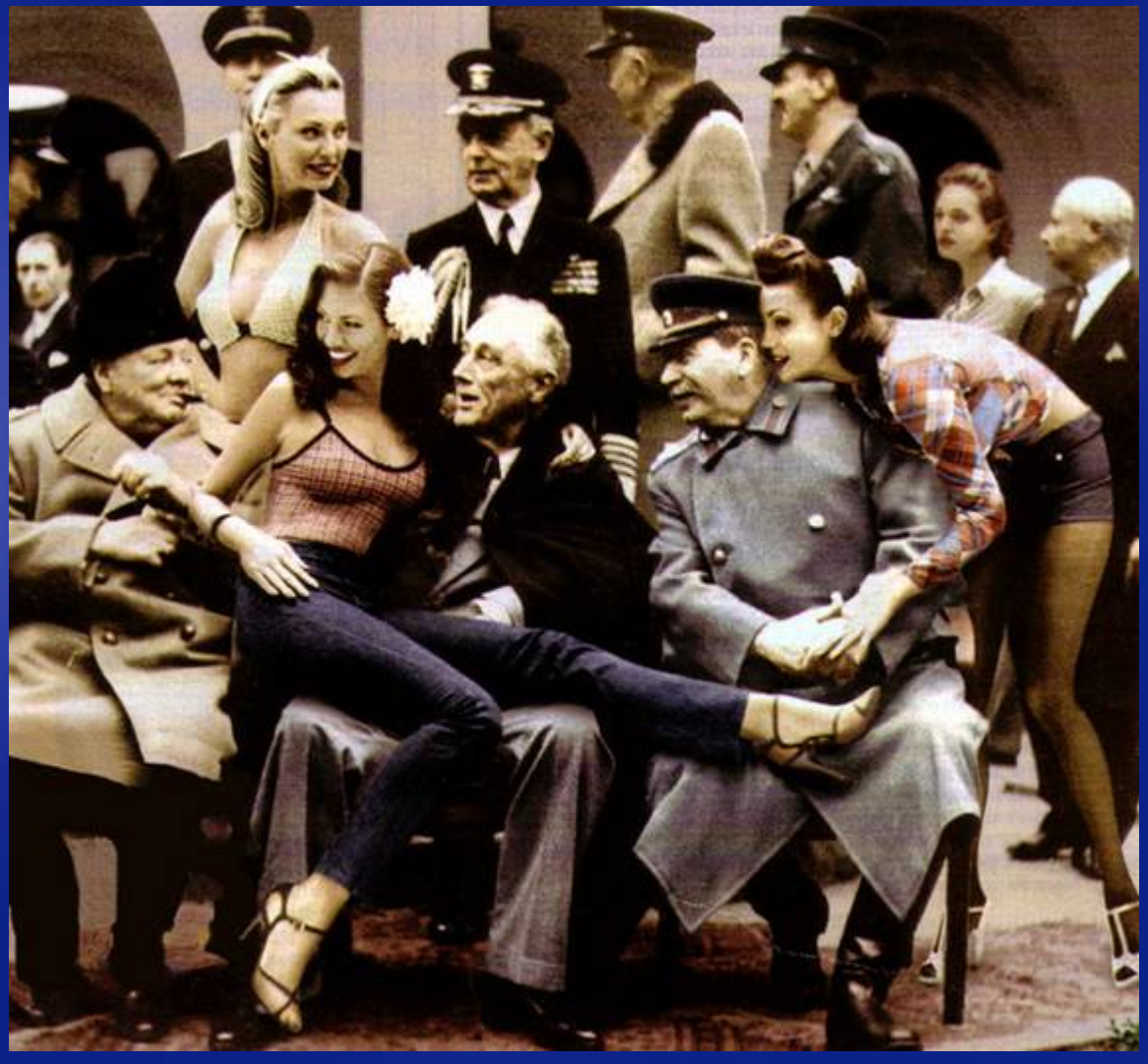
- Arterielle Hypertonie
  - Kombinationstherapie, Endpunktstudien (ACCOMPLISH)
- Lipidtherapie mit Statinen
  - Endpunktstudien (JUPITER)
  - Primär- und Sekundärprävention

Gliederung

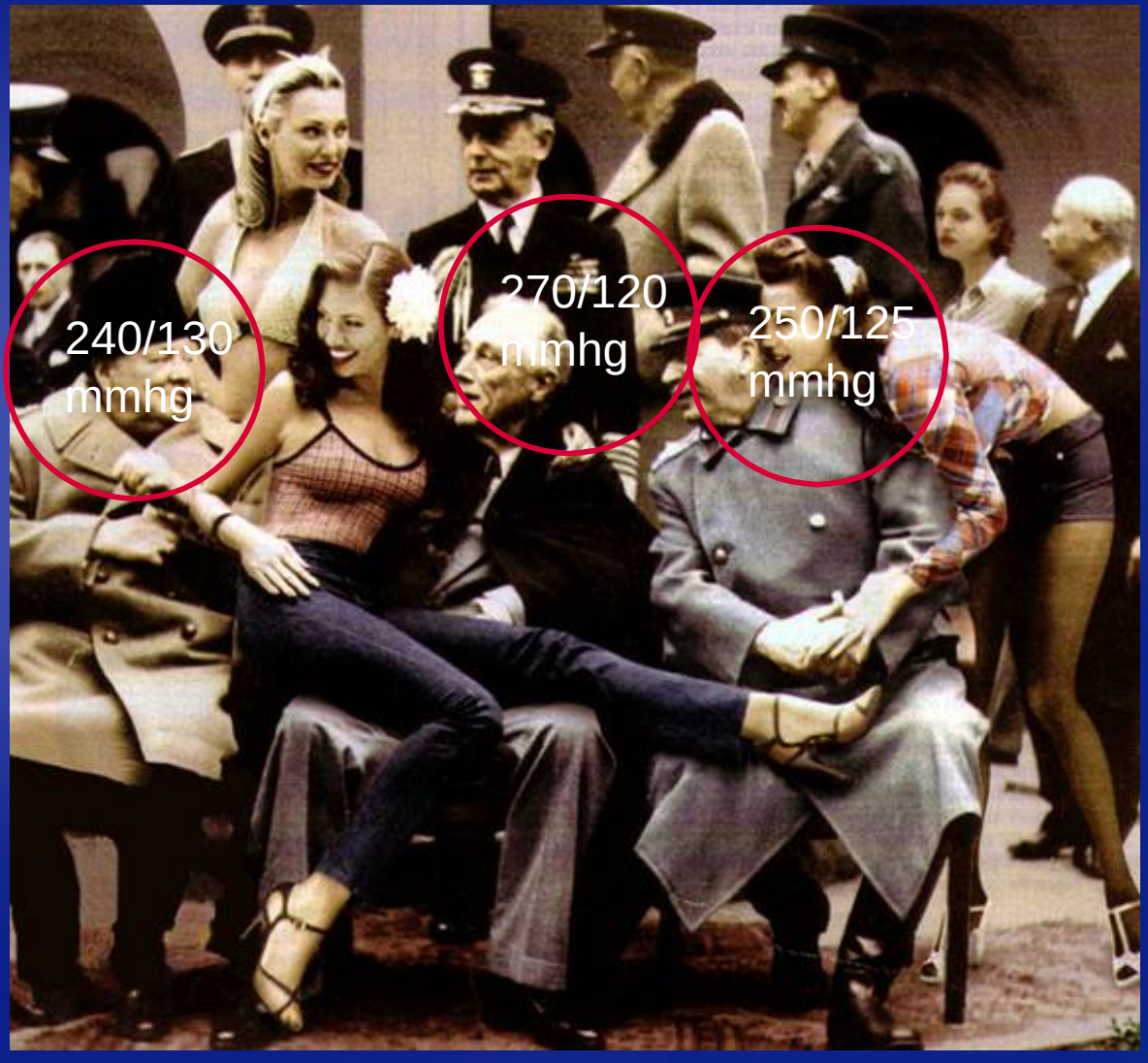
Teil 2:

- Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz (I-PRESERVE)
- Bedeutung der Herzfrequenz für kardiovaskuläre Ereignisse (BEAUTIFUL)
- Schlaganfall-Prävention mit Dronedaron (ATHENA)
- Primärprävention mit ASS bei Diabetes (JPAD)

Yalta 1945



Gemeinsame Todesursache: Apoplex



'CAME OUT OF CLEAR SKY,' SAYS PRESIDENT'S PHYSICIAN

Adm. Ross T. McIntire Asserts There Was No Indication of Imminent Danger.

By CHARLES G. ROSS

DEATH DUE TO CEREBRAL HEMORRHAGE --- BLOOD VESSEL IN BRAIN BROKE

WASHINGTON, April 13 (AP). PRESIDENT ROOSEVELT died from what doctors call a cerebral hemorrhage, which means a sudden exten-

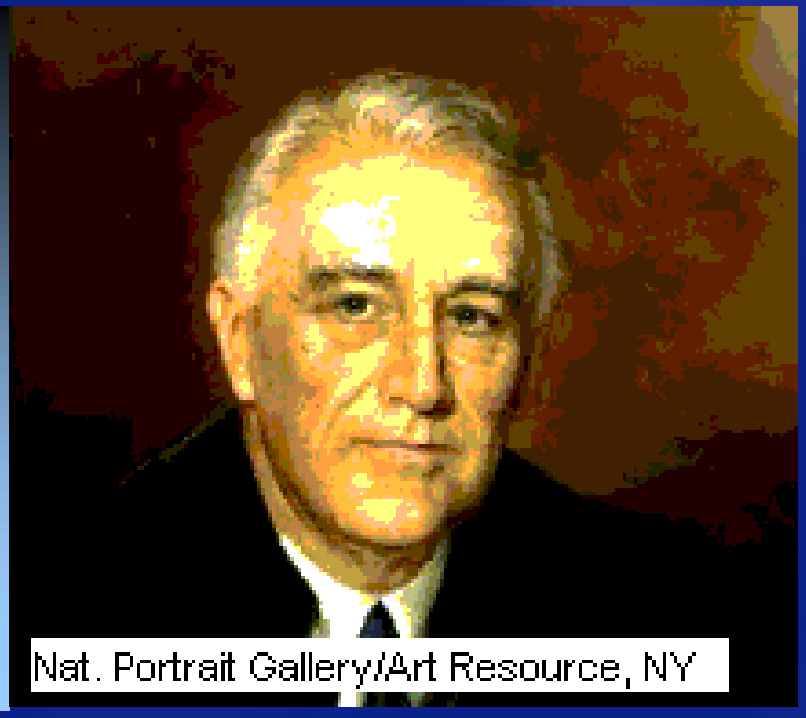
Figure 1. Headlines of the *St. Louis Post-Dispatch*, April 13, 1945.

Reprinted with the permission of the *St. Louis Post-Dispatch*.

Der Hochdruckpatient FDR

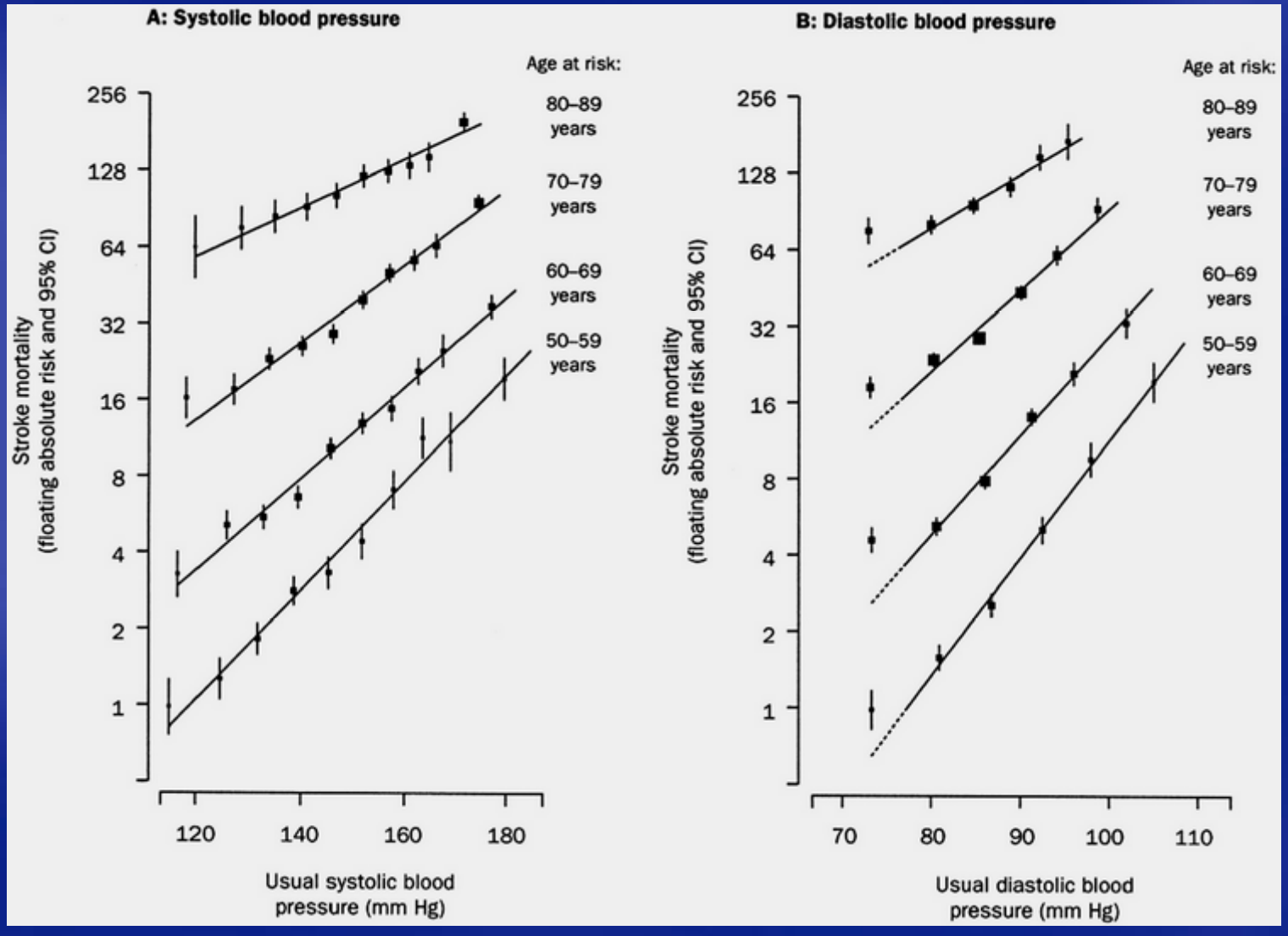
FDR`s Blutdruck:

1935: 136/78 mmHg
1937: 162/88 mmHg
1941: 188/105 mmHg
1944, D-Day : 228/118 mmHg
Before Yalta: 265/135 mmHg



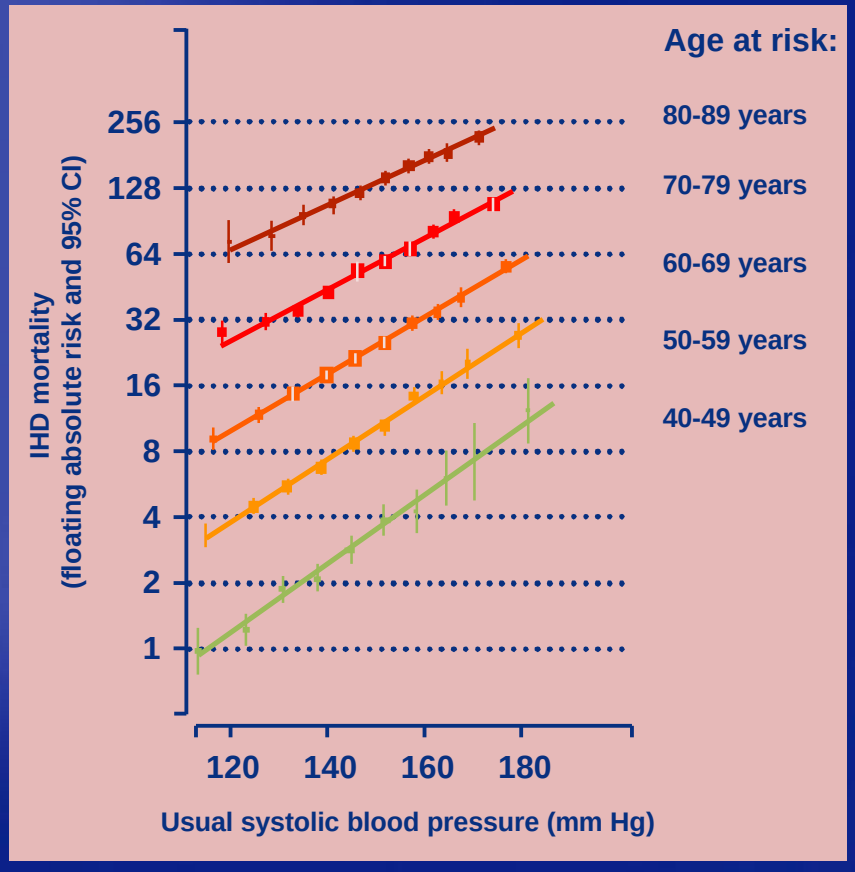
Statement der Leibärzte von FDR zum Gesundheitszustand des Präsidenten vor der Yalta-Konferenz:
„His present health is excellent.“

Blutdruck und Schlaganfall



Prospective Studies Collaboration, Lancet 2002;360:1903

Systolischer Blutdruck und ischämische Herzerkrankung

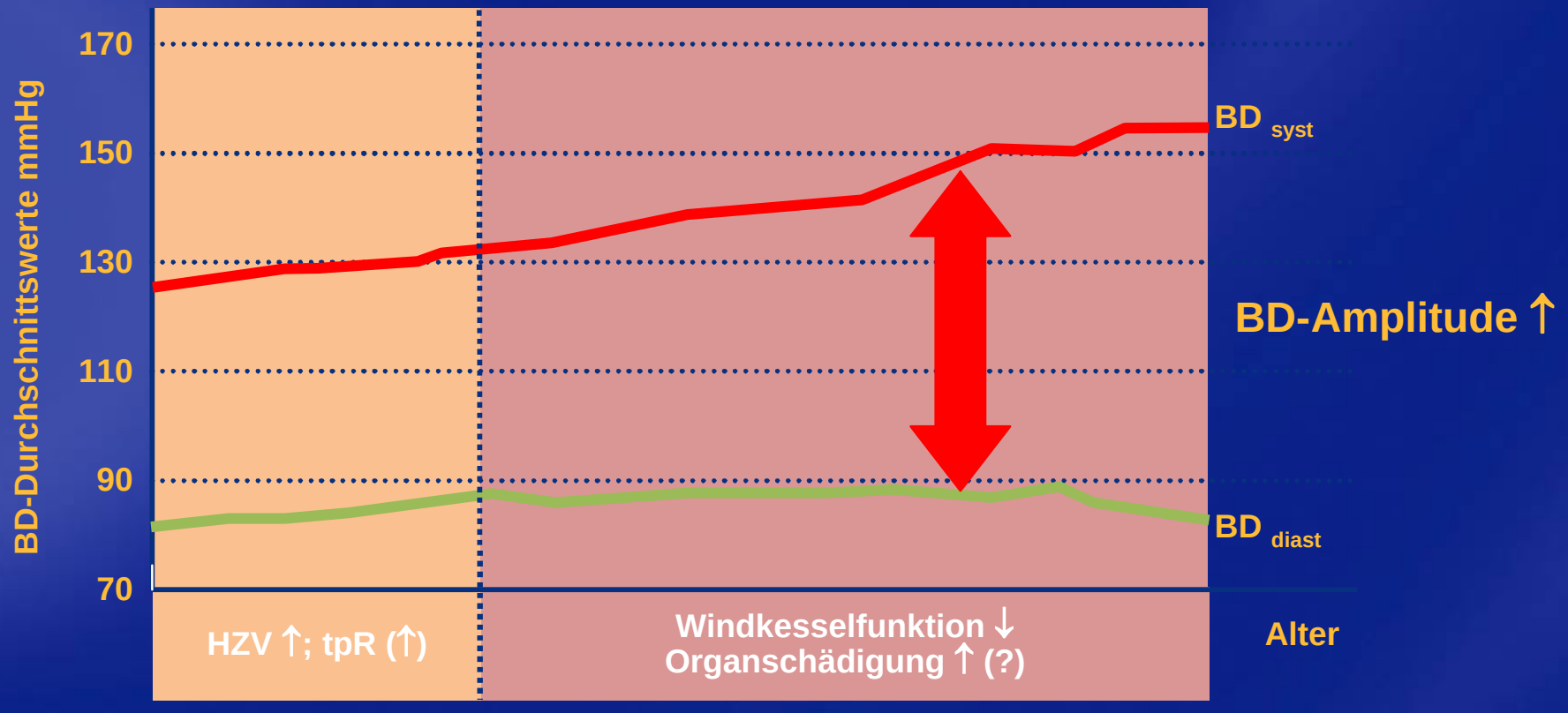


2 mmHg systolisch

-7% Schlaganfall
- 10% ischämische Herzerkrankung

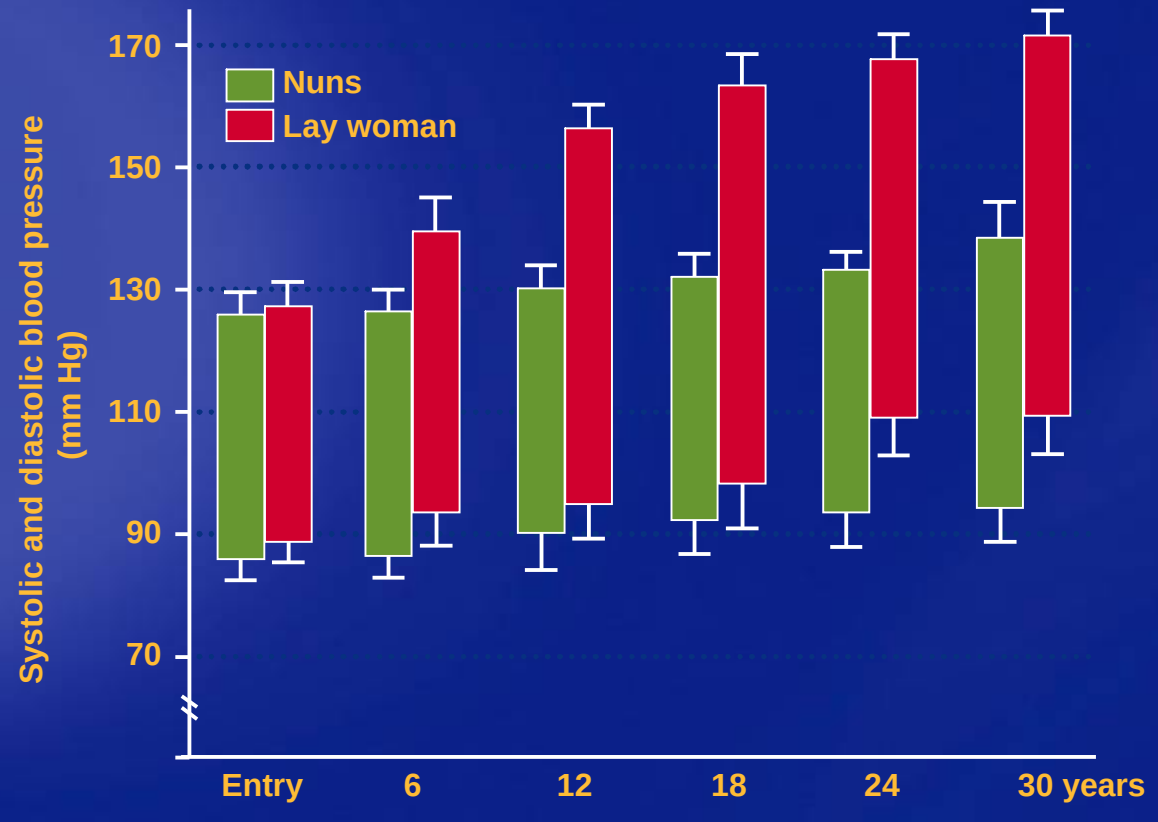
Lewington S. et al. Lancet 2002; 360: 1903-13

Schematisierte Entwicklung des Blutdrucks bei Männern



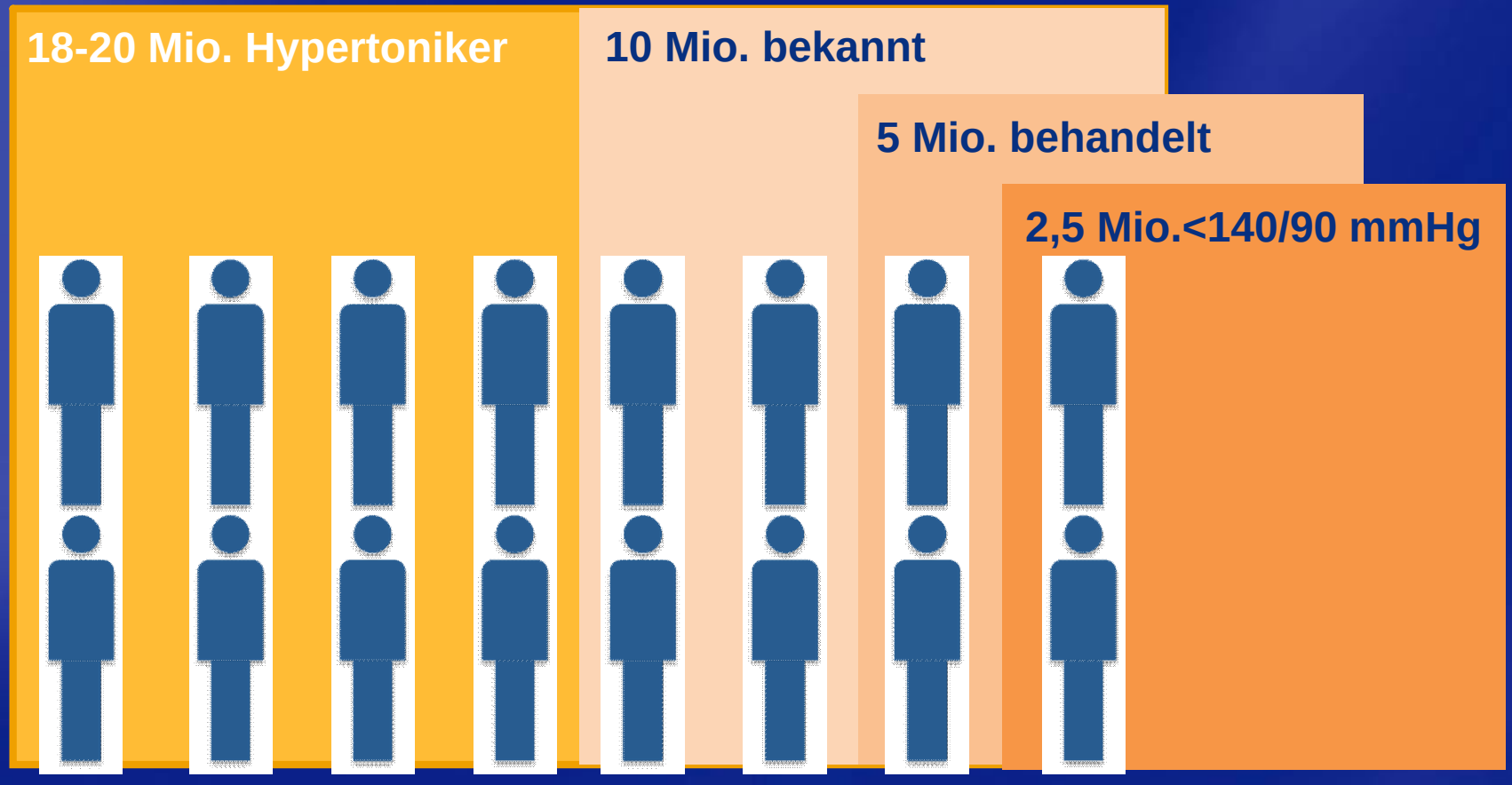
Entwicklung des Blutdrucks bei Nonnen

im Vergleich zu einer Kontrollgruppe



Timio M et al. Miner Electrolyte Metab 1999; 25: 73-79

Hypertonie – die 50% Regel



Statistisches Bundesamt 2007

Behandlungsqualität zw. 1997 und 2005

Tab. 1 Synopsis der drei Bevölkerungsstudien und fünf Praxisstudien in Deutschland im Zeitraum 1997–2005. SHIP und KORA wurden nach demselben Design durchgeführt.

	Bevölkerungs-Studien 1997–2001			Praxis-Studien 2001–2005				
	BGS	SHIP	KORA	HYDRA	Screening Aktion 1	DETECT	Cardio Monitor	Snapshot BNK
Untersuchungsjahr	1997–1999	1997–2001	1999–2001	2001	2001–2002	2003	2004	2005
untersuchte Personen (n)	7124	3744	4224	45125	55169	55518	3397	7302
Altersbereich (Jahre)	18–79	25–74	25–74	16–102	> 18	> 18	> 18	16–97
mittleres Alter(Jahre)	49.0	49.7	49.2	52.4	63.0	53.9	65.0	65.4
beteiligte Ärzte (n)	–	–	–	1912 Hausärzte	2843 Hausärzte	3188 Hausärzte	252 Hausärzte	268 Kardiologen
Blutdruckmessungen (n)	3	3	3	1 und mehr	3	1 und mehr	k.A.	1 und mehr
mittlerer Blutdruck Gesamt (mm Hg)	137/83	134/84	128/82	133/80	148/86	132 / 80	141/83	143/84
– Männer	137/85	141/87	133/83	135/81	148/86	134 / 81	k.A.	kein sign.
– Frauen	135/81	128/81	122/78	131/80	149/86	130 / 79	k.A.	Unterschied
kontrollierte Hypertoniker (%)*	**29,9 (7,8)****	**13,5**	**16,1**	**29,4**	**23,6**	**31,2**	**40,0**	**35,3**
– Männer	25,7	8,4	10,2	k.A.	23,2	31,6	k.A.	36,6
– Frauen	32,9	20,8	24,7	k.A.	23,2	30,9	k.A.	33,0

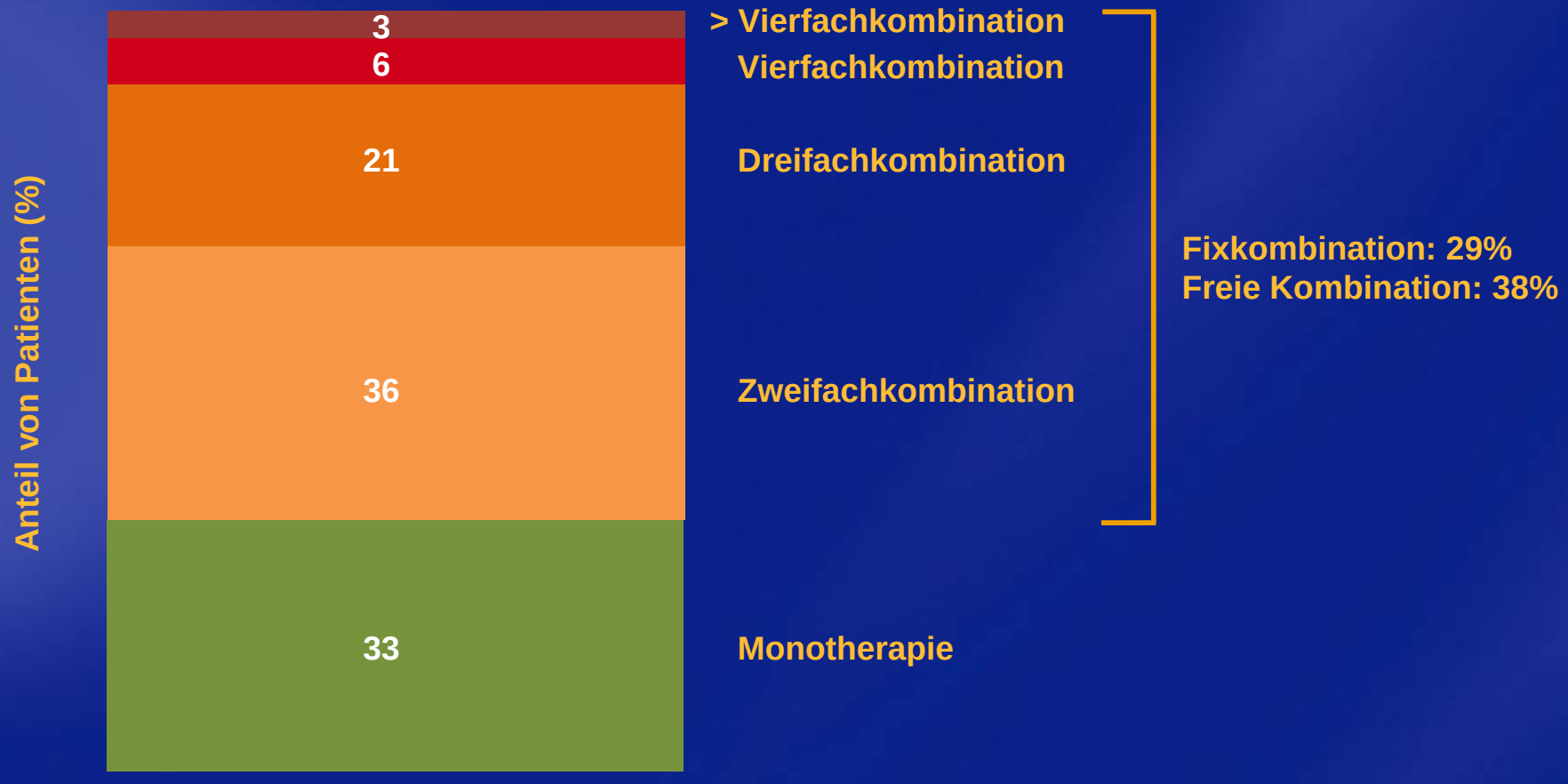
**Kontrollierte Hypertoniker = bekannte und behandelte Hypertoniker mit einem Blutdruck im Normbereich (< 140/90 mm Hg); **Der Prozentsatz bezieht sich auf alle Hypertoniker (einschließlich der bisher nicht bekannten und der nicht behandelten Personen) [18]; k.A. = keine Angaben*

Anzahl Antihypertensiva zur Erreichung des Ziel-Blutdruckes

Studie	Zielwert (mm Hg)
UKPDS	DBP <85
ABCD	DBP <75
MDRD	MAP <92
HOT	DBP <80
AASK	MAP <92
IDNT	SBP/DBP 135/85
VALUE	SBP/DBP 140/90

UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; ABCD = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; HOT = Hypertension Optimal Treatment; AASK = African American Intervention Study of Kidney Disease; IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.
LIFE =Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study
Bakris et al. Am J Kidney Dis. 2000;36:646-661. Lewis et al. N Engl J Med. 2001;345:851-860.
Julius et al., Lancet 2004; 363: 2022-31

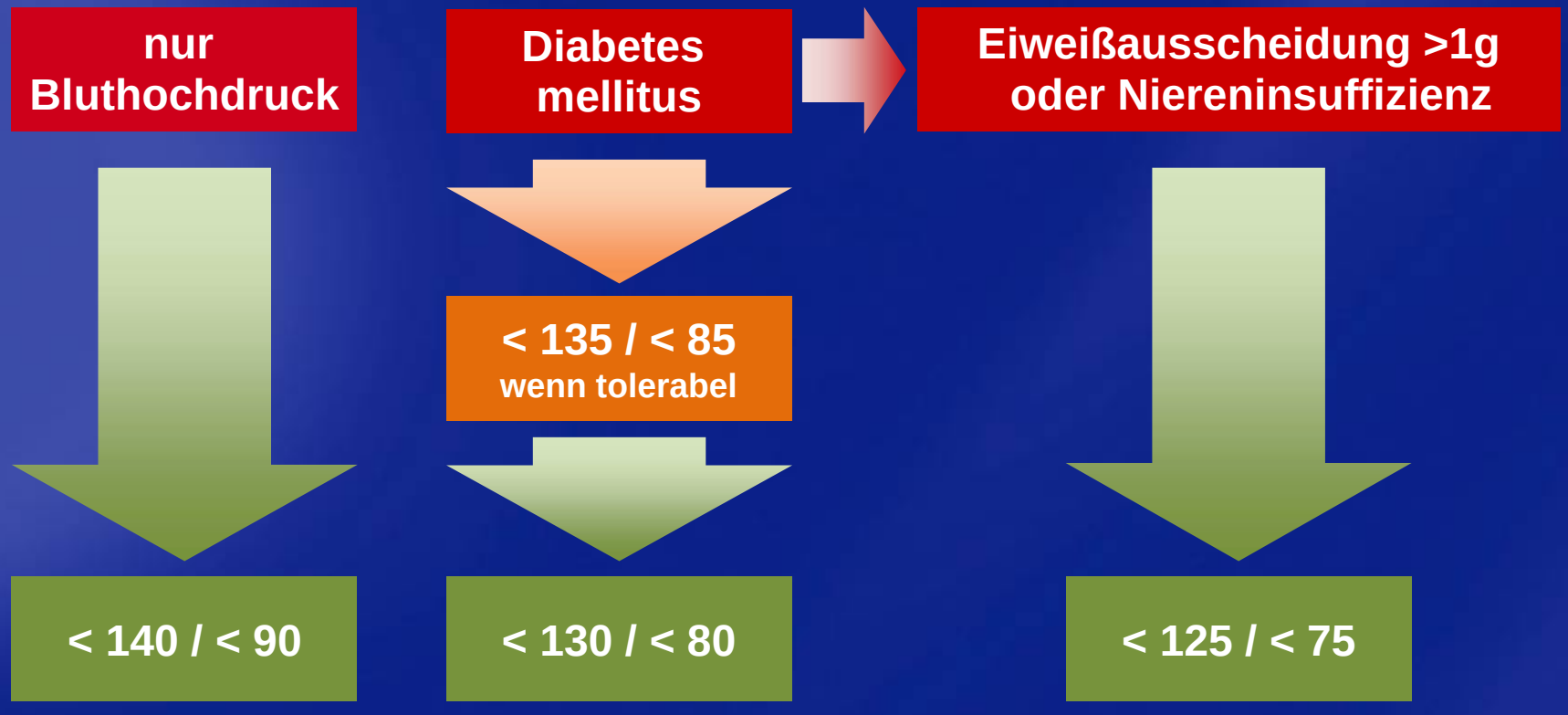
2/3 der Patienten in Deutschland benötigen mehr als ein Medikament



Quelle: Datamonitor, Treatment algorithms Hypertension, 2003; FDC Estimates from IMS

Leitlinien der ESH / ESC 2007:

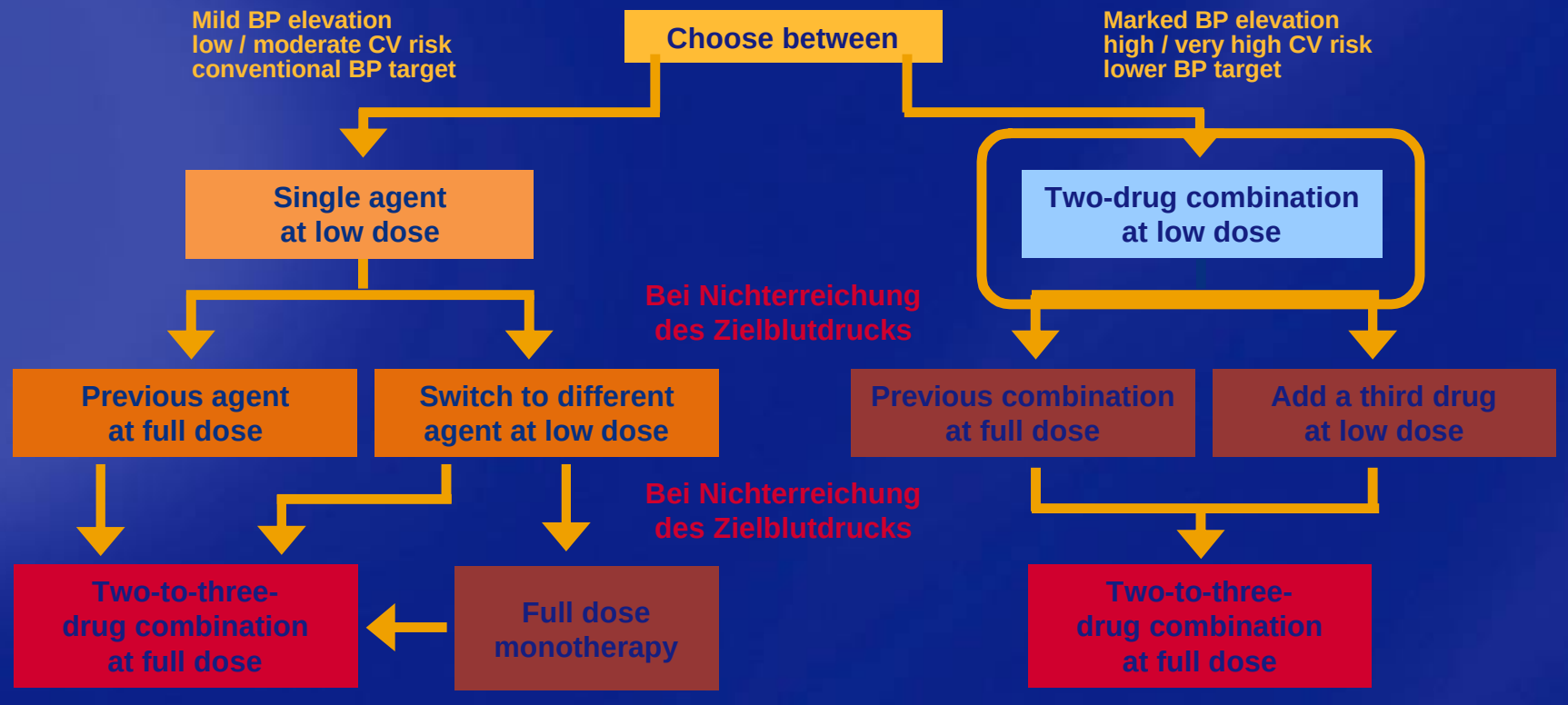
Zielblutdruckwerte



Mancia G et al. J Hypertension 2007; 25: 1105-1187

Empfehlungen zur Kombinationsbehandlung

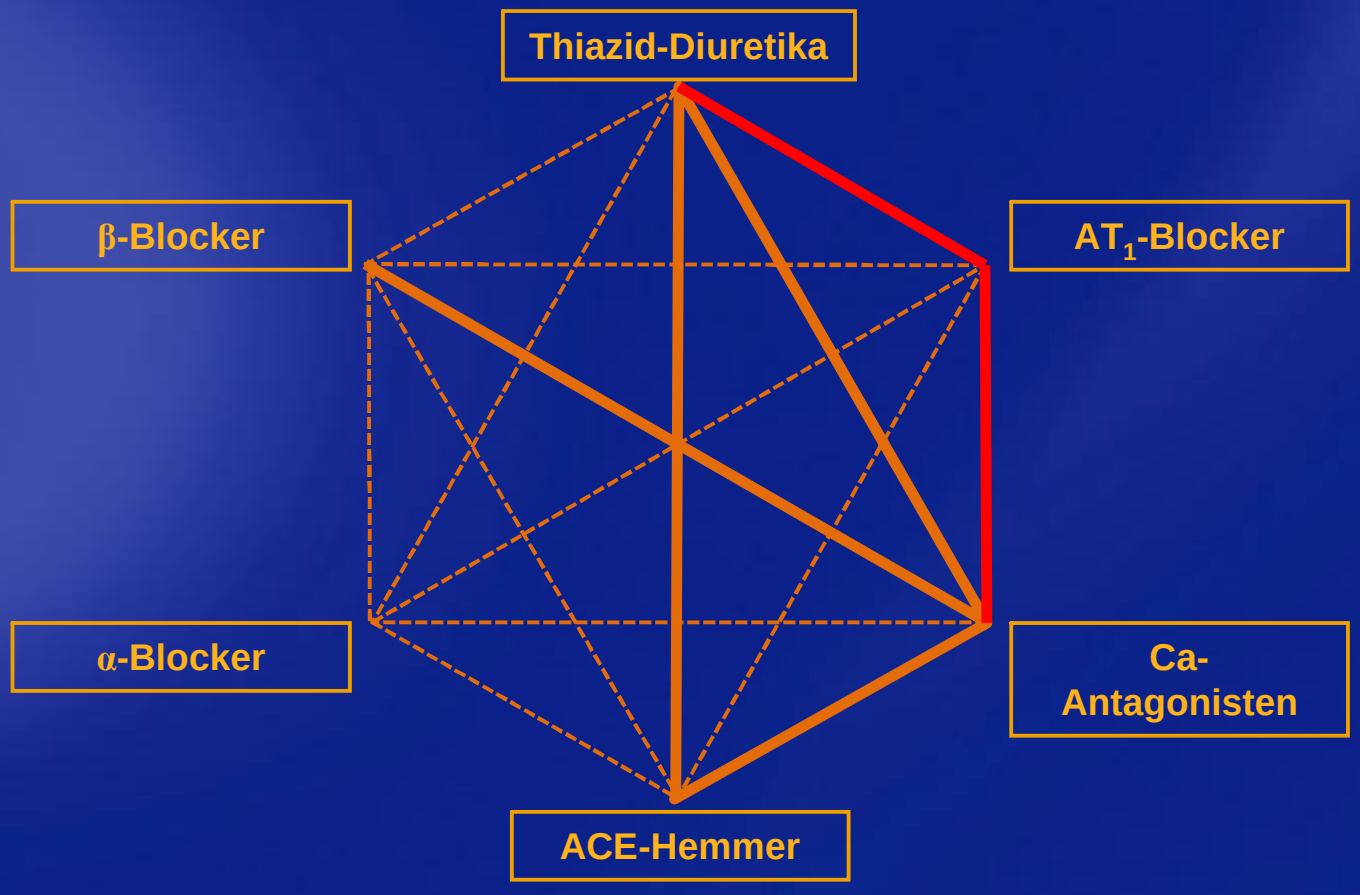
Monotherapie vs. Kombinationstherapie



Mancia G et al. J Hypertension 2007; 25: 1105-1187

Leitlinien der ESH / ESC 2007

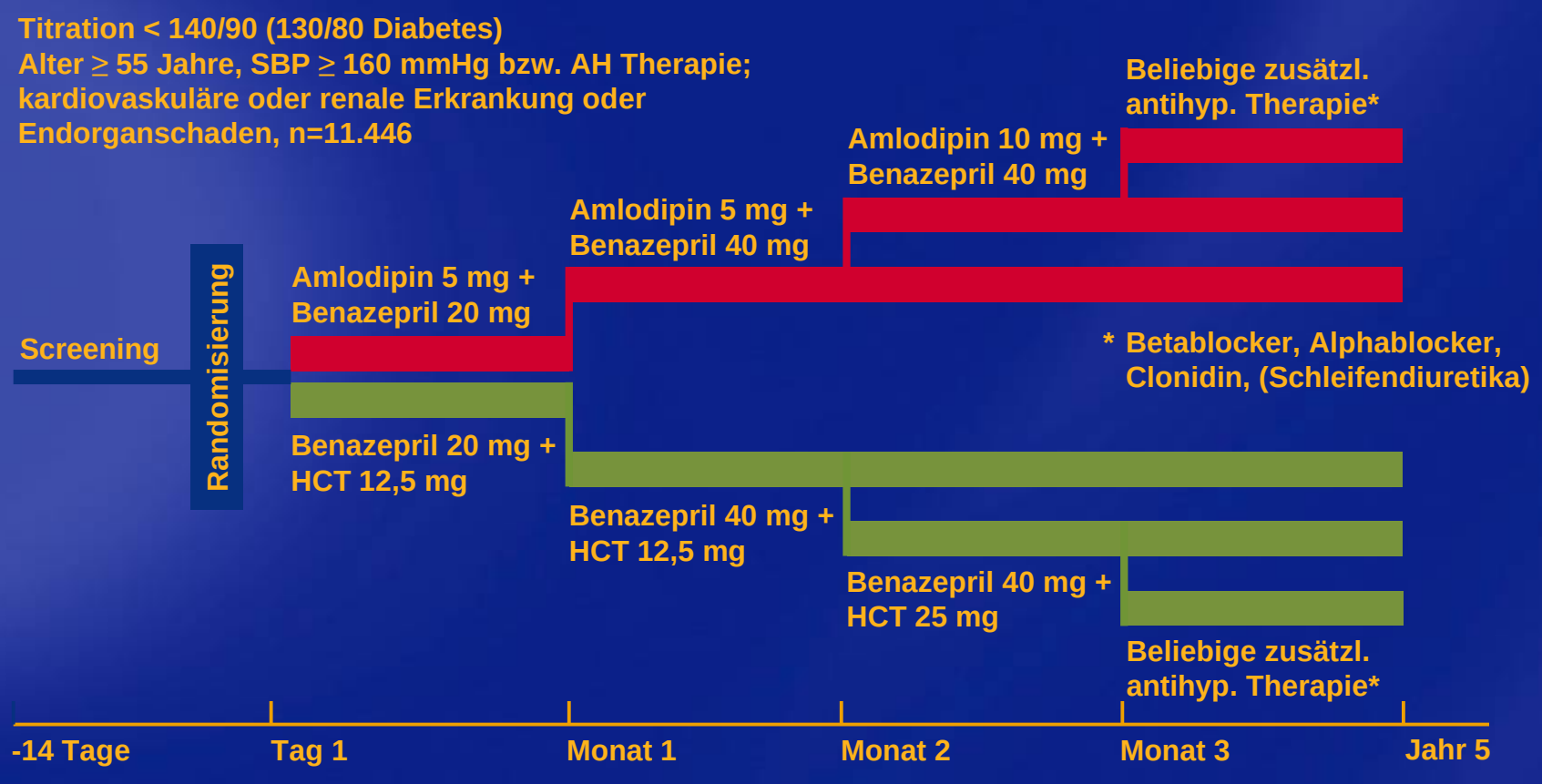
ESH-ESC Richtlinien empfehlen Kombinationen mit AT_1-Blockern



Modifiziert nach Mancia et al. J Hypertens 2007;25:1751-62

ACCOMPLISH-Studie / Studiendesign

RAS-Blockade und CCB?

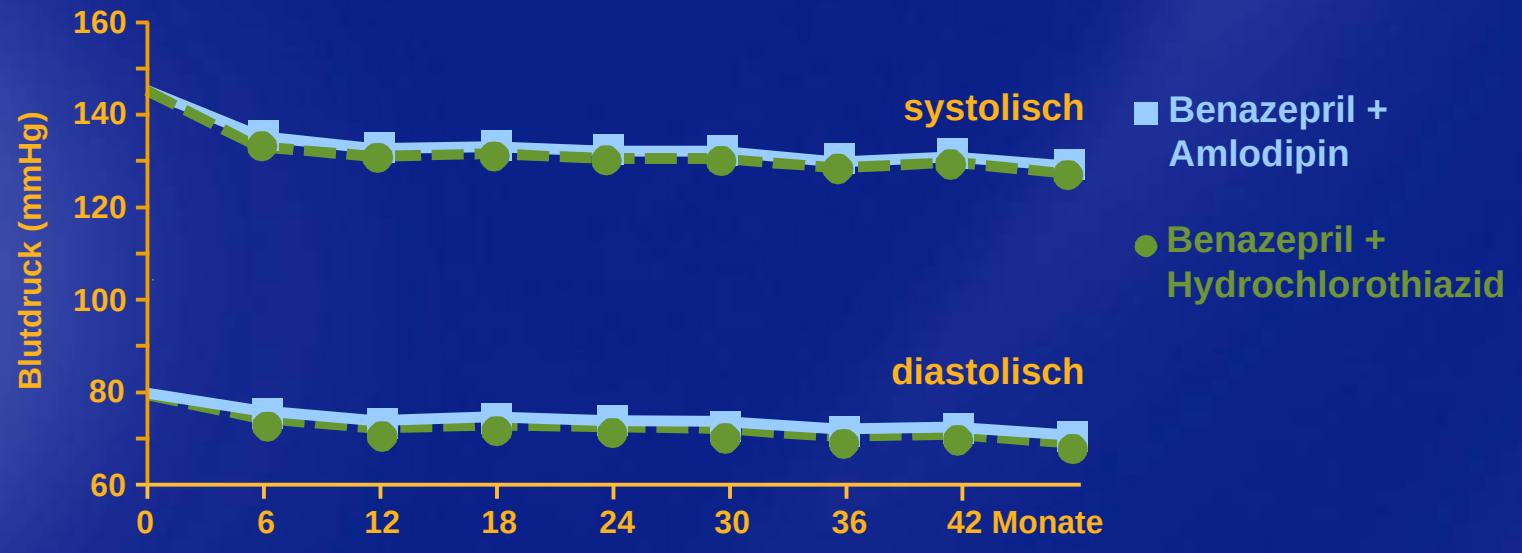


Jamerson KA et al. Am J Hyperten 2003; 16 (part2): 193A

ACCOMPLISH-Studie

Blutdruckeinstellung

Δ: systolisch 0,9; diastolisch 1,1 mmHg



No. at Risk

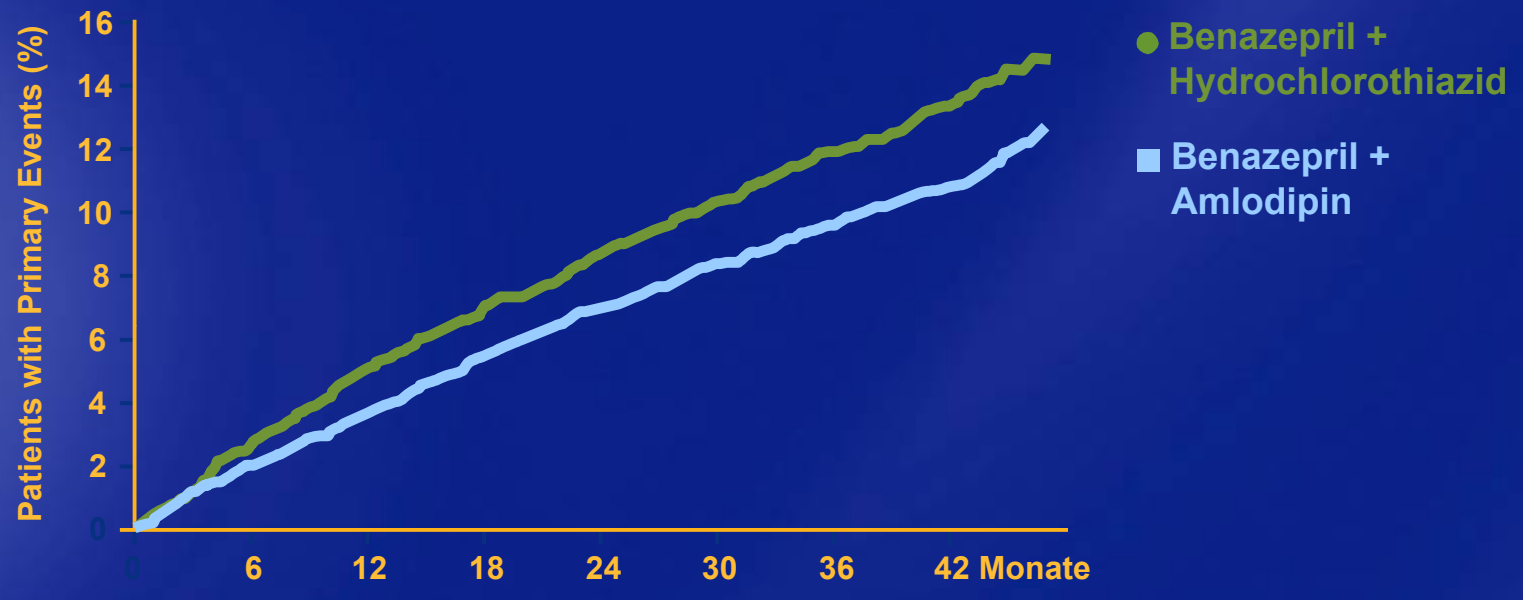
Benazepril + Amlodipin	5740	5517	5404	5178	5010	4866	4298	2804	1074
Benazepril + Hydrochlorothiazid	5757	5537	5408	5222	5033	4825	4299	2529	1042

Jamerson KA et al. N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428

ACCOMPLISH-Studie

Primärer Endpunkt

HR 0,80 [95%KI 0,72 – 0,90]; p<0,001



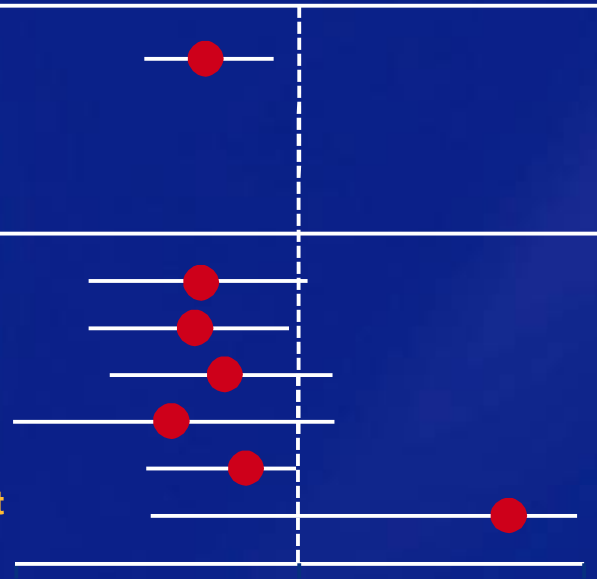
No. at Risk							
Benazepril + Amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447
Benazepril + Hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390

Jamerson KA et al. N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428

ACCOMPLISH-Studie

Primärer Endpunkt / Komponenten

Outcome	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
Composite of death from cardiovascular causes and cardiovascular events	0,80 (0,72-0.90)	<0,001
Komponenten		
• Death from cardiovascular causes	0,80 (0,62-1,03)	0,08
• Myocardial infarction (fatal or nonfatal)	0,78 (0,62-0,99)	0,04
• Stroke (fatal or nonfatal)	0,84 (0,65-1,08)	0,17
• Hospitalization for unstable angina	0,75 (0,50-1,10)	0,14
• Coronary revascularization procedure	0,86 (0,74-1,00)	0,05
• Resuscitation after sudden cardiac arrest	1,75 (0,73-4,17)	0,20



Benazepril + Amlodipin besser

Benazepril + Hydrochlorothiazid besser

Jamerson KA et al. N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428

Vergleich RAS-Blocker

Metaanalyse aus 6 Studien (ca. 50.000 Patienten) zum

Vergleich ACE-Hemmer und AT-1-Antagonisten (ARBs)

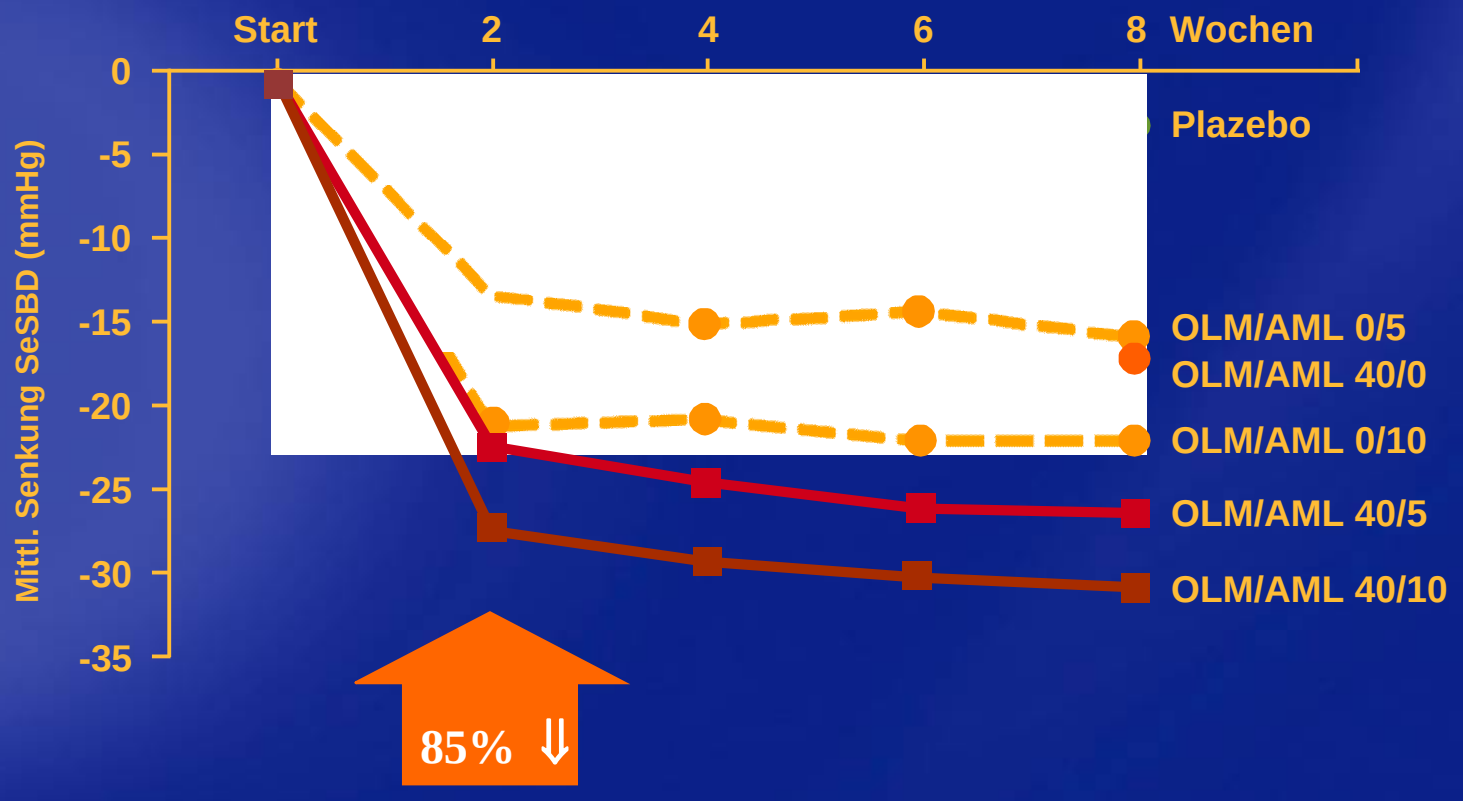
Ergebnis:

- Gleichwertigkeit bezüglich Myokardinfarkt, CV-Mortalität und Gesamtmortalität
- Geringer Vorteil bezüglich Schlaganfall

(Reboldi et al., J. Hypertension 2008; 26: 1282-1289)

COACH-Studie / Olmesartan in Kombination mit Amlodipin

Senkung des systolischen Blutdrucks im Verlauf von 8 Wochen



P<0,0001 für alle Behandlungsarme vs. Ausgangswert
SeSBD = systolischer Blutdruck im Sitzen

Chrysant SG et al. Clin Ther 2008; 30: 587-604

Ödemneigung / Pathophysiologie

Amlodipin:
Effekt am Gefäß

Olmesartan + Amlodipin:
sich ergänzende Mechanismen

Chrysant SG et al. Clin Ther 2008; 30: 587-604

Gliederung

Teil 1:

- Arterielle Hypertonie
  - Kombinationstherapie, Endpunktstudien (ACCOMPLISH)
- Lipidtherapie mit Statinen
  - Endpunktstudien (JUPITER)
  - Primär- und Sekundärprävention

Physiologische Konzentration von LDL-Cholesterin

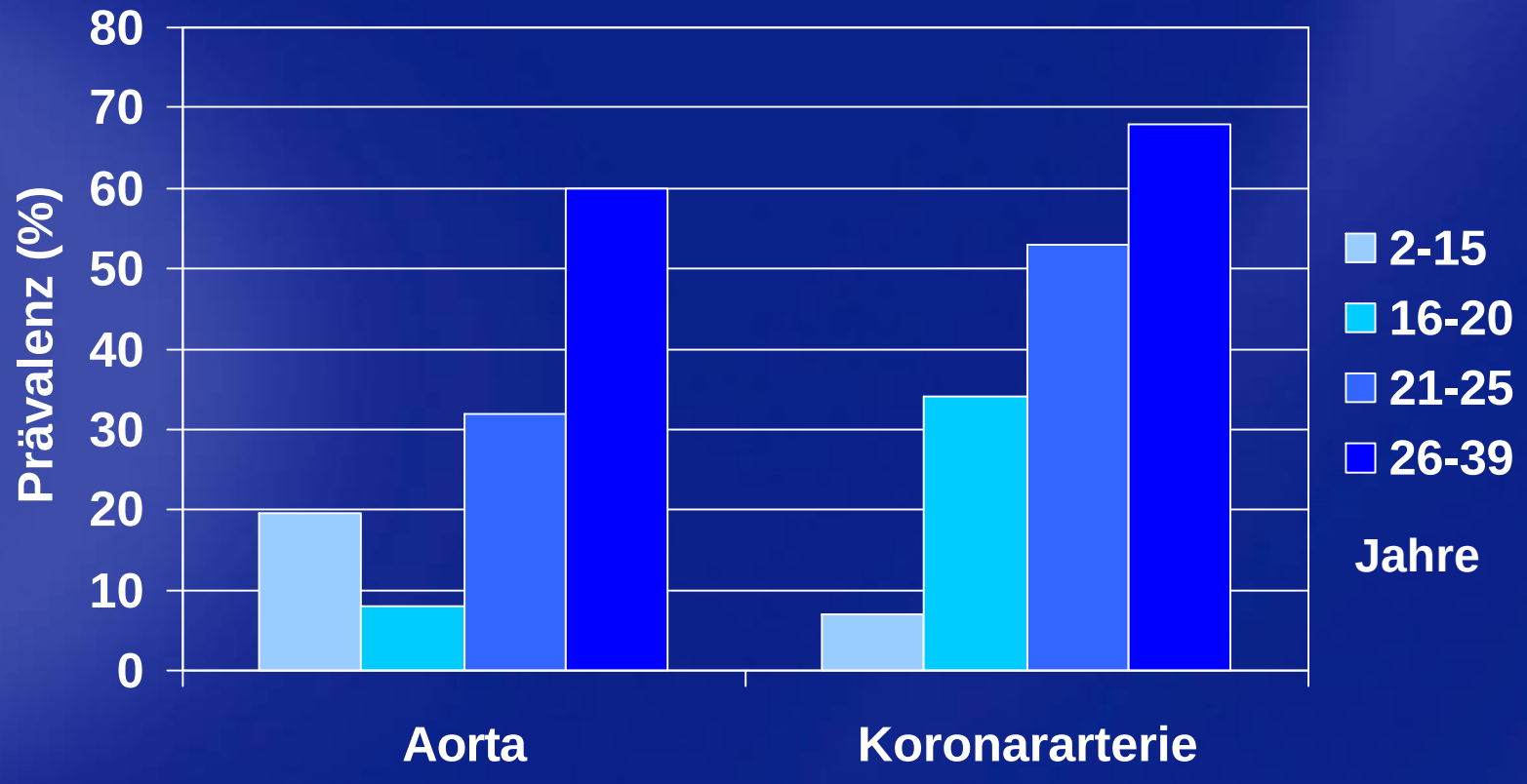
- Neugeborene haben eine Serum LDL-Cholesterin-Konzentration von 40 mg/dl (1 mmol/L)[1]
- Bei Menschen mit schwerer körperlicher Anstrengung und einer Mindestkalorienzufuhr beträgt die Serum LDL-Cholesterin-Konzentration 40-80 mg/dl (1-2 mmol/L)[2]
- Menschen mit verkürztem Apolipoprotein B (Hypobetalipoproteinämie) haben LDL-Cholesterinwerte um 40-80 mg/dl (1-2-mmol/L)[3]

1 Ginsburg und Zetterström Acta Paediatr Scand 1980; 69(5):581-5

2 Brown und Goldstein Science 1986; 232: 34-47

3 Schonfeld G Lipid Res. 2003; 44(5): 878-83

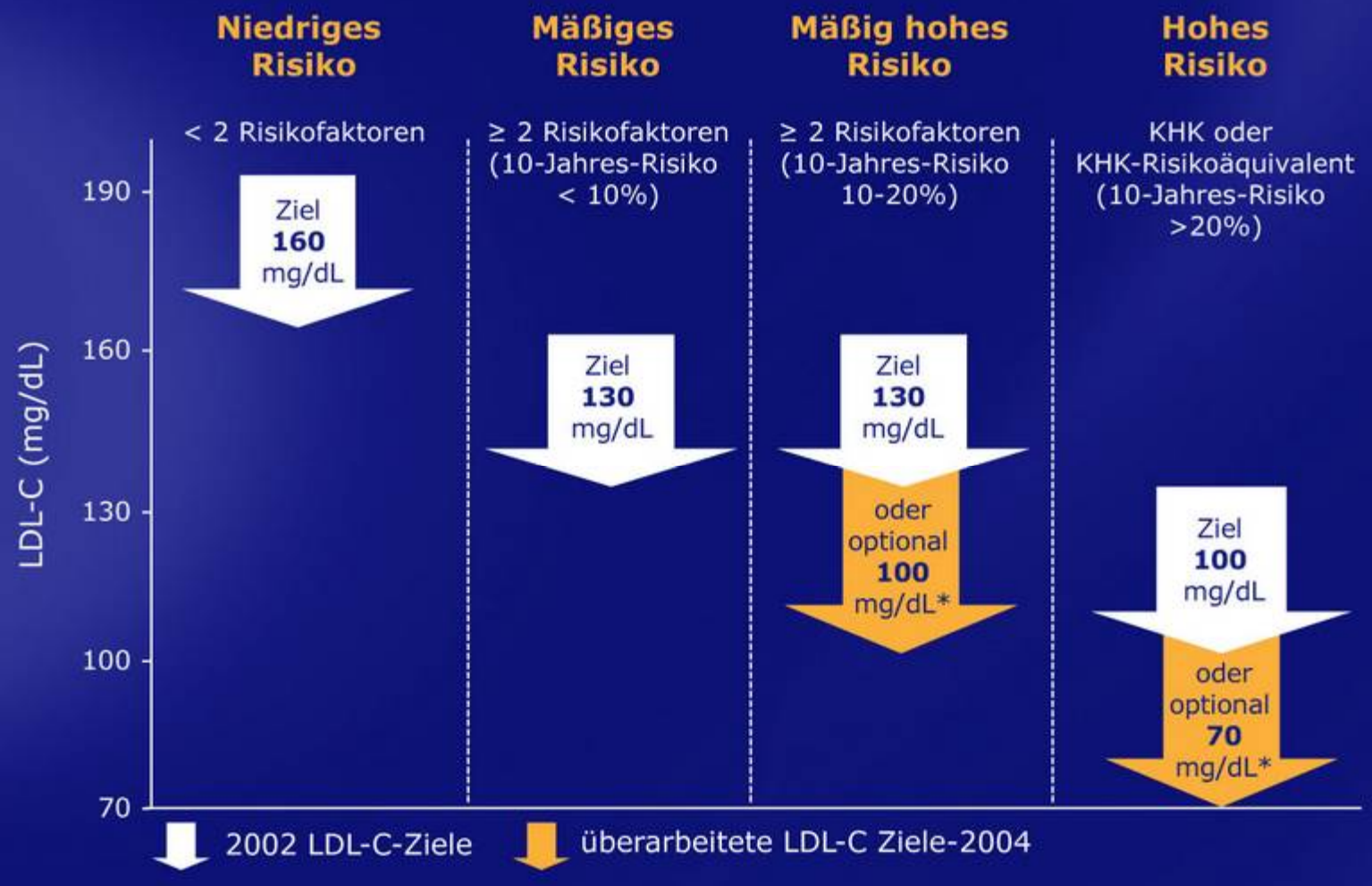
Atherosklerose beginnt bereits in der Kindheit



Prävalenz von fibrösen Plaque Läsionen in der Aorta und den Koronararterien:
- 204 Kinder und junge Erwachsene (nach Alterklassen)
- Trend hin zu mehr Läsionen mit steigendem Alter (P = 0.001)

Berenson G.S. et al. N Engl J Med 1998; 338: 1650-6

NCEP ATP III: Risikoabhängige LDL-C-Zielwerte

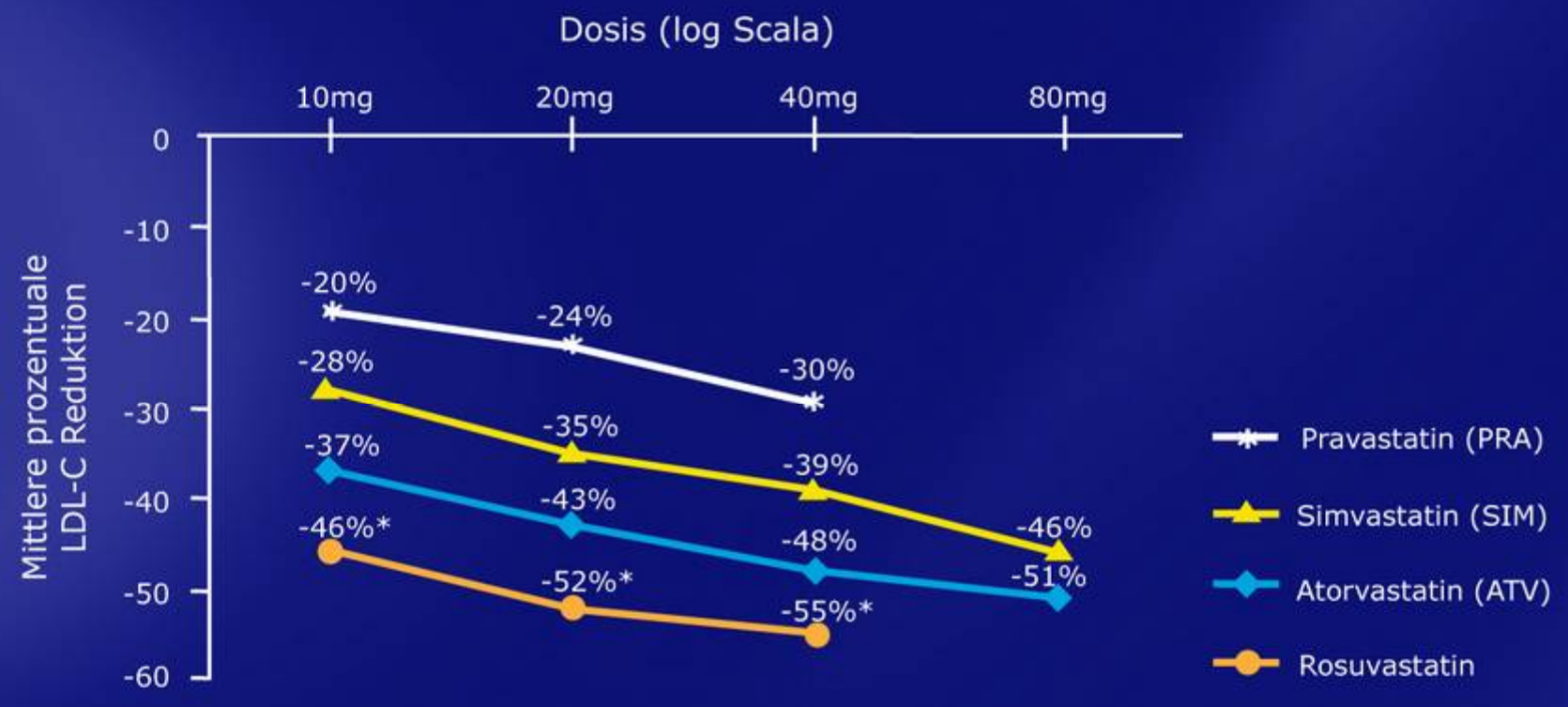


*Therapeutische Option

70 mg/dL=1,8 mmol/L; 100 mg/dL=2,6 mmol/L; 130 mg/dL=3,4 mmol/L; 160 mg/dL=4,1 mmol/L

Grundy SM et al. Circulation 2004; 110: 227-239

Rosuvastatin erreicht signifikant größere LDL-C-Reduktion als andere Statine (STELLAR)



*p<0,002
Rosuvastatin 10 mg vs ATV 10 mg, SIM 10, 20 & 40 mg, PRA 10, 20 & 40 mg;
Rosuvastatin 20 mg vs ATV 20 & 40 mg, SIM 20, 40 & 80 mg, PRA 20 & 40 mg;
Rosuvastatin 40 mg vs ATV 40 mg, SIM 40 & 80 mg, PRA 40 mg

Mod. nach Jones-PH et al. für die STELLAR-Studiengruppe Am J Cardiol 2003; 93:152-160

„Rule of six“

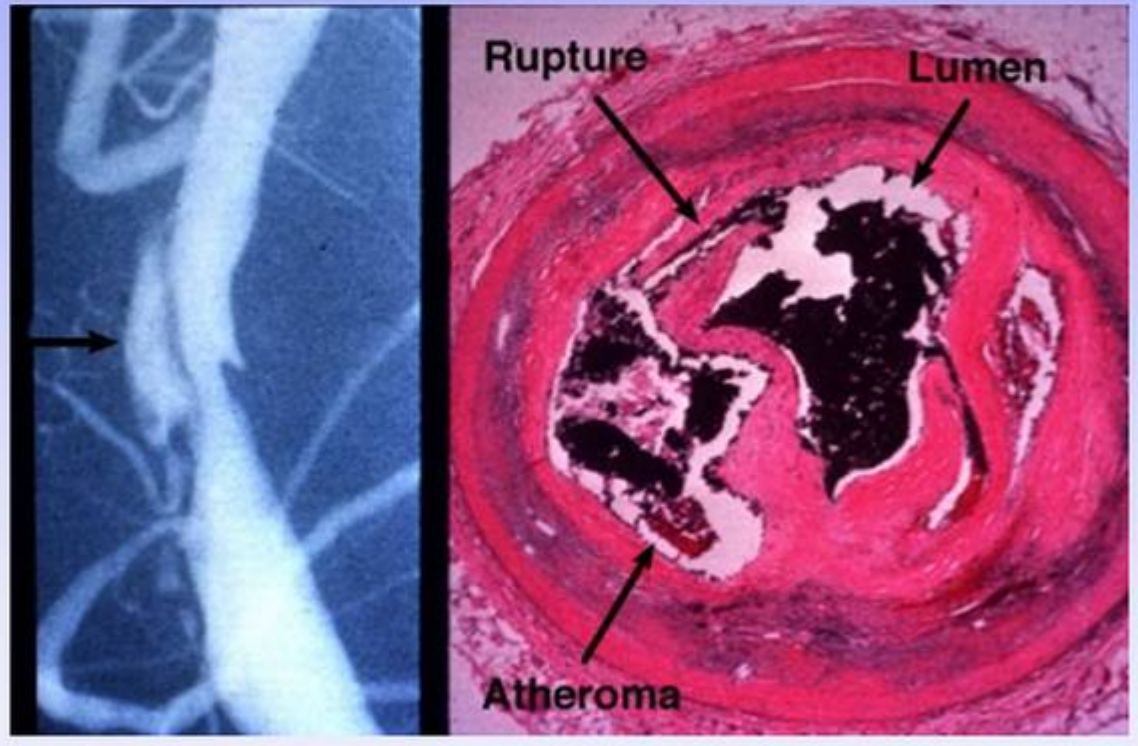
Jede Verdopplung der Statindosis senkt das LDL-Cholesterin lediglich um weitere 6%.

Metaanalyse von 164 Studien (RCT)

Law M. R. et al., British Medical Journal 2003, 326: 1423 - 1429

Atherogenese und Atherothrombose

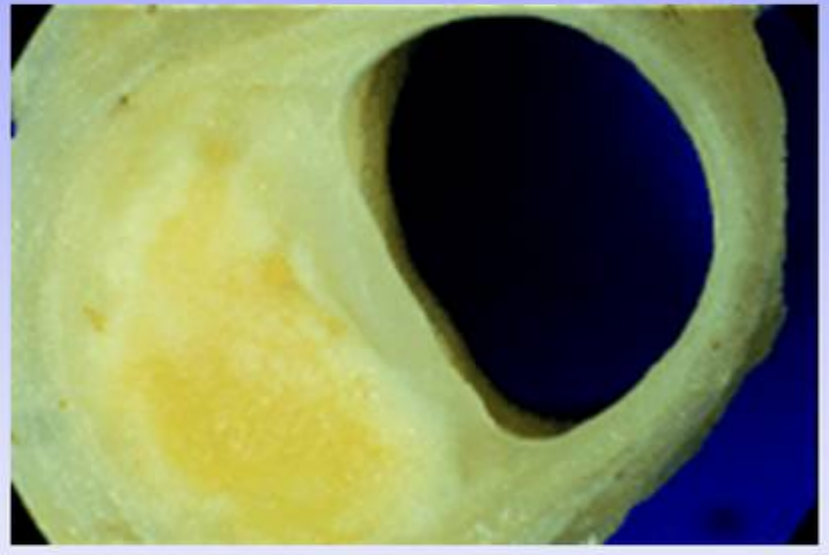
Plaque-Ruptur

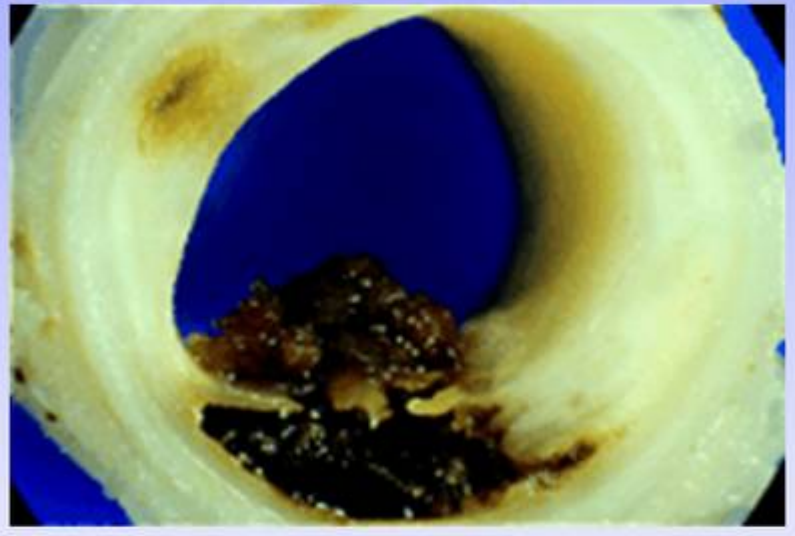


http://danilhammoudimd_1.tripod.com/cardio1/id57.htm

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Plaque-Ruptur



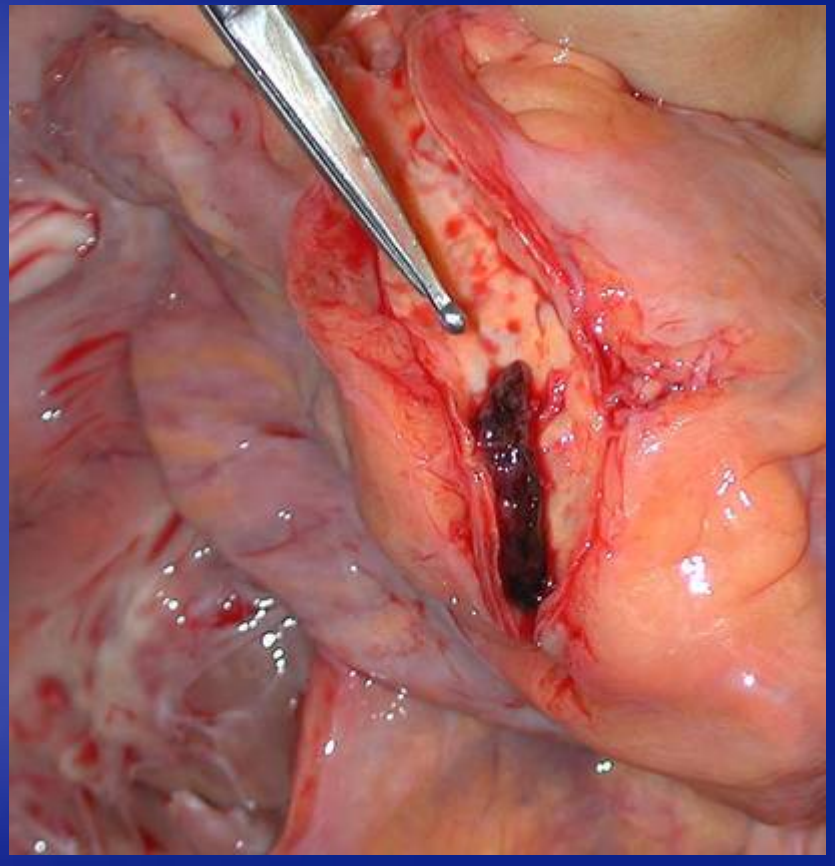


Ruptierter vulnerabler Plaque

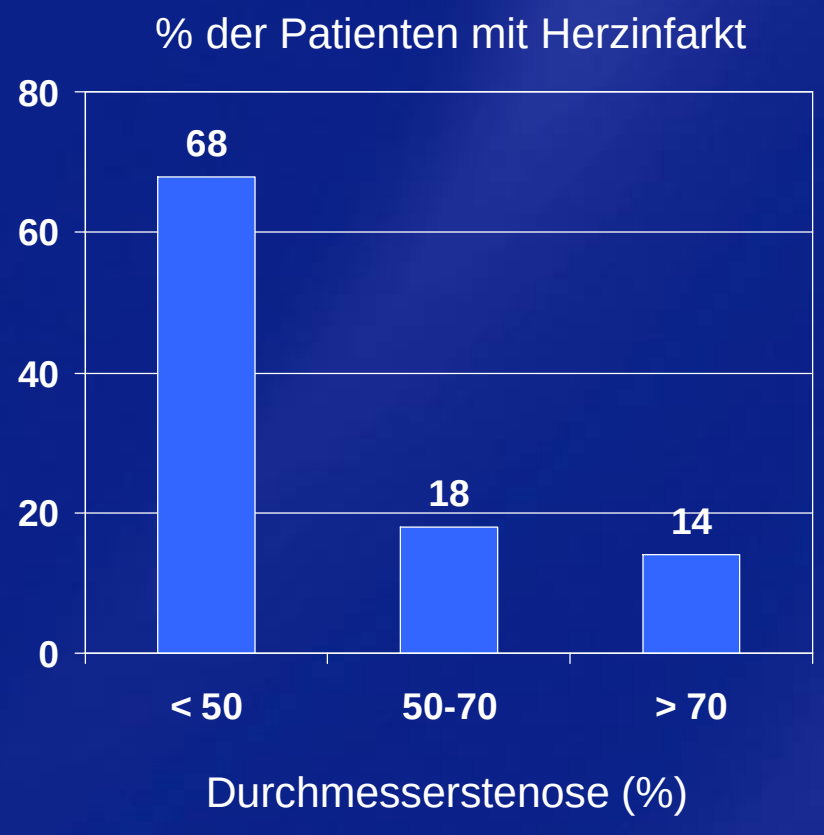
Dünne fibröse Kappe, grosses Lipiddepot, Schaumzellen

www.vp.org, 2002

Konsequenz der Atherosklerose



Verschlossenes Gefäß bei Myokardinfarkt



nach Falk E. et al. Circulation 1995; 92: 657-71

Rosuvastatin Endpunkt - Studien

STUDIE	Behandlung	Patienten	Outcome
AURORA	Rosuvastatin 10 mg	2700 Patienten mit Endstadium Niereninsuffizienz chronische Hämodialysebehandlung[1,2]	Mortalität und größeres kardiovask. Ereignis
CORONA	Rosuvastatin 10 mg	4950 Patienten mit Chronischer Herzinsuffizienz ischämischer Ätiologie mit einer Standard-Behandlung[1]	Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse
GISSI-HF	Rosuvastatin 10 mg or n-3 PUFA (Fischöl)	7000 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz jeglicher Ätiologie mit einer Standard-Behandlung[4]	Mortalität und Morbidität

1. Mod. nach Schuster H & Fox J. Exp Opin Pharmacother 2004; 5: 1187-1200
2. Mod. nach Fellström B et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18(Suppl 4): 713
3. Mod. nach Ridker P. Circulation 2003; 108: 2292–2297
4. Mod. nach Tavazzi L et al. Eur J Heart Failure 2004; 6: 635-41

CORONA

COntrolled ROsuvastatin MultiNAtional Trial in Heart Failure

Ziel:

Bewertung der Effekte von Rosuvastatin auf die Mortalität und Morbidität von Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz

Mod. nach Kjekshus J et al. N Eng J Med 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201

CORONA - Studien-Design

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit Rosuvastatin bei Patienten mit chronisch symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz

Patienten (n=5011)

Chronische Herzinsuffizienz ischämischer Ätiologie mit optimierter Behandlung (Diuretika, ACE Hemmer, ARBs, Betablocker)

≤0,40 (NYHA Klasse III/IV)
or ≤0,35 (NYHA Klasse II)

≥60 Jahre

Rosuvastatin 10 mg (n=2514)

Placebo (n=2497)

Endpunkte:

Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nichttödlichen MI oder nichttödlichen Schlaganfall

Gesamtmortalität

Untersuchung:	1	2	3	4	5–21	Ende
Woche:	-8 bis -2	-4 bis -2	0	6	3 monatlich	~3 Jahre

Einschlusskriterien
Optimale Therapie
der Herzinsuffizienz

Placebo
run-in

Follow-up 2,7 Jahre

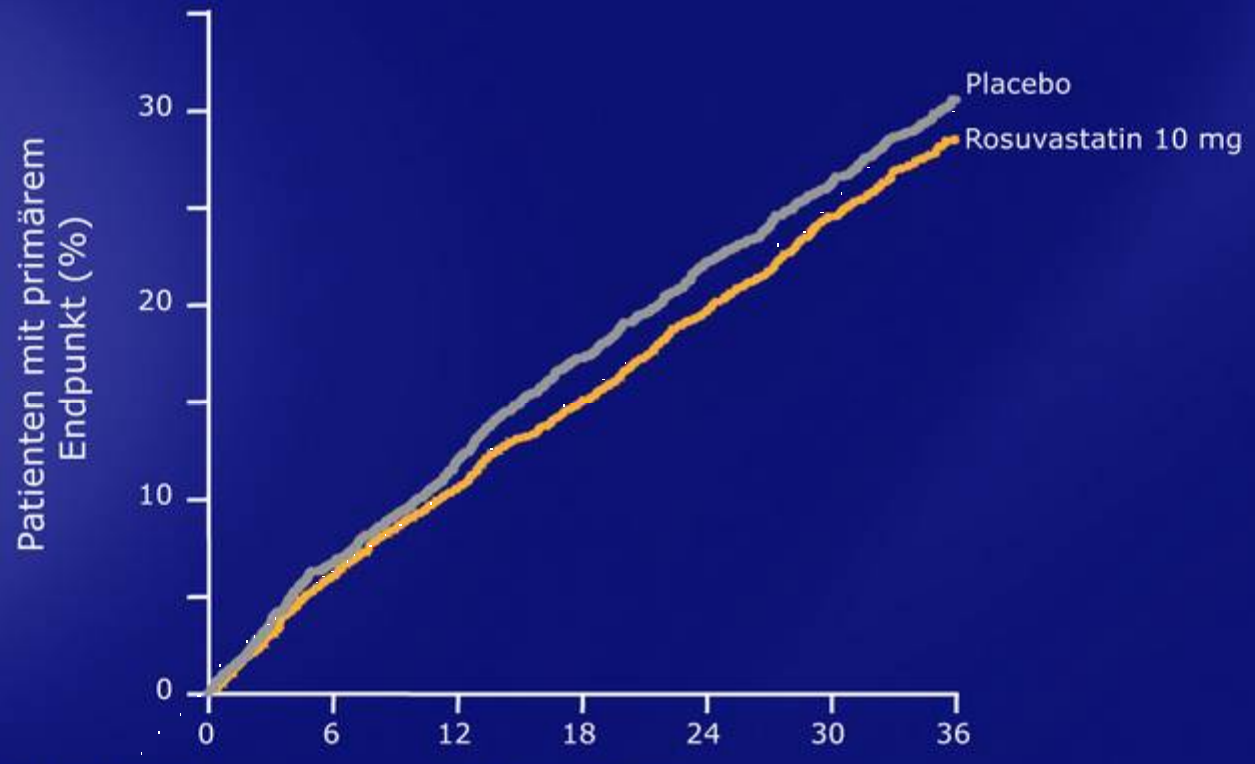
Mod. nach Kjekshus J et al. Eur J Heart Fail 2005; 7: 1059-1069

CORONA - Baseline Lipide

	Placebo (n=2497)	Rosuvastatin (n=2514)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	207	207
LDL-Cholesterin (mg/dl)	138	137
HDL-Cholesterin (mg/dl)	48	48
Triglyceride (mg/dl)	174	176

CORONA – Primärer Endpunkt

Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem MI oder nichttödlichem Schlaganfall (Zeit bis zum ersten Ereignis)



Anzahl mit Risiko							
Placebo	2497	2315	2156	2003	1851	1431	811
Rosuvastatin	2514	2345	2207	2068	1932	1484	855

Hazard ratio = 0,92
95 % CI 0,83 bis 1,02
p=0,12

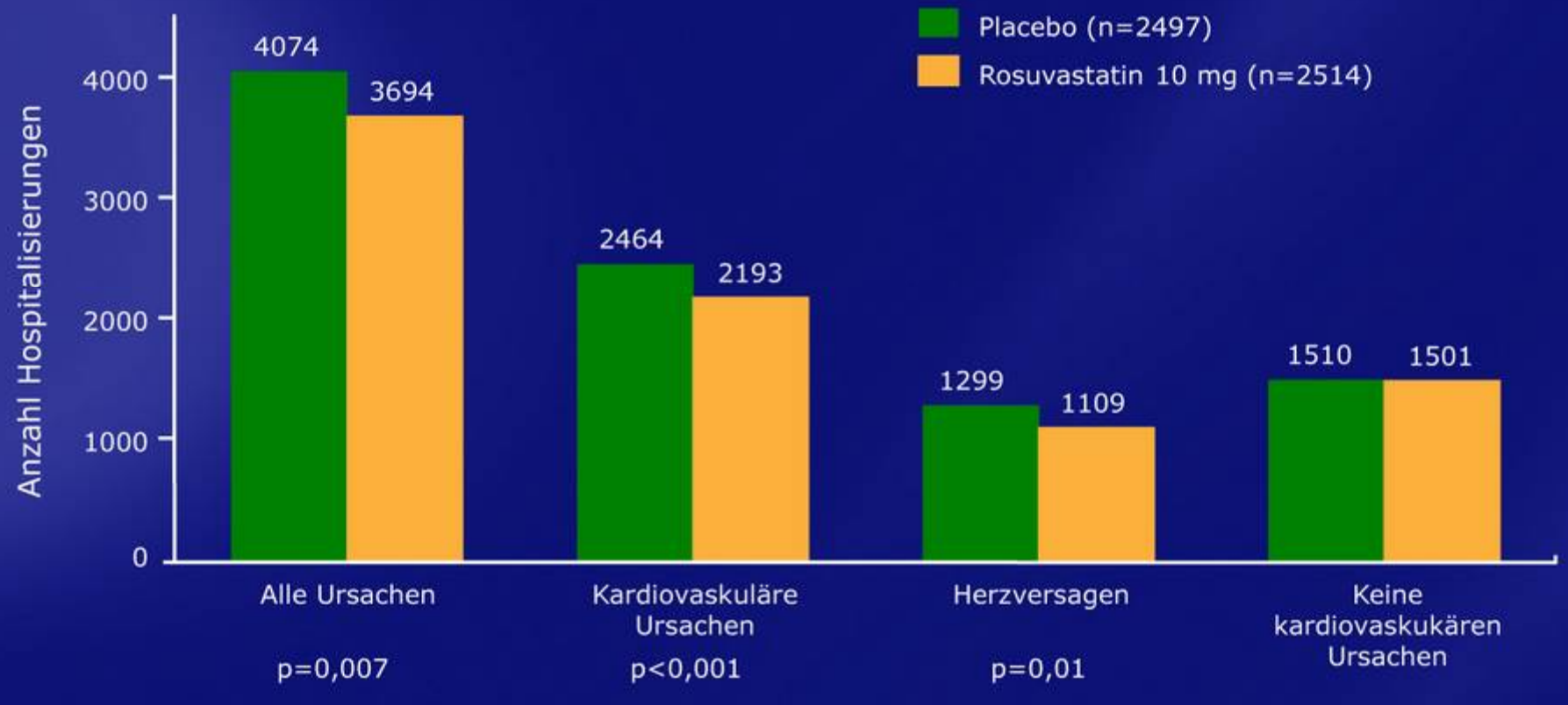
Mod. nach Kjekshus J et al. N Eng J Med 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201

CORONA – Primärer Endpunkt

	Placebo [n=2497] n (Rate)[1]	Rosuvastatin [n=2514] n (Rate)[1]	HR	95% CI	p Wert
Primärer Endpunkt (*kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall*)	**732** (12,3)	**692** (11,4)	**0,92**	0,83-1,02	**0,12**
Kardiovaskuläre Todesfälle	**487**	**488**			
Plötzlicher Tod	284	284			
Verschlechterung Herzschwäche	157	161			
Myocard Infarkt	8	9			
Schlaganfall	11	14			
Lungenembolie	7	1			
Akutes Aneurysma	5	0			
Andere	15	19			
Nicht-tödliche MI	**141**	**115**			
Nicht-tödliche Schlaganfälle	**104**	**89**			

[1]Ereignisse pro 100 Patienten-Jahren des Follow-up
HR – Hazard Ratio; CI – Konfidenzintervall

CORONA – Sekundäre Endpunkte
Gesamtzahl von Hospitalisierungen



Mod. nach Kjekshus J et al. N Eng J Med 2007; 357 doi 10.1056/NEJMoa0706201

Statine und Herzinsuffizienz

Systolische Herzinsuffizienz und KHK:

- Statine können zur Verminderung kardio-vaskulär bedingter Krankenhausaufnahmen erwogen werden (IIbB), jedoch besteht keine Evidenz für einen Überlebensvorteil (gem. CORONA).

- GISSI-HF noch nicht berücksichtigt

(ESC Guidelines on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008, Eur Heart J 2008)

JUPITER

Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin

Ziel:

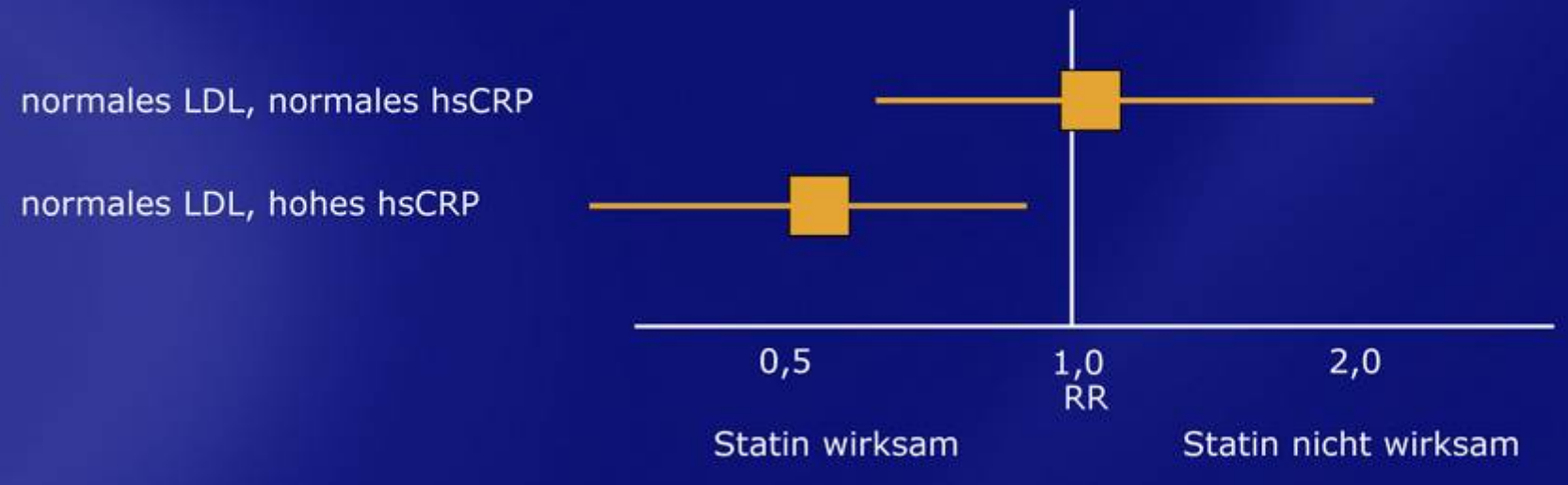
Randomisierte Studie mit Rosuvastatin in der Präverntion kardiovaskulärer Ereignisse in 17.802 gesunden Männern und Frauen mit erhöhtem C-reaktiven Protein (hsCRP)

Investigator initiated trial

Mod. nach Ridker et al, Circulation 2003;108: 2292-2297.

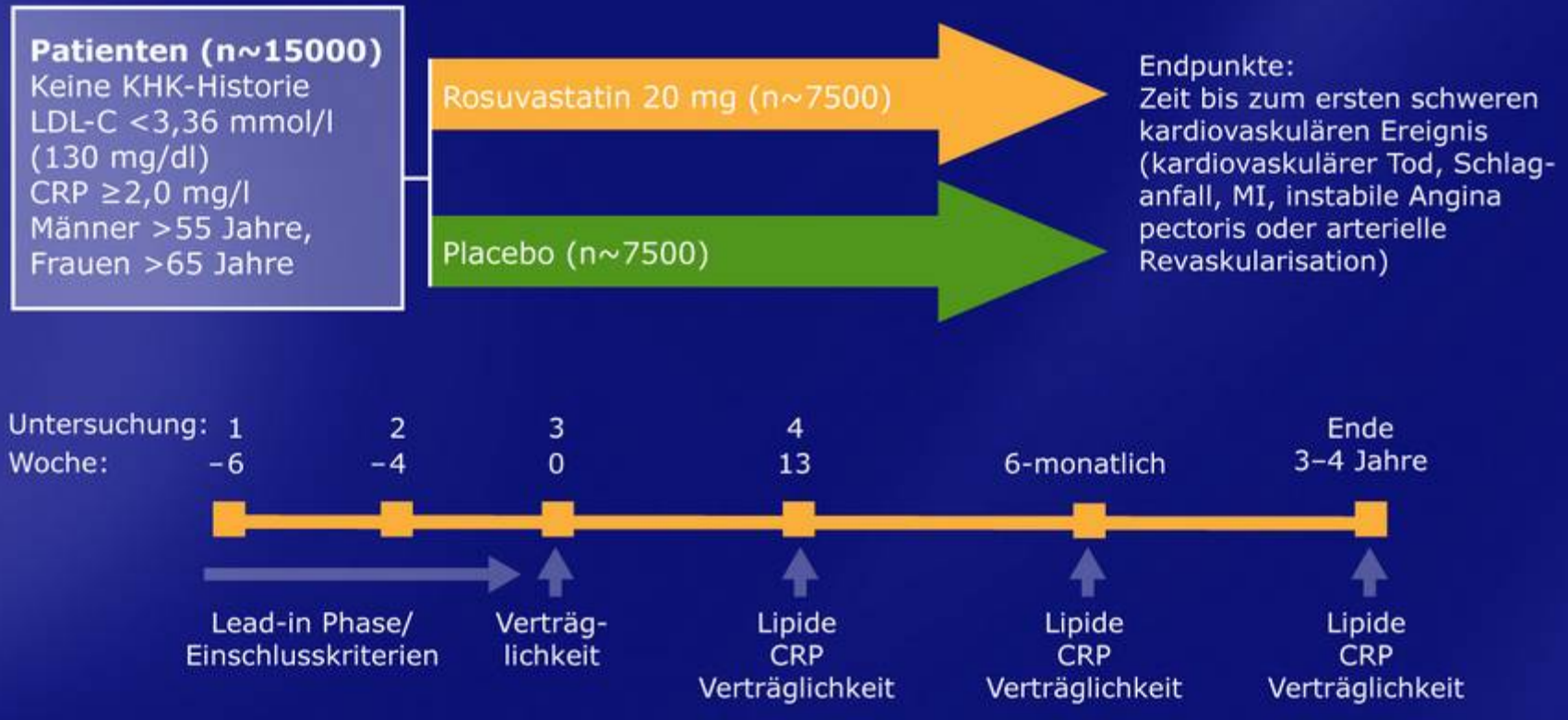
JUPITER – Warum sollten Statine für Patienten mit normalem LDL und hohem hsCRP erwogen werden?

AFCAPS/TexCAPS Untergruppen mit normalem LDL



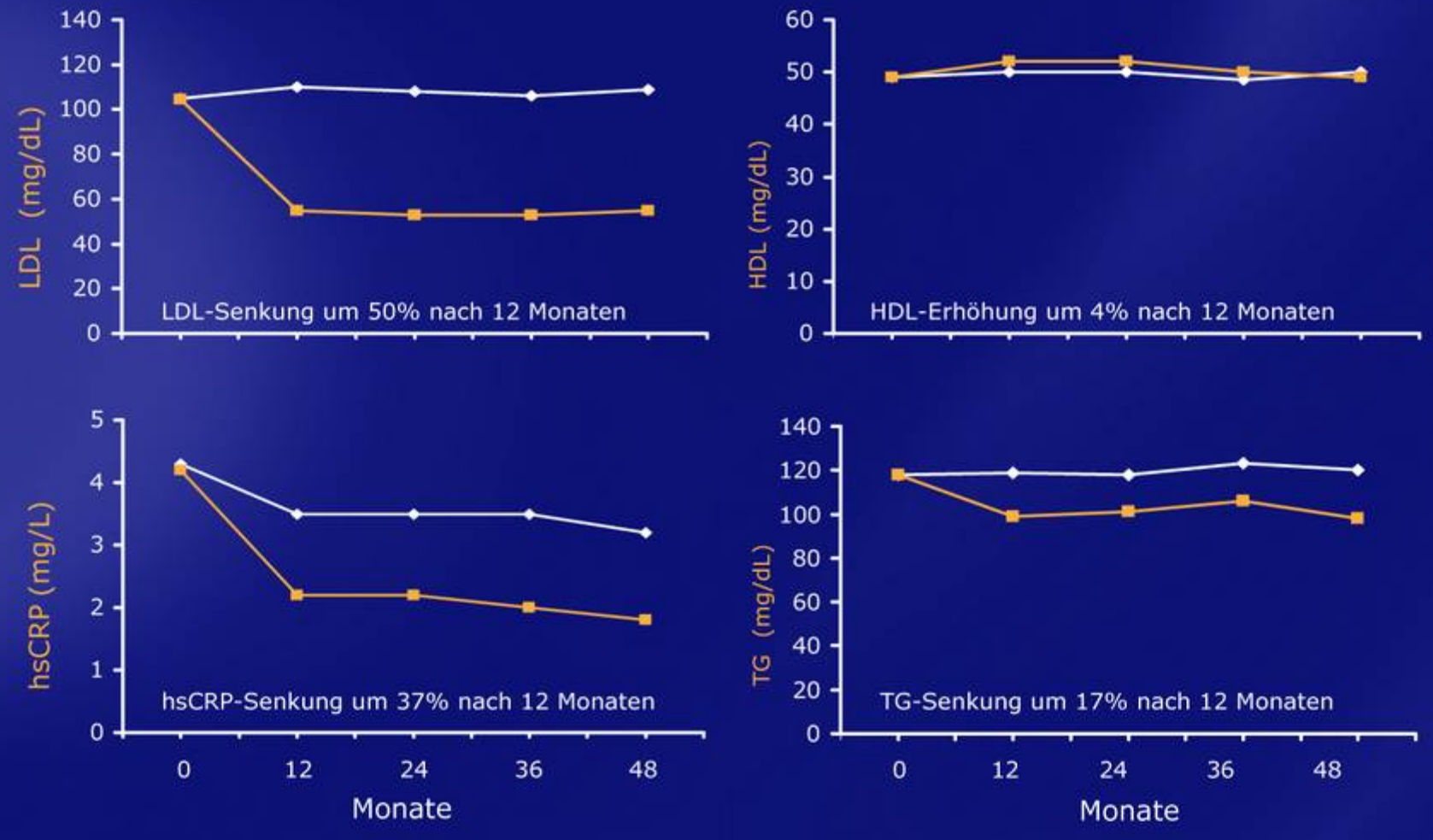
Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2001;344:1959-65

JUPITER – Studien-Design



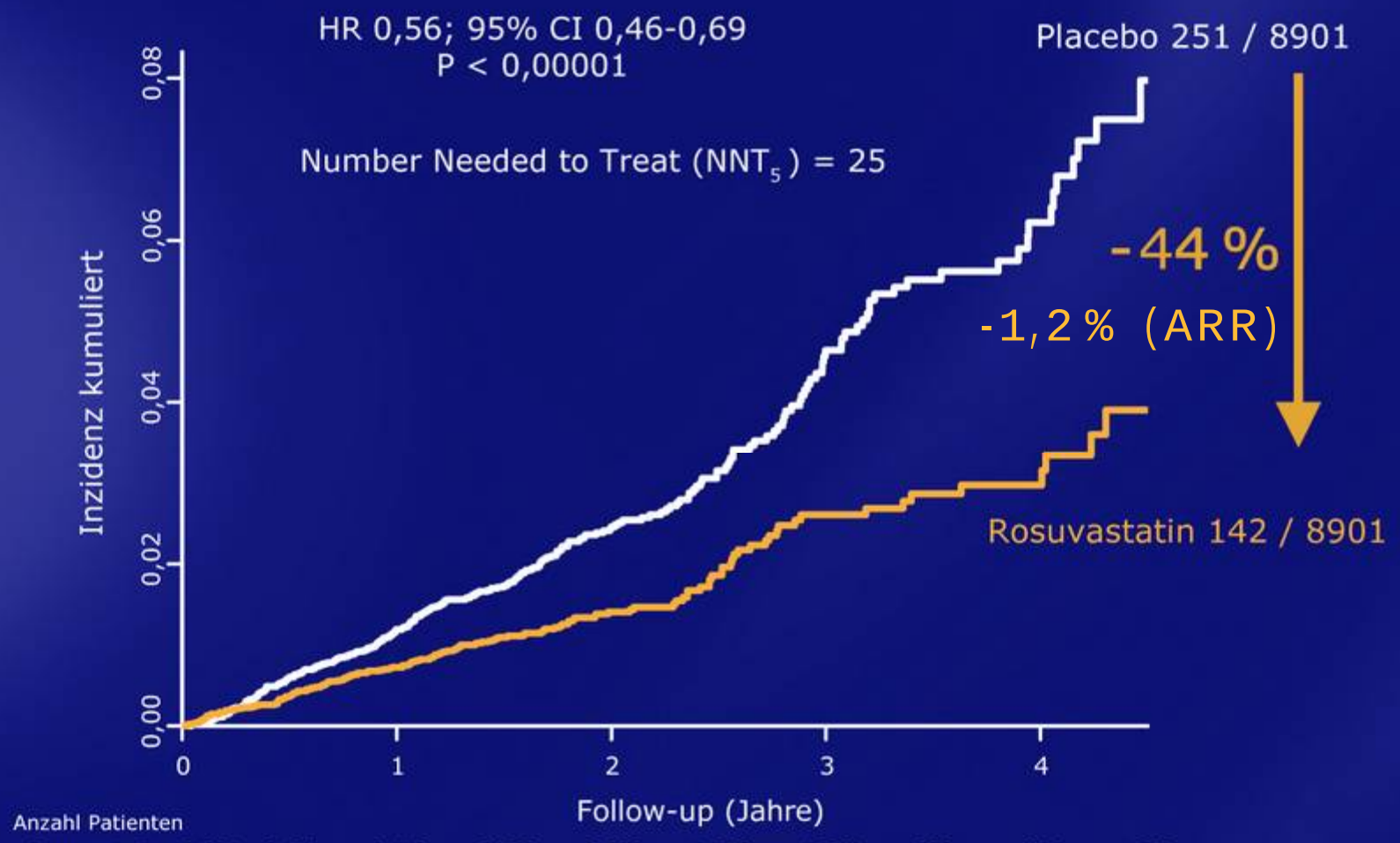
Mod. nach Ridker et al, Circulation 2003;108: 2292-2297.

JUPITER – Wirksamkeit von Rosuvastatin 20 mg auf LDL, HDL, TG und hsCRP



Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Primärer Studienendpunkt : MI, Schlaganfall, Revaskularisation, Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris oder kardiovaskulärer Tod

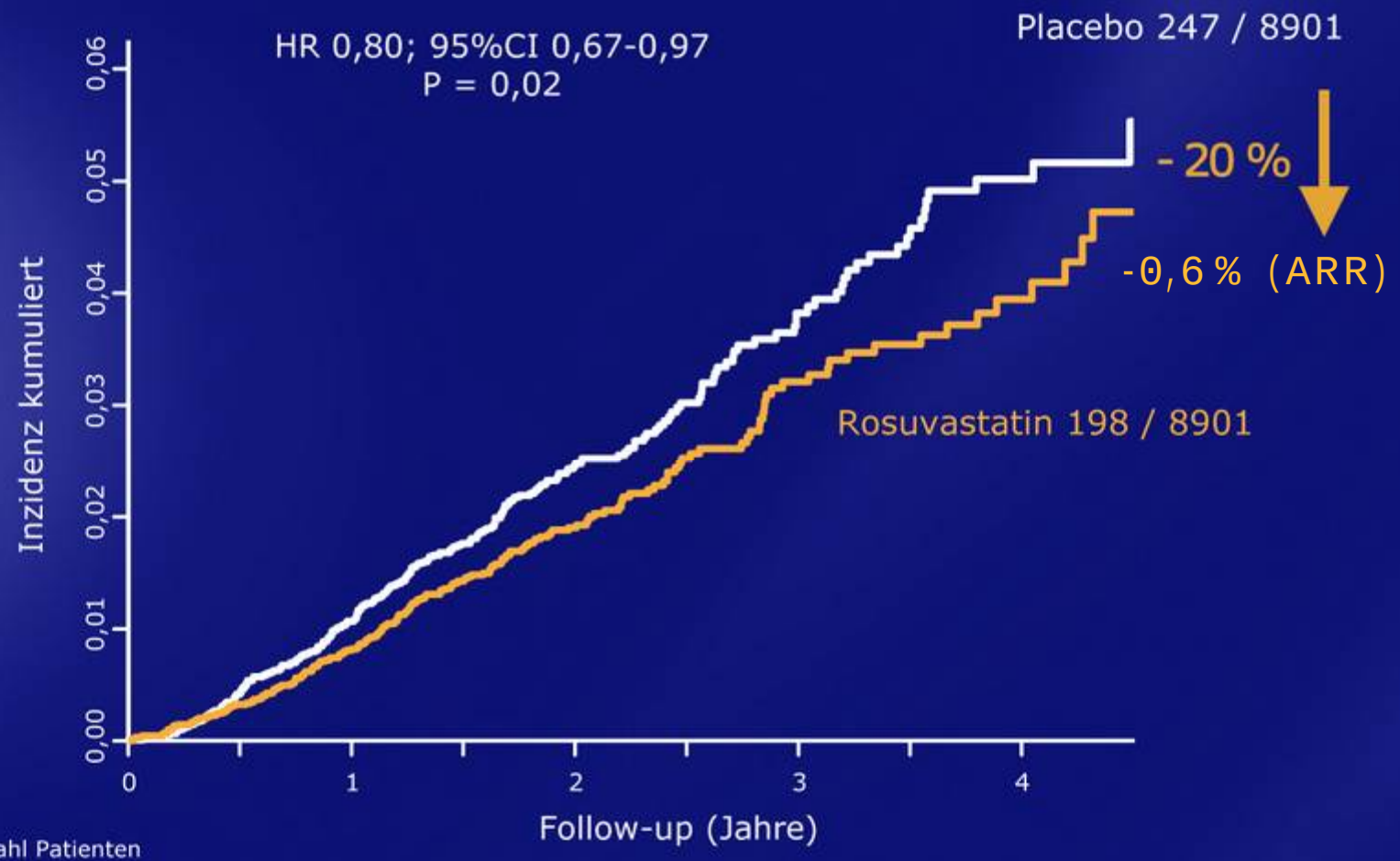


Anzahl Patienten

Rosuvastatin	8.901	8.631	8.412	6.540	3.893	1.958	1.353	983	544	157
Placebo	8.901	8.621	8.353	6.508	3.872	1.963	1.333	955	534	174

Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Sekundäre Endpunkte – Gesamtmortalität



Anzahl Patienten

Rosuvastatin	8.901	8.847	8.787	6.999	4.312	2.268	1.602	1.192	683	227
Placebo	8.901	8.852	8.775	6.987	4.319	2.295	1.614	1.196	684	246

Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER – Nebenwirkungen und gemessene Sicherheitsparameter

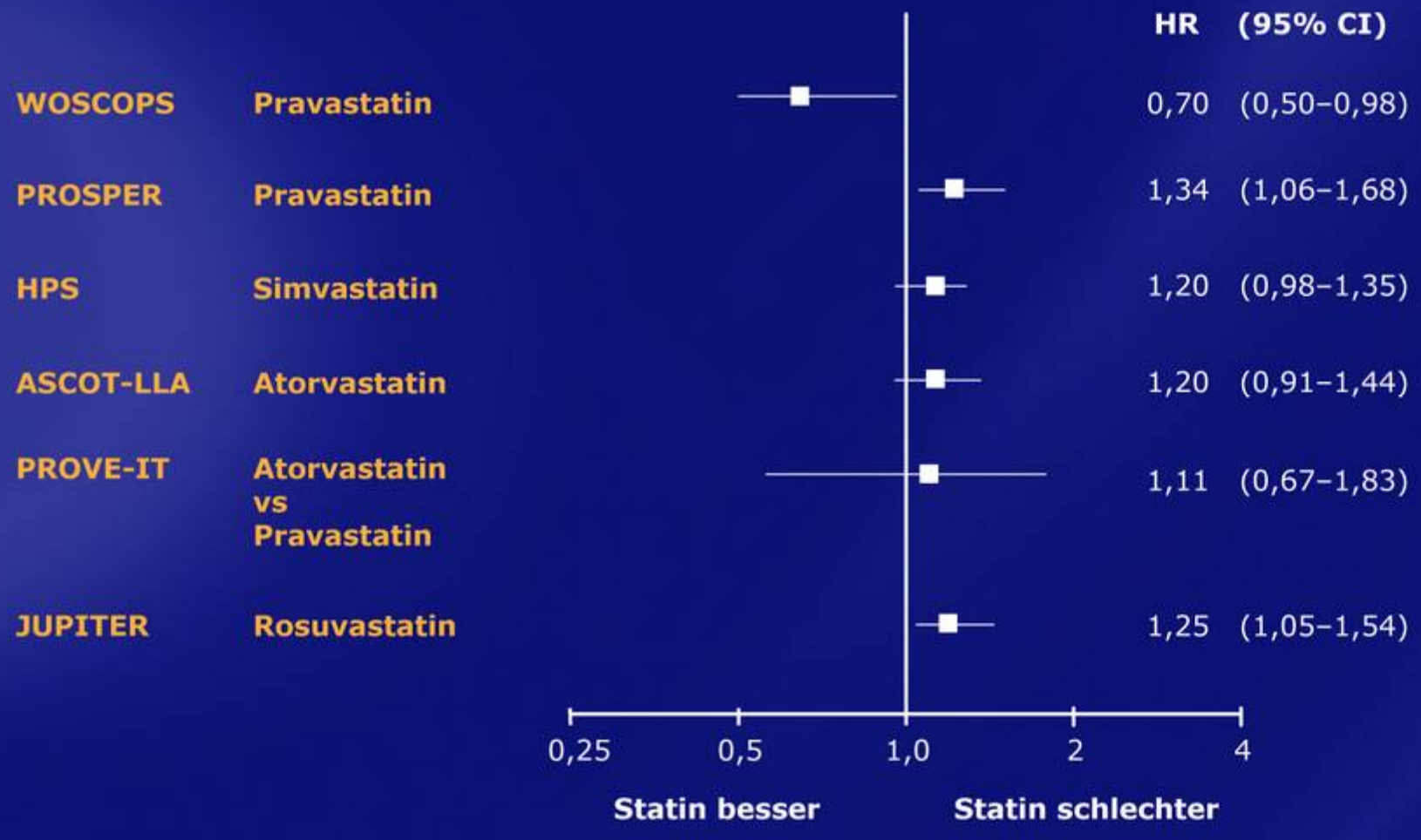
Ereignis	Rosuvastatin	Placebo	P
Jegl. ernsthafte NW	1.352 (15,2)	1.337 (15,5)	0,60
Muskelschwäche	1.421 (16,0)	1.375 (15,4)	0,34
Myopathie	10 (0,1)	9 (0,1)	0,82
Rhabdomyolyse	1 (0,01)*	0 (0,0)	--
Auftretender Krebs	298 (3,4)	314 (3,5)	0,51
Krebstod	35 (0,4)	58 (0,7)	0,02
Hämorrhagischer Schlaganfall	6 (0,1)	9 (0,1)	0,44
GFR (ml/min/1,73m² im 12. Mon.)	66,8 (59,1-76,5)	66,6 (58,8-76,2)	0,02
ALT > 3xULN	23 (0,3)	17 (0,2)	0,34
Nüchternglukose (24 Mon.)	98 (91-107)	98 (90-106)	0,12
HbA1c (% im 24. Mon.)	5,9 (5,7-6,1)	5,8 (5,6-6,1)	0,01
Glukosurie (12 Mon.)	36 (0,5)	32 (0,4)	0,64
Auftretende Diabetes**	270 (3,0)	216 (2,4)	0,01

Alle Werte sind Mediane (Interquartilbereich) oder N (%)

* Nach Abschluß der Studie aufgetreten, durch Trauma induziert

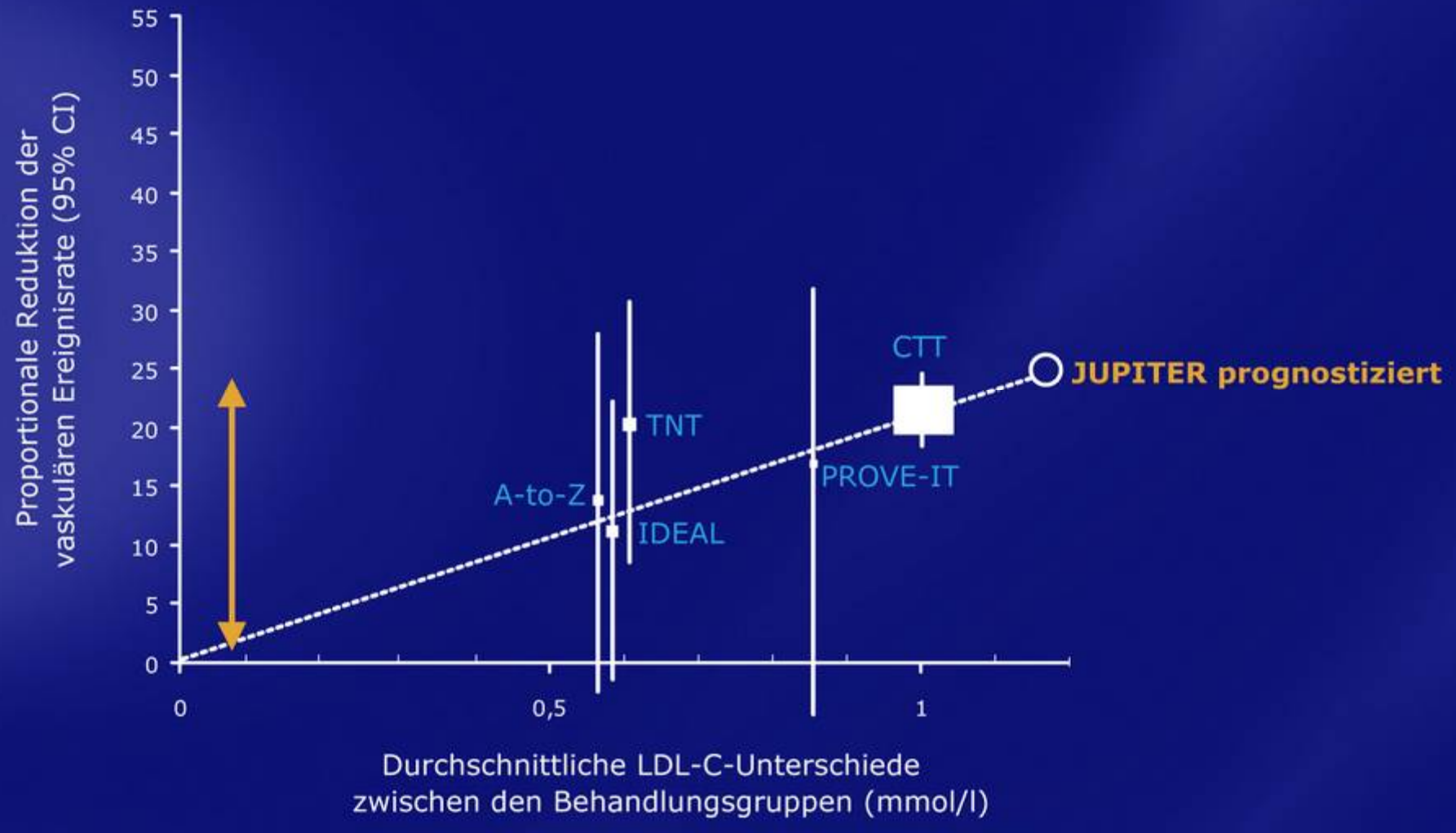
Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER – Statine und Entwicklung von Diabetes



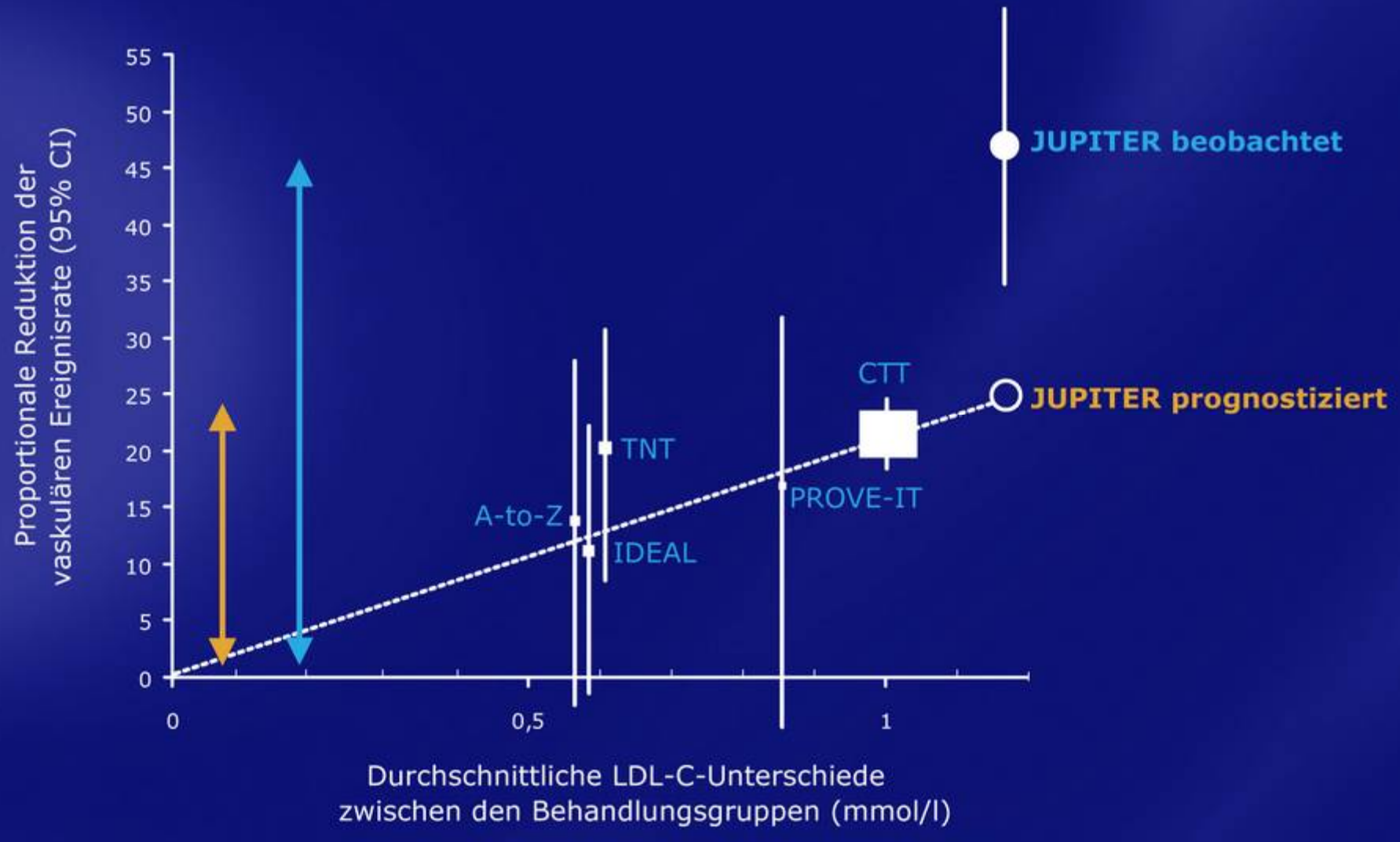
Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Prognostizierter Nutzen aufgrund LDL-Reduktion vs tatsächlichem Nutzen



Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

JUPITER: Prognostizierter Nutzen aufgrund LDL-Reduktion vs tatsächlichem Nutzen



Mod. nach Ridker PM et al, New Engl J Med 2008;359:2195-207

Hochsensitives C-Reaktives Protein (hsCRP):

- *Hochsensitiv*: Quantifizierung auch geringer Konzentrationen mit empfindlicheren immunologischen Tests
- Wahrscheinlich kein eigener (kausaler) *Risikofaktor*, sondern kardiovaskulärer *Risikomarker*, der die Entzündungsaktivität der Gefäßwand anzeigt.

Elevated C-Reactive Protein in Atherosclerosis – Chicken or Egg?
Schunkert et al., N Engl J Med 2008, 359: 1953-1955

- Zur Identifikation von Risikopatienten mit normalen/niedrigen Lipidwerten.

Gliederung

Teil 2:

- Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz (I-PRESERVE)
- Bedeutung der Herzfrequenz für kardiovaskuläre Ereignisse (BEAUTIFUL)
- Schlaganfall-Prävention mit Dronedaron (ATHENA)
- Primärprävention mit ASS bei Diabetes (JPAD)

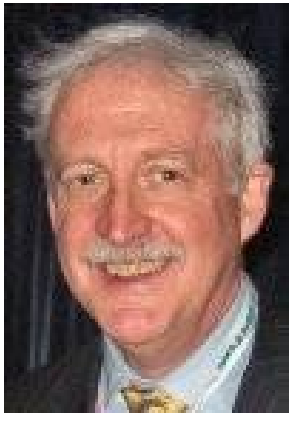
I-PRESERVE: „RAS-Blockade bei diastolischer Herzinsuffizienz (HFNEF)“

Dienstag 11. August 2008

American Heart Association, New Orleans

Prof. Dr. Peter E. Carson

(Washington VA Medical Center, Washington, DC)



I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Hintergrund

- Fast die Hälfte aller Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben eine erhaltene EF (>40%)
- Betroffen sind vor allem ältere Patienten, Frauen, und solche mit essentieller Hypertonie. KHK und MI sind als Ursachen eher selten
- Patienten werden häufig hospitalisiert und haben eine erhöhte Mortalität
- Die RAS Blockade könnte zu einer Reduktion der häufigen myokardialen Fibrosierung führen
- Klinische Studien waren bisher widersprüchlich

Massie BM et al. N Engl J Med 2008; 359: online first

I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Studiendesign

- Frage:
  - Reduziert eine RAS Blockade mit Irbesartan die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit HFNEF?
- Endpunkte:
  - Primär: Kombination aus Gesamtmortalität und Krankenhauseinweisungen (Herzinsuffizienz, MI, IA, Schlaganfall, ventrikuläre oder atriale Arrhythmien)
  - Sekundär (einzeln): Gesamtmortalität, CV Tod, Herzinsuffizienz (Tod / Krankenhauseinweisung), CV Tod / MI / Schlaganfall, QoL, Veränderungen im BNP
- Design:
  - RCT, 4.128 Patienten, 300 mg Irbesartan vs. Plazebo, max. 1/3 ACE-Hemmer Basismedikation, Nachbeobachtung bis sich 1.440 primäre Endpunkte ereignet hatten
- Patienten:
  - Alter ≥ 60 Jahre, Herzinsuffizienz Symptomatik, LVEF ≥ 0,45, NYHA II-IV

Massie BM et al. N Engl J Med 2008; 359: online first

I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Patientencharakteristika

	Plazebo (n=2.061)	Irbesartan (n=2.067)
Alter	72 ± 7	72 ± 7
Frauen	61	59
NYHA Klasse II/III/IV	22/76/3	21/77/3
Ischämische Ursache	24	26
Hypertensive Ursache	63	64
Hypertonie	88	89
Myokardinfarkt	23	24
Vorhofflimmern	29	29
Diabetes	27	28
Systol. BD (mmHg)	136 ± 15	137 ± 15
Diast. BD (mmHg)	79 ± 9	79 ± 9
BMI (kg/m^2)	29,6 ± 5,3	29,7 ± 5,3
QoL (Median, IQ Abstand)	42 (28-58)	42 (27-58)
EKG – LVH (%)	30	31
EF (%)	0,60 ± 0,09	0,59 ± 0,09
Hämoglobin (g/dL)	14 ± 2	14 ± 2
Kreatinin (mg/dL)	1,0 ± 0,34	1,0 ± 0,32
eGFR (ml/min/1,73m^2)	72 ± 22	73 ± 23
NT-proBNP, pg/ml (Median, IQ Abstand)	320 (131-946)	360 (139-987)

Massie BM et al. N Engl J Med 2008; 359: online first

I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Basismedikation

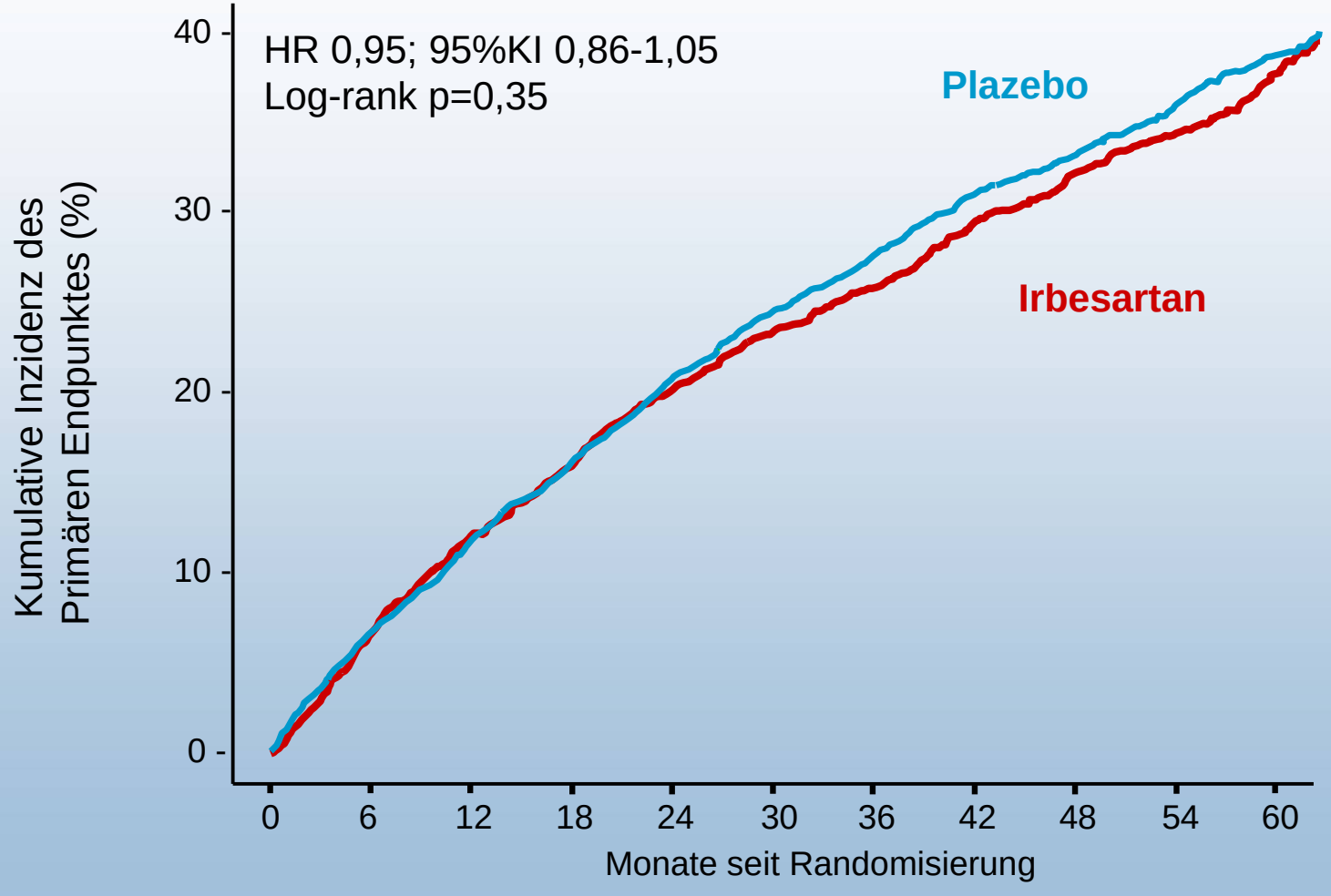
Behandlung	Plazebo		Irbesartan	
Diuretika	84		82	
Spironolacton	15	(28)	15	(27)
ACE-Hemmer	25	(39)	26	(38)
Digoxin	13		14	
Betablocker	58	(72)	59	(72)
Kalziumkanalblocker	39		40	
Plättchenhemmer	58		59	
Lipidsenker	30		32	

(Komedikation während der Studie)

Massie BM et al. N Engl J Med 2008; 359: online first

I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Primärer Endpunkt (Tod oder CV Hospitalisierung)



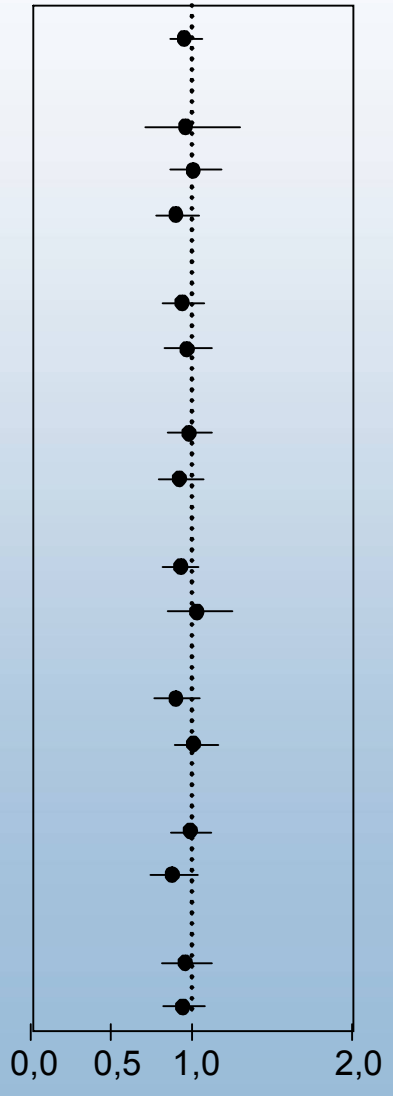
Irbesartan	2067	1929	1812	1730	1640	1569	1513	1291	1088	816	497
Plazebo	2061	1921	1808	1715	1618	1539	1466	1246	1051	776	446

Massie BM et al. N Engl J Med 2008; 359: online first

I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Primärer Endpunkt in Subgruppen

Subgruppe (Studienbeginn)	**Irbesartan**	**Plazebo**
Alle Patienten	742/2067 (36%)	763/2061 (37%)
Altersgruppe (Jahre)		
< 65	86/376 (23%)	86/364 (24%)
65-75	331/994 (33%)	322/981 (33%)
≥ 75	325/697 (47%)	355/716 (50%)
Geschlecht		
Frauen	392/1228 (32%)	420/1263 (33%)
Männer	350/839 (42%)	343/798 (43%)
Ejektionsfraktion		
≤ 59 %	433/1054 (41%)	423/1027 (41%)
> 59 %	309/1011 (31%)	339/1033 (33%)
ACE-Hemmer		
Nein	529/1529 (35%)	566/1551 (36%)
Ja	213/538 (40%)	197/510 (39%)
Betablocker		
Nein	299/842 (36%)	336/859 (39%)
Ja	443/1125 (36%)	427/1202 (36%)
Diabetes		
Nein	491/1495 (33%)	494/1496 (33%)
Ja	25/570 (44%)	269/564 (48%)
Krkhs wg. HF i.d. letzten 6 Mo.		
Nein	323/1157 (28%)	334/1155 (29%)
Ja	419/910 (46%)	429/906 (47%)



I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

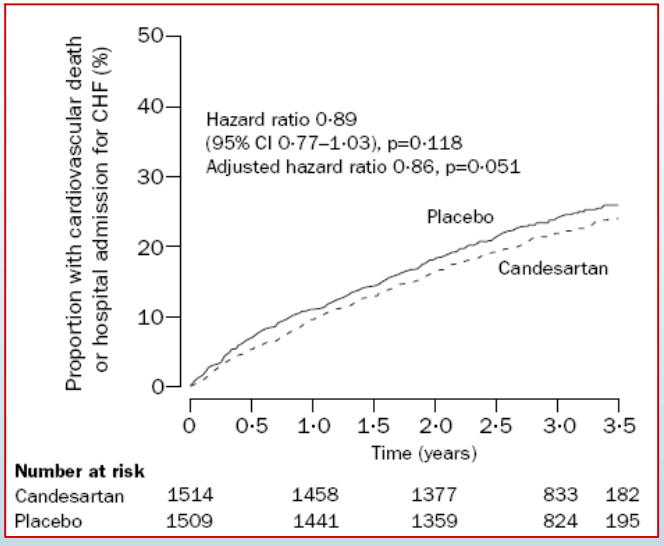
Sekundäre Endpunkte

	Plazebo (n=2.061)	Irbesartan (n=2.067)	Hazard Ratio (95%KI)
Tod	436	445	1,00 (0,88-1,14)
CV Tod	302	311	1,01 (0,86-1,18)
HF Tod oder Krkhs	438	428	0,96 (0,84-1,09)
CV Tod, MI, Schlaganfall	400	402	0,99 (0,86-1,13)

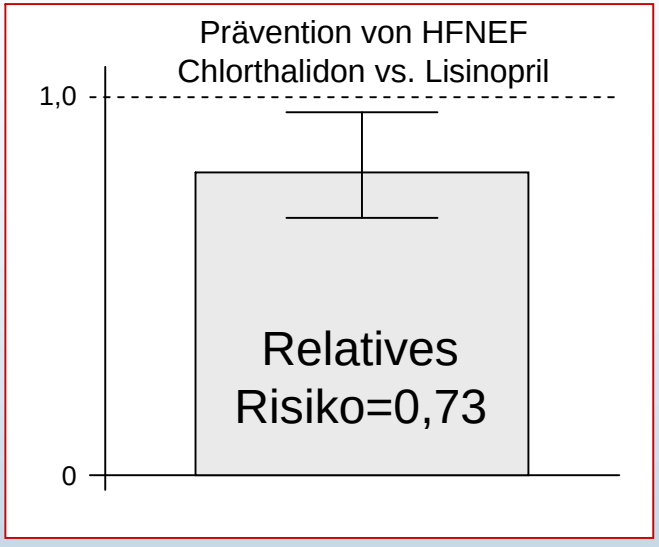
I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Die Ergebnisse im Kontext

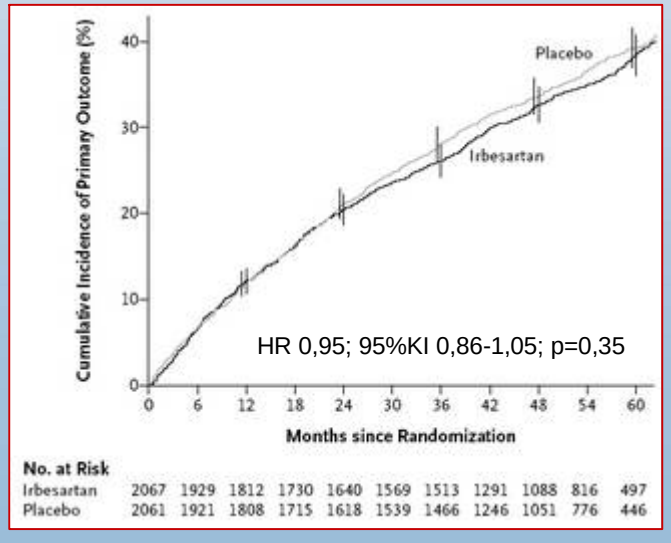
CHARM Preserved



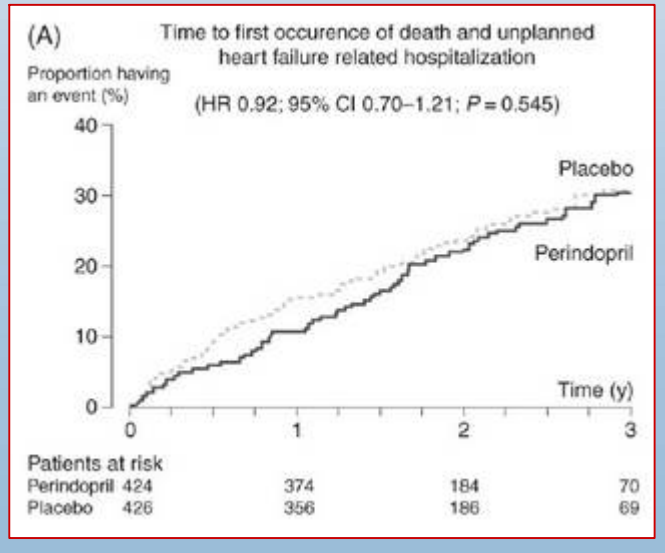
ALLHAT



I-PRESERVE



PEP-CHF



I-PRESERVE: RAS-Blockade und HFNEF

Zusammenfassung

- Patienten mit HFNEF haben eine substantielle kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Irbesartan reduzierte in dieser Studie den primären Endpunkt nicht – wie schon 2 andere RAS Blocker in früheren Studien
- Es gibt für diese Patientengruppe weiterhin keine Evidenz basierte Therapie
- Eine bessere Definition und mechanistische Einsicht in dieses Krankheitsbild ist dringend erforderlich

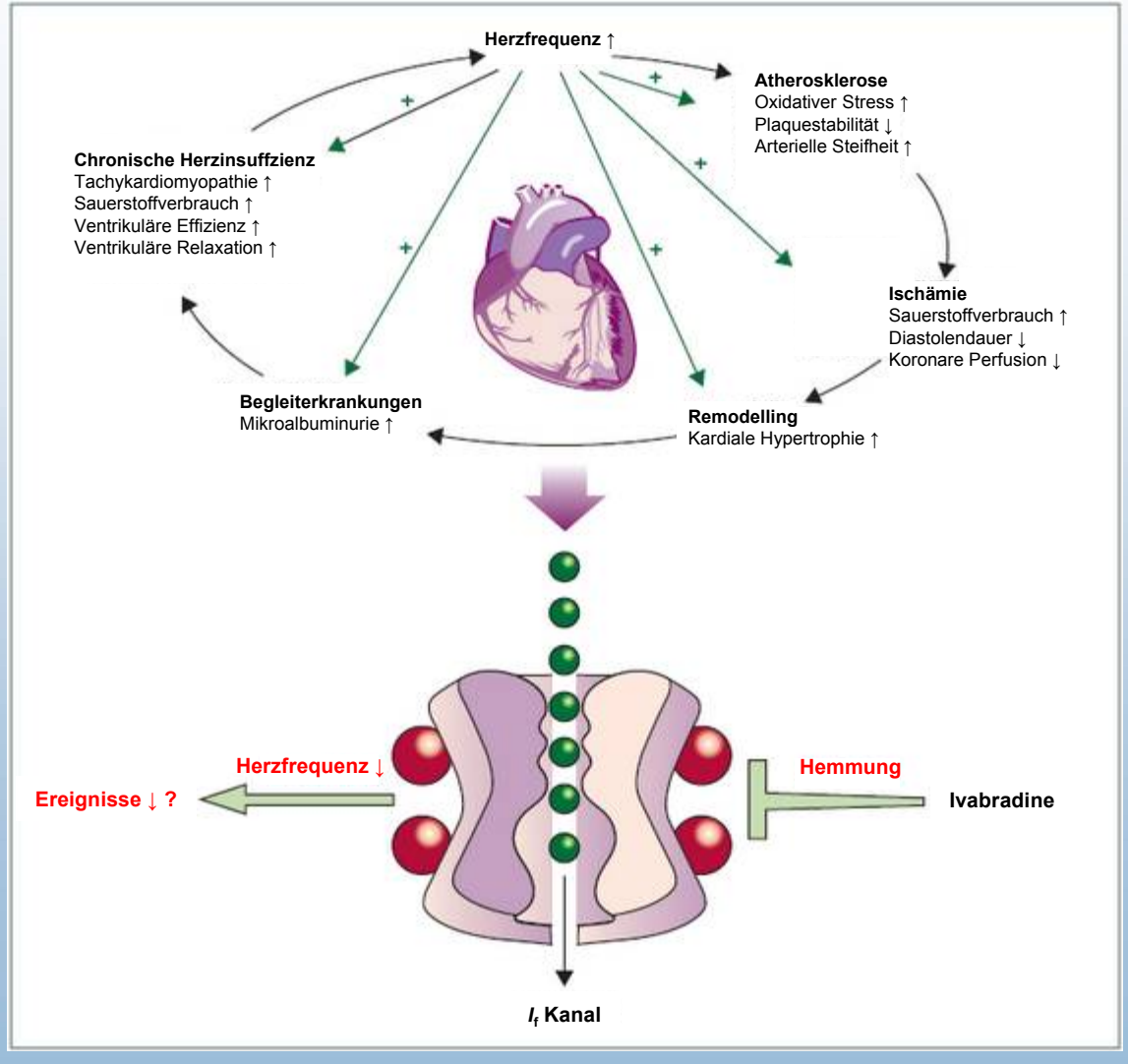
Massie BM et al. N Engl J Med 2008; 359: online first

BEAUTIFUL: „Bedeutung der Herzfrequenz für kardiovaskuläre Ereignisse“

Sonntag 31. August 2008
European Society of Cardiology, München
Prof. Dr. Kim Fox
(Brompton Hospital, UK)

BEAUTIFUL: Herzfrequenz und CV Ereignisse

Hintergrund



Reil JC und Böhm M, Lancet 2008; 372: 779-780

BEAUTIFUL: Herzfrequenz und CV Ereignisse
Studiendesign

- Hypothese:
  - Der I_f-Kanal-Hemmer Ivabradine (5 bzw. 7,5 mg bid) führt über eine Frequenzsenkung zur Senkung von Morbidität und Mortalität
- Einschlusskriterien:
  - Dokumentierte KHK, dokumentierte Ejektionsfraktion < 40%, Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von min. 60 Schlägen / min
- Endpunkte:
  - Primär: Kombination aus CV Tod, Krankenhauseinweisung wegen Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz
  - Prä-spezifizierte Subgruppenanalyse für 1) alle Patienten (Herzfrequenz ≥ 60 bpm) und 2) für Patienten mit Herzfrequenz ≥ 70 bpm
- Design:
  - Randomisierte, doppelblinde, Plazebo kontrollierte Studie mit 10.917 randomisierten Patienten
  - Nachbeobachtung für 19 Monate (Median; Max. 35 Monate; >99,9% Follow-up)

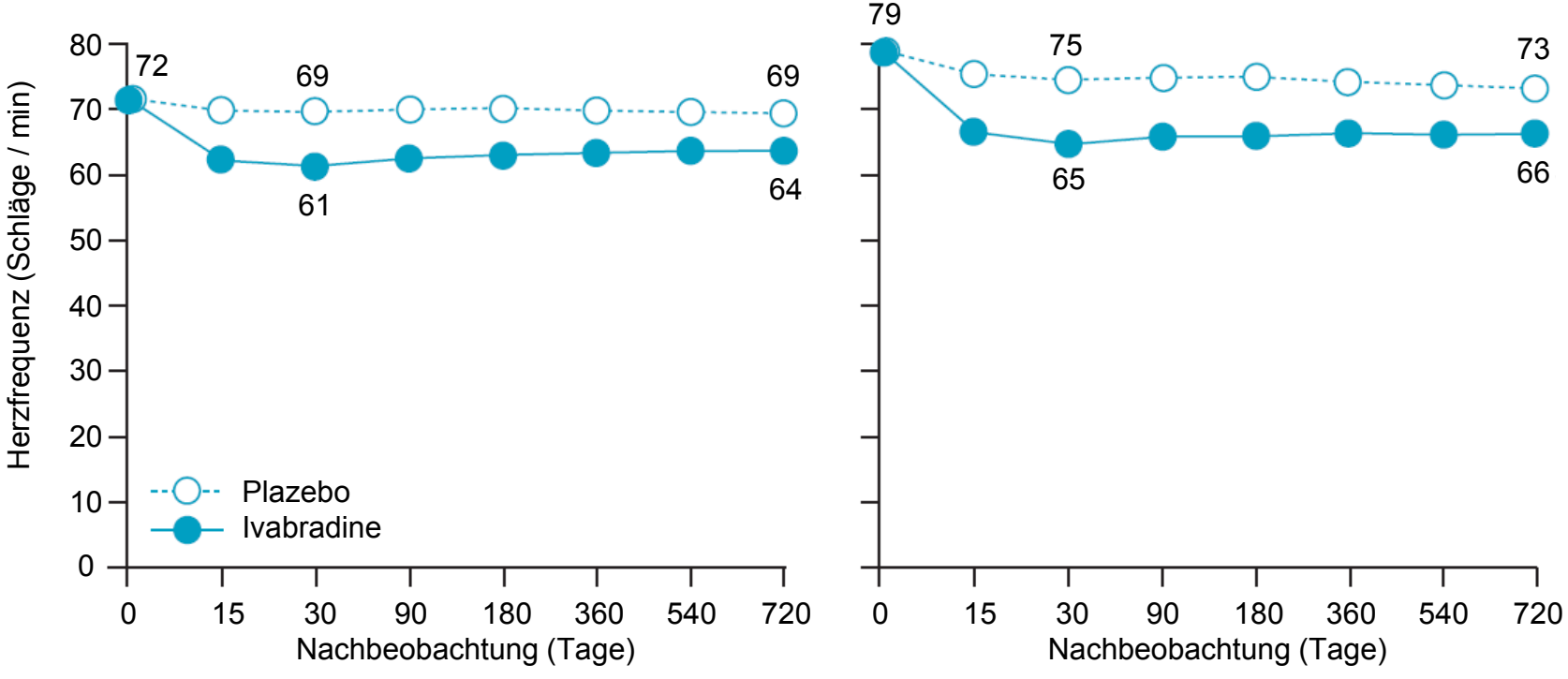
Fox K et al., Lancet 2008; 372: 807-816

BEAUTIFUL: Herzfrequenz und CV Ereignisse

Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradine

Mittlere Herzfrequenz

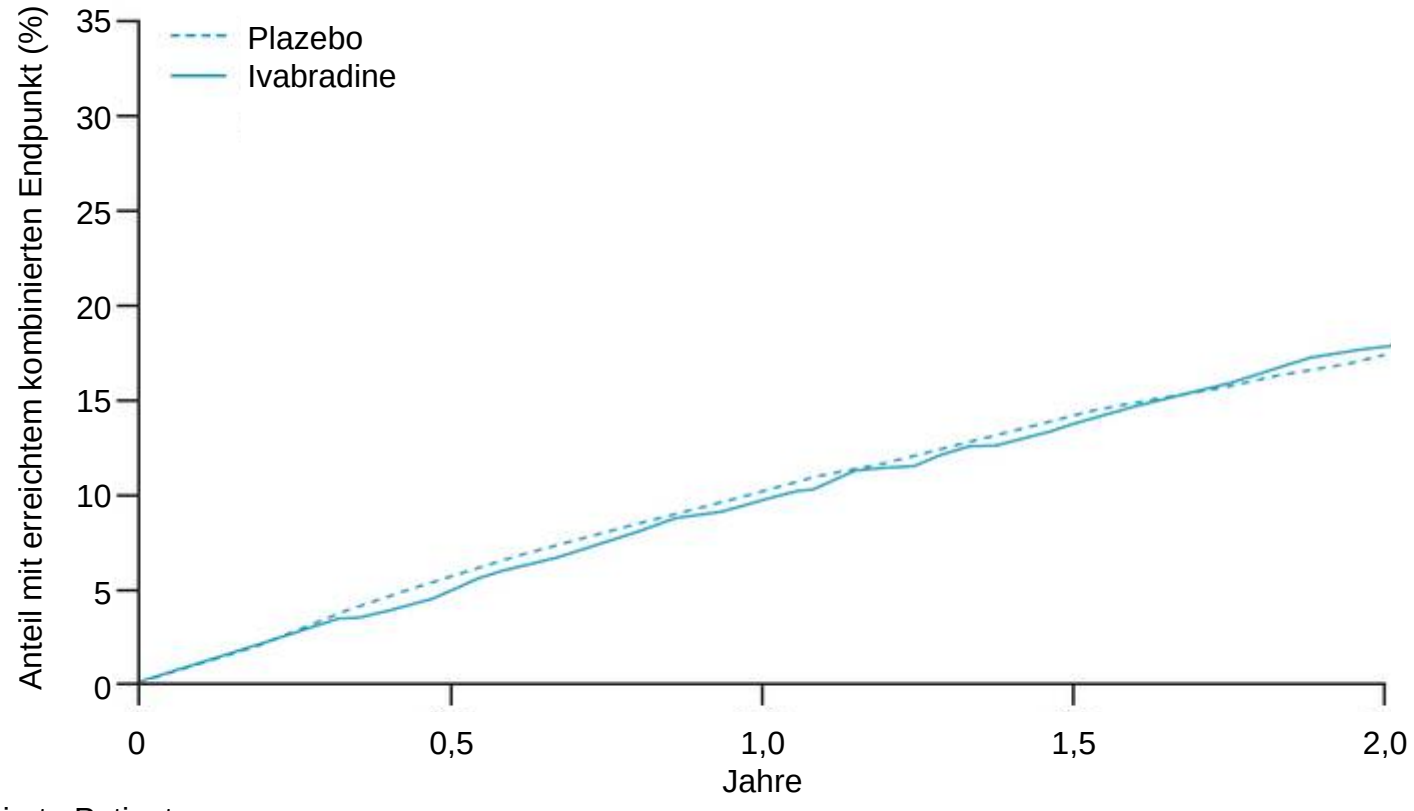
Gesamtpopulation (HF ≥ 60 bpm) | Subgruppe (HF ≥ 70 bpm)



Fox K et al., Lancet 2008; 372: 807-816

BEAUTIFUL: Herzfrequenz und CV Ereignisse

PE: CV Tod, Krkhs Einweisung wg. MI oder Herzinsuffizienz

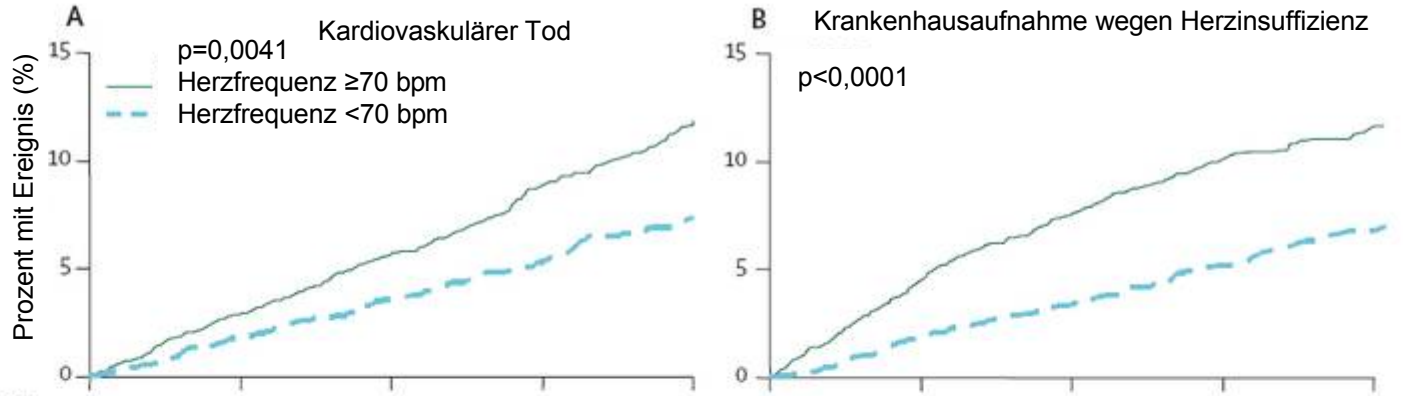


Exponierte Patienten					
Plazebo	5438	5073	4638	2898	1255
Ivabradine	5479	5140	4668	2971	1279

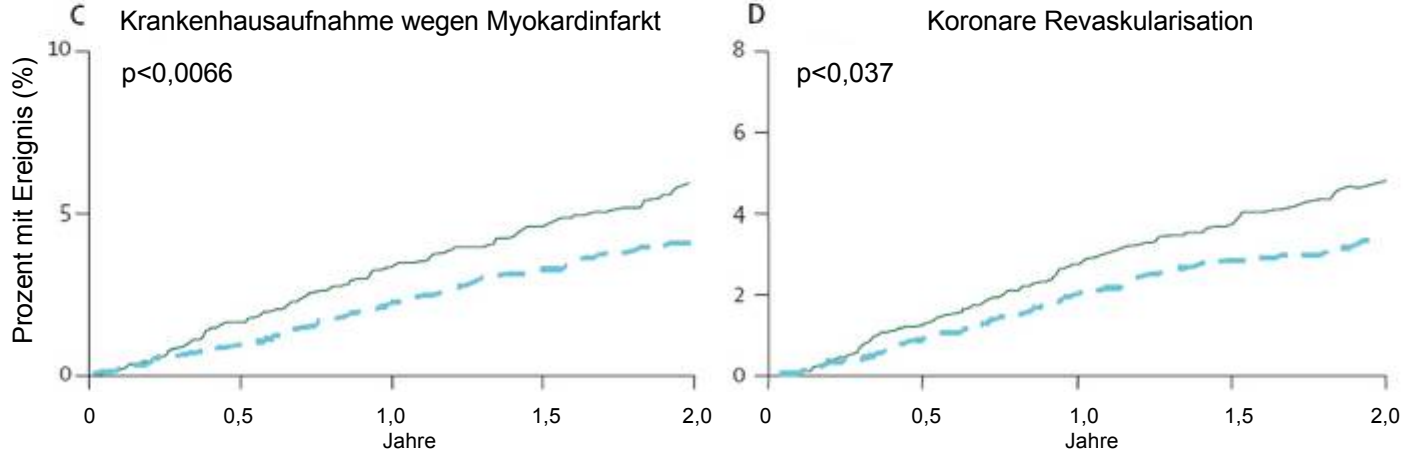
Fox K et al., Lancet 2008; 372: 807-816

BEAUTIFUL: Herzfrequenz und CV Ereignisse

Subgruppenanalysen nach Herzfrequenz



Exponierte Patienten										
Herzfrequenz ≥70 bpm	2693	2580	2405	1537	639	2693	2480	2265	1436	593
Herzfrequenz <70 bpm	2745	2670	2510	1578	722	2745	2628	2445	1516	683



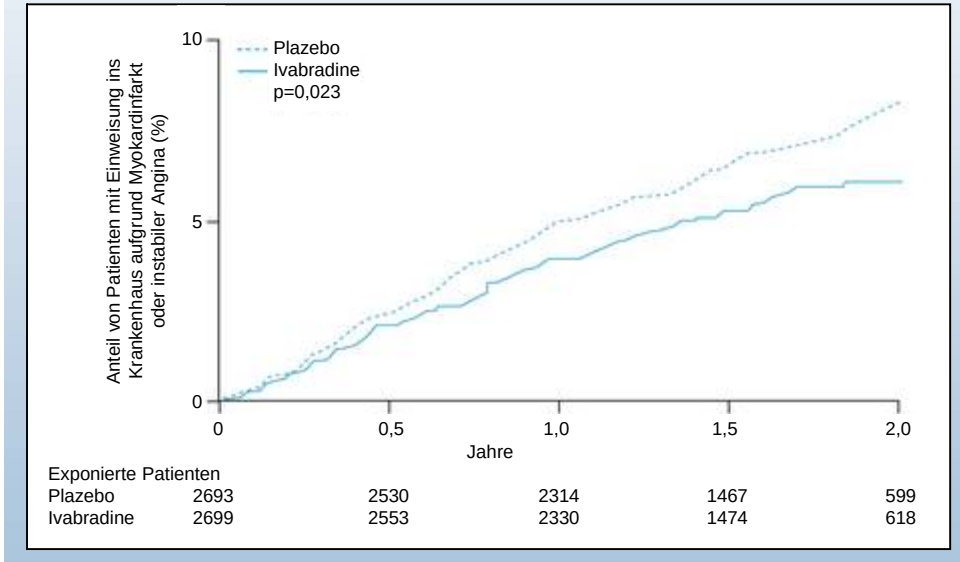
Exponierte Patienten										
Herzfrequenz ≥70 bpm	2693	2548	2347	1493	617	2693	2552	2347	1483	624
Herzfrequenz <70 bpm	2745	2653	2467	1542	703	2745	2649	2463	1537	703

Fox K et al., Lancet 2008; 372: 817-821

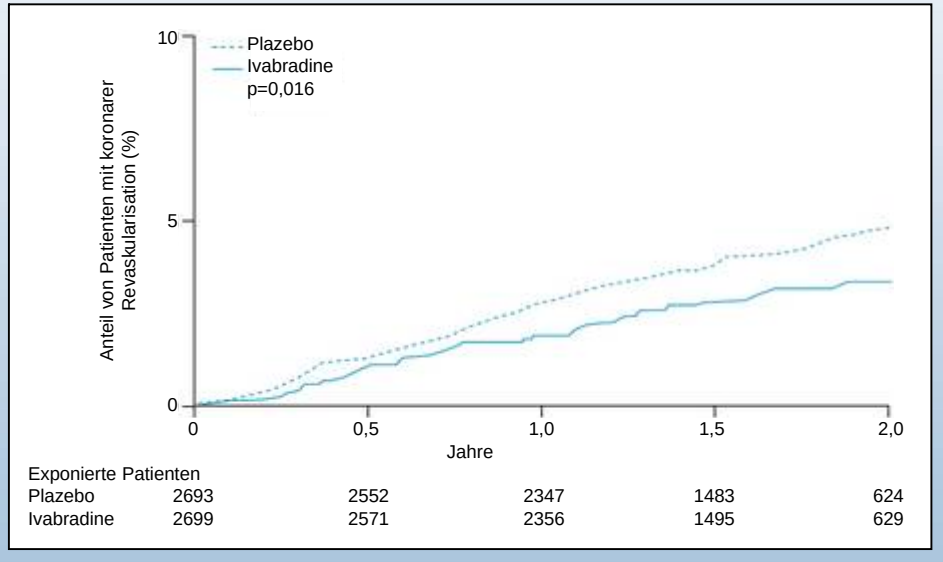
BEAUTIFUL: Herzfrequenz und CV Ereignisse

Subgruppenanalysen nach Herzfrequenz (HF ≥ 70 bpm)

Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt oder instabiler Angina



Koronare Revaskularisation



Fox K et al., Lancet 2008; 372: 817-821

BEAUTIFUL: Herzfrequenz und CV Ereignisse
Zusammenfassung

- Die Frequenzsenkung mit Ivabradine (6 bpm ↓) führte zu keiner Senkung CV Ereignisse bei KHK und EF < 40%
- Frequenz < 70 bpm führte (unabhängig von Ivabradine)
  - zur Senkung von kardiovaskulärem Tod, Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt und koronarer Revaskularisation
- Bei Frequenz ≥ 70 bpm führte die Gabe von Ivabradine
  - zu einer Senkung von Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt oder instabiler Angina und koronarer Revaskularisation
- Patienten mit KHK, einer EF < 40% und Herzfrequenz ≥ 70 sind eine Hochrisikopopulation für CV Ereignisse – hier kann der Einsatz von Ivabradine sinnvoll sein zur Senkung koronarer Ereignisse

GISSI-HF Investigators, Lancet 2008; online 31. August 2008

ATHENA-Subgruppenanalyse: „Prävention des Schlaganfalls mit Dronedarone“

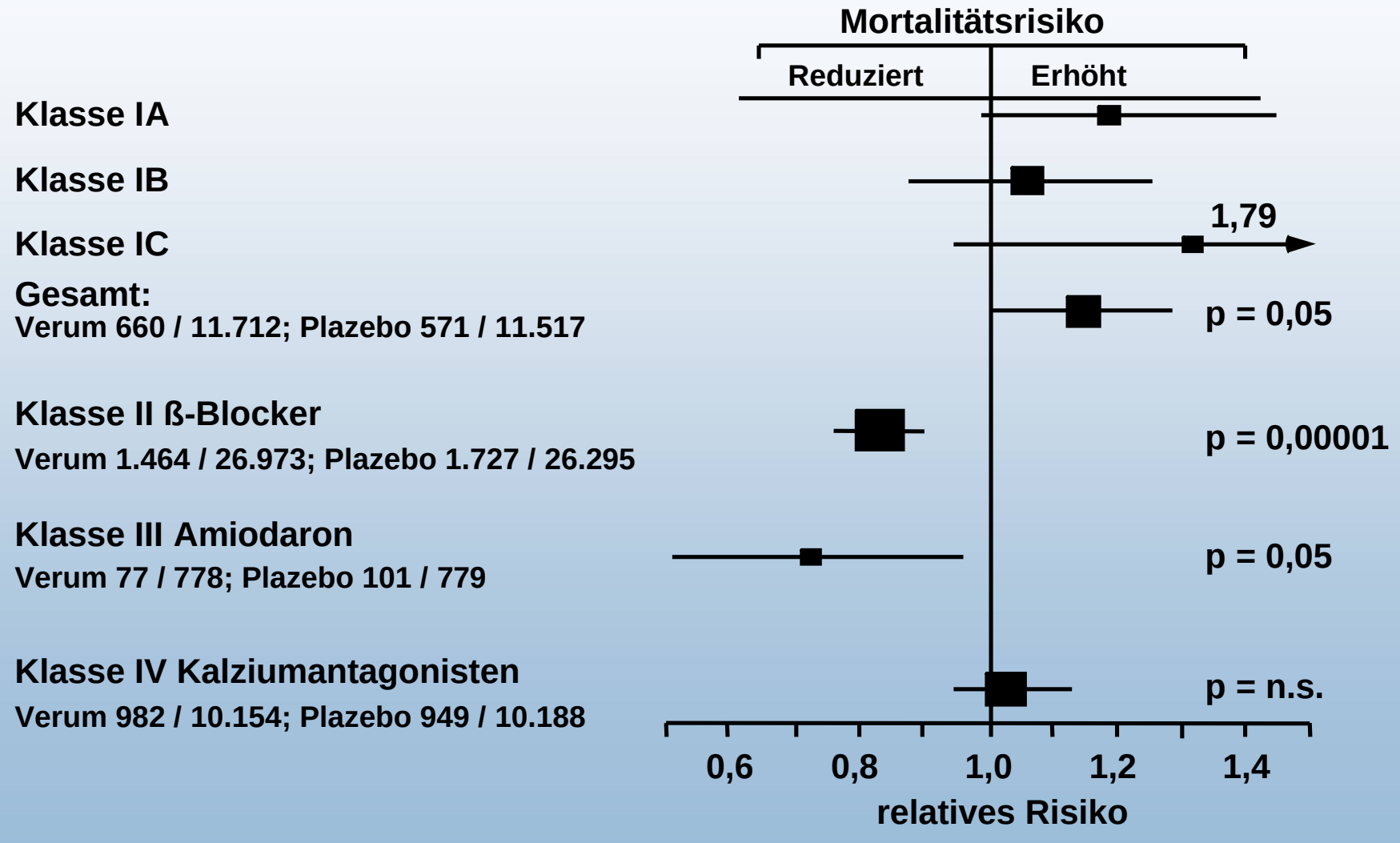
Mittwoch 03. September 2008

European Society of Cardiology, München

Prof. Dr. Stuart J. Connolly

(McMaster University, Hamilton, Canada)

Ergebnis einer Metaanalyse:
Kardiovaskuläre Mortalität unter Antiarrhythmika



Teo KK et al., JAMA 1993; 270: 1589-1595

ATHENA: Schlaganfälle bei Rhythmuskontrolle
Hintergrund

- Vorhofflimmern führt häufig zu kardiovaskulären Ereignissen (insbesondere Schlaganfall)
- Die Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika reduziert die Zahl der Schlaganfälle nicht
- Verfügbare Antiarrhythmika sind durch moderate Wirksamkeit und Sicherheits- / Verträglichkeitsaspekte limitiert
- Dronedarone ist ein neues Medikament, das sowohl den Rhythmus als auch die Frequenz kontrolliert

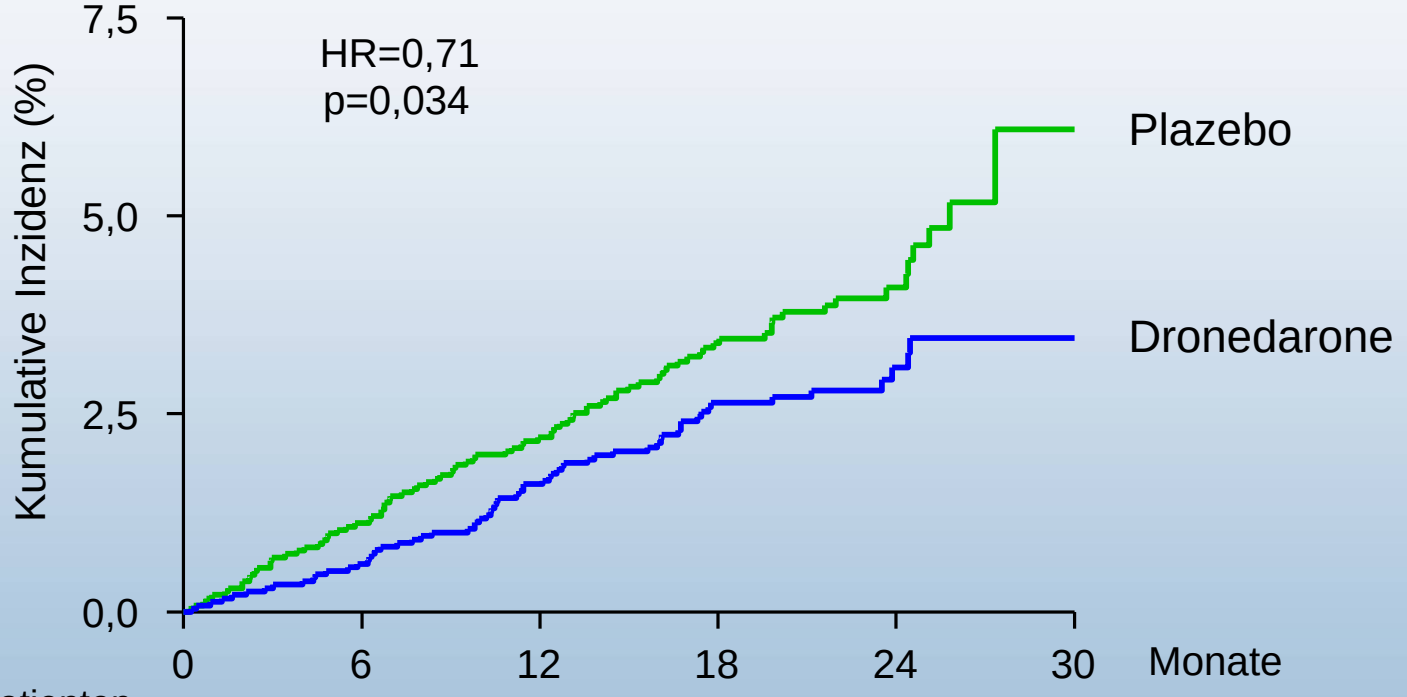
ATHENA: Dronedarone
Studiendesign

- Hypothese:
  - Dronedarone 400 mg bid verlängert die Zeit bis zum ersten CV bedingten Krankenhausaufenthalt oder die Gesamtmortalität
- Einschlusskriterien:
  - VHF (Ø permanent), Alter ≥ 75 o. 70-74 Jahre + min. eine der folgenden Erkrankungen: 2-er Kombitherapie bei Hypertonie, Schlaganfall (auch TIA) oder systemische Embolie, Diabetes, LAD ≥ 50 mm im Echo, LVEF < 40% (2D Echo)
- Endpunkte:
  - Primär: Zeit bis zum ersten CV bedingten Krankenhausaufenthalt oder Gesamtmortalität
  - Sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, CV bedingter Krankenhausaufenthalt
- Design:
  - Randomisierte, doppelblinde, Plazebo kontrollierte Studie in > 500 Zentren und mit 4.628 randomisierten Patienten; Nachbeobachtung für 21 ± 5 Monate

Hohnloser SH, J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 69-73

ATHENA: Primärer Endpunkt

Krankenhausaufnahme aufgrund CV Ursachen oder Tod



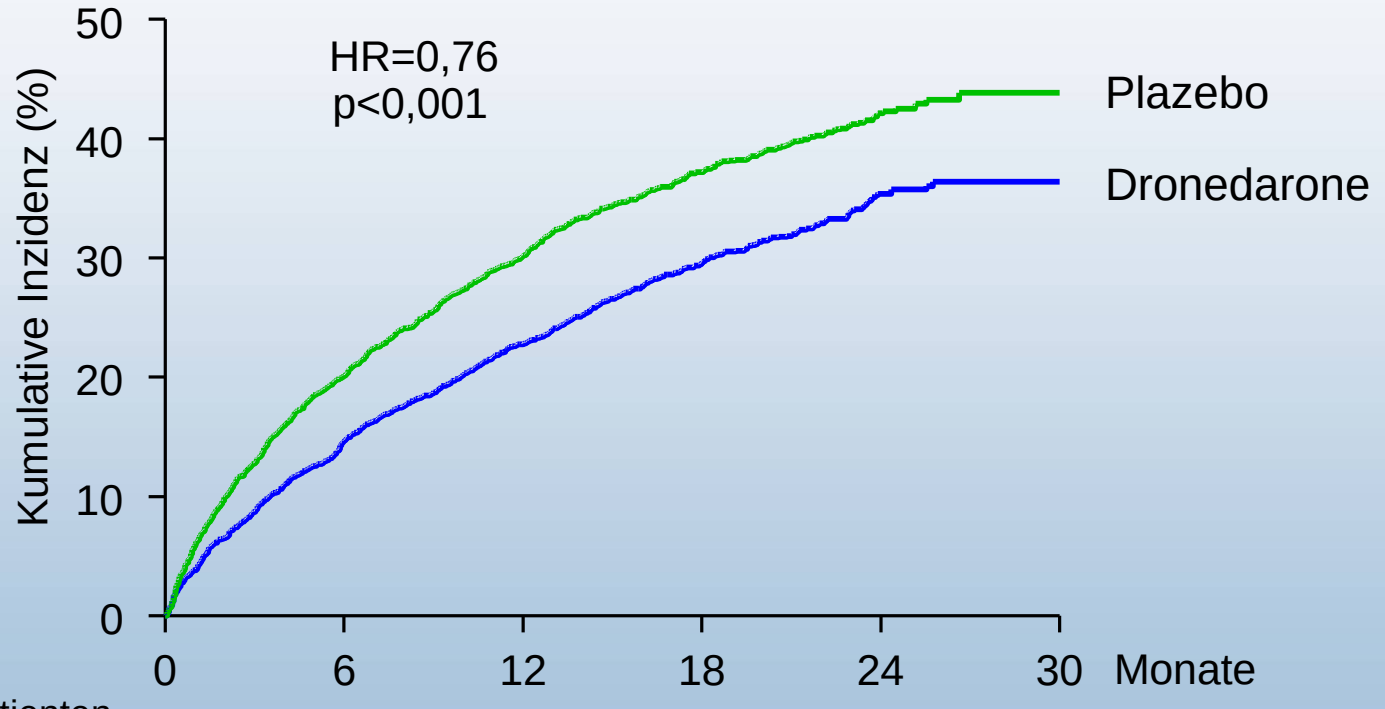
Exponierte Patienten						
Plazebo	2327	2290	2250	1629	636	7
Dronedarone	2301	2274	2240	1593	615	4

Mittlere Nachbeobachtung 21 ± 5 Monate

Hohnloser SH, HRS San Francisco 15. Mai 2008; Connolly SJ, ESC München 03. September 2008

ATHENA: Sekundärer Endpunkt

Kardiovaskuläre Mortalität



Exponierte Patienten						
Plazebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedarone	2301	1963	1776	1177	403	2

Mittlere Nachbeobachtung 21 ± 5 Monate

Hohnloser SH, HRS San Francisco 15. Mai 2008; Connolly SJ, ESC München 03. September 2008

ATHENA: Risikofaktoren für Schlaganfall

Begleitmedikation und Medikation zu Studienbeginn

Begleiterkrankungen	**Plazebo (n=2.327)**	**Dronedarone (n=2.301)**
Herzinsuffizienz	693 (29,8%)	672 (29,2%)
Hypertonie	1.996 (85,8%)	1.999 (86,9%)
Alter ≥ 75 Jahre	978 (42,0%)	947 (41,2%)
Diabetes	463 (19,9%)	482 (20,9%)
Schlaganfall/TIA	300 (12,9%)	316 (13,7%)
$CHADS_2 \leq 1$	846 (36,4%)	793 (34,5%)
$CHADS_2 \geq 2$	1.481 (63,6%)	1.508 (65,5%)
Mittlerer $CHADS_2$	2,03	2,06
Antikoagulation		
OAK + TAH	334 (14%)	348 (15%)
OAK allein	1.050 (45%)	1.055 (46%)
OAK gesamt	1.384 (60%)	1.403 (61%)
TAH allein	765 (33%)	723 (31%)
Keine	178 (8%)	175 (8%)

Connolly SJ, ESC München 03. September 2008

ATHENA: Reduktion von Schlaganfällen
und anderen kardiovaskulären Ereignissen

	Plazebo	Dronedarone	HR (95%KI)	p-Wert
Schlaganfall	20 (1,79%)	46 (1,19%)	0,66 (0,46-0,96)	0,027
Schlaganfall /TIA	80 (2,05%)	53 (1,37%)	0,67 (0,47-0,94)	0,020
Tödlicher Schlaganfall	21 (0,54%)	14 (0,36%)	0,67 (0,34-1,32)	0,247
Schlaganfall, ACS, CV Tod	216 (5,52%)	147 (3,80%)	0,68 (0,55-0,84)	<0,001
Schlaganfall, ACS, Tod	262 (6,70%)	196 (5,06%)	0,75 (0,62-0,90)	0,002

Connolly SJ, ESC München 03. September 2008

ATHENA: Rhythmuskontrolle
Zusammenfassung

- Die Zeit zum ersten CV bedingten Krankenhausaufenthalt oder die Gesamtmortalität war verlängert
- Gesamtmortalität (-16%, p=n.s.), kardiovaskuläre Mortalität (-29%; p<0,001), Hospitalisierung (-25%; p=0,034) waren deutlich vermindert
- Dronedarone reduziert bei Vorhofflimmern und moderatem bis hohem Risiko die Zahl der Schlaganfälle um 34% (p=0,027)
- Konsistente Wirkung bei verschiedenen Begleiterkrankungen und Begleitmedikation

JPAD:
„Primärprävention mit ASS bei Diabetes“

Sonntag 09. November 2008

American Heart Association, New Orleans

Prof. Dr. Hisao Ogawa

(Jumamoto University, Kumamoto City, Japan)

JPAD: Primärprävention ASS bei Diabetes

Hintergrund

- Das Risiko für CV Ereignisse ist bei Typ-2 Diabetikern um den Faktor 2-4 erhöht
- ASS wird in vielen Leitlinien für die Primärprävention empfohlen
- Frühere ASS Studien zur Primärprävention hatten zwar Diabetiker, aber nur als Subgruppe
- Darüber hinaus gab es keine Daten für Japaner

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300: 2134-2141

JPAD: Primärprävention ASS bei Diabetes

Studiendesign

- Frage:
  - Reduziert ASS atherosklerotische Endpunkte bei Patienten mit Diabetes?
- Endpunkte:
  - Primär: jegliches atherosklerotisches Ereignis

    (plötzlicher Tod, koronarer, zerebrovaskulärer und aortaler Tod, nicht-tödl. MI, instabile Angina, Angina unter Belastung (neu), nicht-tödl. Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall, TIA, nicht-tödl. aortale und periphere Gefäßerkrankungen)
  - Sekundär: jede Komponente des primären Endpunkts und jede Kombination der primären Endpunkte und Gesamtmortalität; unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Design:
  - RCT, nicht verblindet, PROBE Design, ASS oder Plazebo, T2D zwischen 30 und 85 Jahren
  - Keine Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen
  - 2.539 randomisierte Patienten (1.262 ASS, 1.277 Plazebo)

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300: 2134-2141

JPAD: Primärprävention ASS bei Diabetes

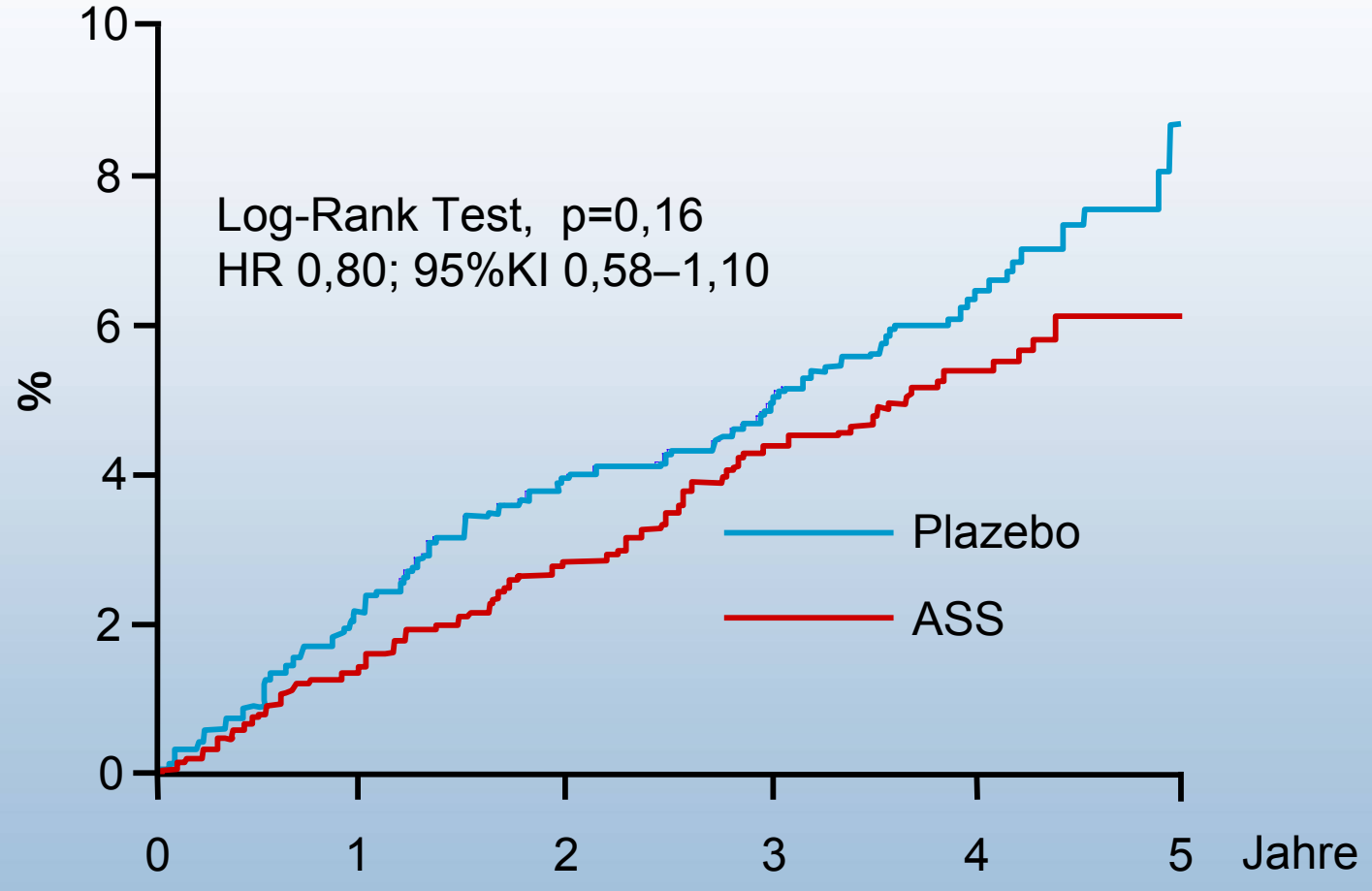
Patientencharakteristika

	ASS (n = 1.262)	Plazebo (n = 1.277)
Alter (Jahre)	65 ± 10	64 ± 10
Männer, n (%)	706 (56)	681 (53)
Raucher, n (%)	289 (23)	248 (19)
Body Mass Index (kg/m^2)	24 ± 4	24 ± 4
Hypertonie, n (%)	742 (59)	731 (57)
Dyslipidämie, n (%)	680 (54)	665 (52)
Dauer des Diabetes (Jahre), Median (IQR)	7,3 (2,8-12,3)	6,7 (3,0-12,5)
Systol. Blutdruck (mm Hg)	136 ± 15	134 ± 15
Diastol. Blutdruck (mm Hg)	77 ± 9	76 ± 9

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300: 2134-2141

JPAD: Primärprävention ASS bei Diabetes

Primärer Endpunkt

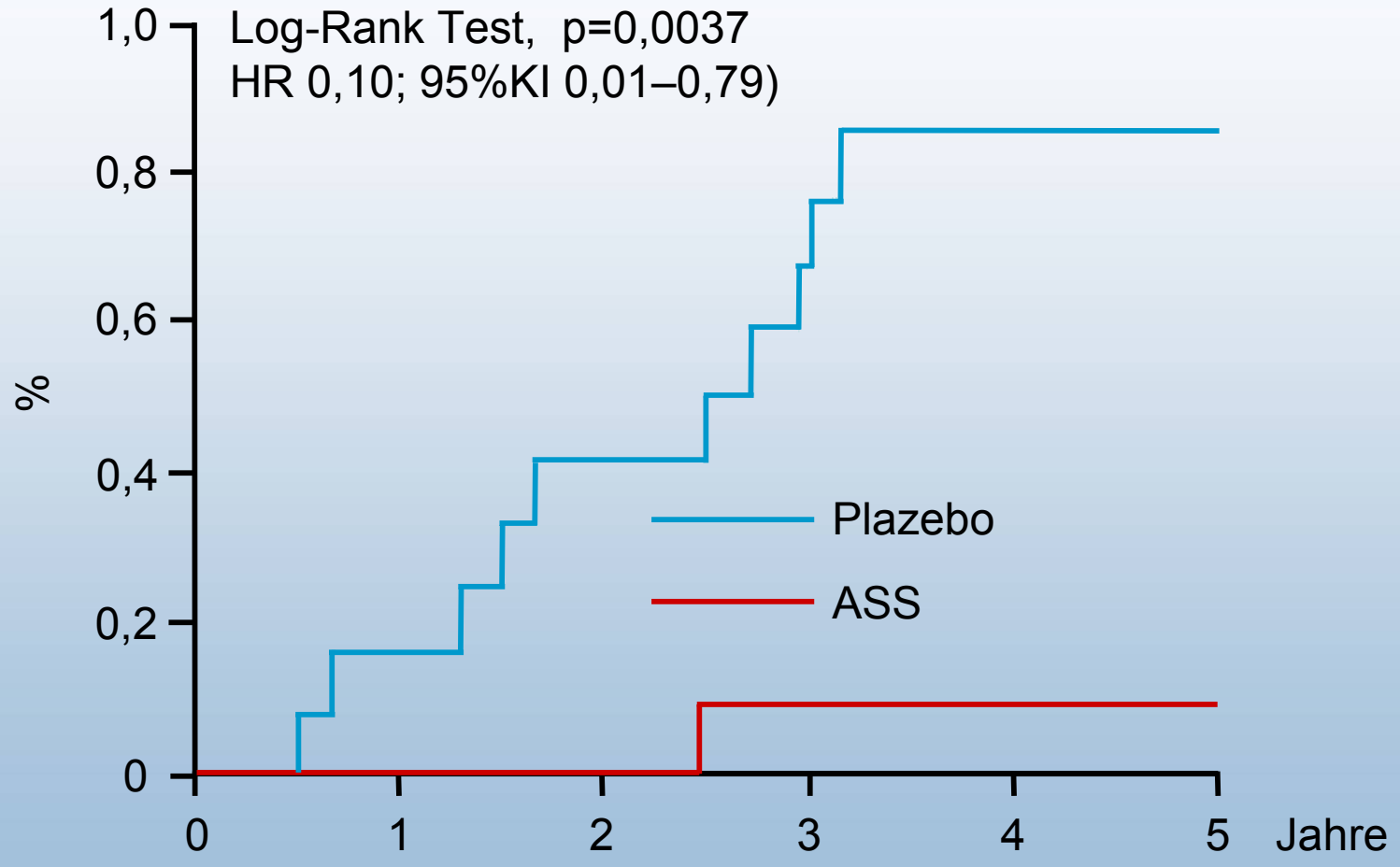


Plazebo (n)	1277	1220	1165	1117	813	135
ASS (n)	1262	1210	1159	1095	806	140

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300: 2134-2141

JPAD: Primärprävention ASS bei Diabetes

Tödliche koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse



Plazebo (n)	1277	1220	1165	1117	813	135
ASS (n)	1262	1210	1159	1095	806	140

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300: 2134-2141

JPAD: Primärprävention ASS bei Diabetes

Andere Endpunkte

	ASS n (%)	Plazebo n (%)	HR	95% KI	p-Wert
Koronare Ereignisse	28 (2,2)	35 (2,7)	0,81	0,49–1,33	0,40
Tödl. MI	0 (0)	5 (0,4)			
Nicht-tödl. MI	12 (1,0)	9 (0,7)	1,34	0,57–3,19	0,50
Instabile Angina	4 (0,3)	10 (0,8)	0,40	0,13–1,29	0,13
Stabile Angina	12 (1,0)	11 (0,9)	1,10	0,49–2,50	0,82
Sschlaganfall	28 (2,2)	32 (2,5)	0,84	0,53–1,32	0,44
Tödl. Schlaganfall	1 (0,08)	5 (0,4)	0,20	0,024–1,74	0,15
Nicht-tödl. Schlaganfall (ischämisch)	22 (1,7)	24 (1,9)	0,93	0,52–1,66	0,80
Nicht-tödl. Schlaganfall (hämorrhagisch)	5 (0,4)	3 (0,2)	1,68	0,40–7,04	0,48
TIA	5 (0,4)	8 (0,6)	0,63	0,21–1,93	0,42
pAVK	7 (0,6)	11 (0,9)	0,64	0,25–1,65	0,35
Gesamtmortalität	34 (2,7)	38 (3,0)	0,90	0,57–1,14	0,67

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300: 2134-2141

JPAD: Primärprävention ASS bei Diabetes

Zusammenfassung

- JPAD ist die größte Studie zur Primärprävention beim Typ-2 Diabetes
- Auch wenn der primäre Endpunkt die Signifikanz nicht erreichte, wurde die Wirkung für tödliche koronare und tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse gezeigt
- Bei älteren Patienten zeigte sich ein Trend zur Reduktion der Gesamtheit aller Ereignisse
- JPAD zeigte, dass die Gabe von ASS für die Primärprävention beim Diabetes sicher ist

Ogawa H et al. JAMA 2008; 300: 2134-2141